

GUÍA TERAPÉUTICA PARA EL MANEJO DE LA ESQUIZOFRENIA



Patrocinado por



JANSSEN-CILAG

Tu salud es nuestra empresa

EDITORES

Dr. Edgard Belford
Dr. Enrique Camarena Robles
Dr. Wázcar Verduzco Fragoso
Dr. Carlos Sánchez

AUTORES

Dr. Rogelio Apiquian Guitart
Investigador en Ciencias Médicas E, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Dr. Carlos Aviña Cervantes

Ricardo Colín Piana
Psiquiatra.
Subdirector de Enseñanza, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Secretaría de Salud, México.
Profesor Titular de Psiquiatría
Facultad de Medicina, Universidad La Salle, México.

Dr. Alejandro Díaz Anzaldúa

Dr. Fernando Corona Hernández

Dra. Socorro González Valadez

Dr. Miguel Herrera Estrella

Dr. Omar Kawas Valle

Dr. Humberto Nicolini Sánchez
Investigador Titular, Departamento de Genómica, Universidad de la Ciudad de México.

Dra. Cristina Lóyzaga Mendoza
Maestra en Ciencias
Diplomado en Manejo Integral de los Trastornos Esquizofrénicos
Coordinadora de la Clínica de Trastorno Obsesivo-compulsivo del Instituto Nacional de Psiquiatría. Ramón de la Fuente Muñiz.
Correo: cloyzaga@imp.edu.mx y crisloyzaga@yahoo.com.mx

Claudia Ontiveros Esqueda.
Médico pasante del servicio social, de la Universidad de Guadalajara. Asistente editorial de la revista "Investigación en Salud". zianyana_clau@yahoo.com.mx

Dr. Héctor Alejandro Ortega Soto,
Investigador Ciencias Médicas,
Clínica de Esquizofrenia Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Dra. Ma. Luisa Rascón Gasca
Investigadora en Ciencias Médicas "E" de la Dirección de Investigaciones Epidemiológicas y Psicosociales; del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. México, D.F. Correspondencia: María Luisa Rascón G Calz.México- Xochimilco # 101 Col. San Lorenzo Huipulco México DF. CP:14370. rascong@imp.edu.mx

Dra. María Soledad Rodríguez Verdugo
Médico Especialista en Psiquiatría
Coordinadora de la Clínica de Esquizofrenia INPRF

Dr. Marcelo Valencia Collazos

Dr. Wázcar Verduzco Fragoso
COORDINADOR CLINICO DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
HOSPITAL DE PSIQUIATRIA SAN FERNANDO, IMSS.
COORDINADOR SECCION ACADEMICA DE ESQUIZOFRENIA DE LA ASOCIACION PSIQUIATRICA MEXICANA
Dr. Sergio Javier Villaseñor Bayardo.
Psiquiatra, antropólogo, miembro del Sistema Nacional de Investigadores, nivel I. Profesor Investigador titular B de la Universidad de Guadalajara. Miembro de la Academia Mexicana de Ciencias. Presea Enrique Díaz de León por el mérito a la investigación 2005. sjavier@cencar.udg.mx

REVISORES

Dra. Margarita Becerra Pino
Dr. Enrique Chávez León
Dr. José Luis Esquinca Ramos
Dr. Rogelio Gallegos Cázares
Dr. Eric Landa Fournier
Dr. Amado Nieto Caraveo
Dr. Eduardo Núñez Bernal
Dra. Martha Ontiveros Uribe
Dr. Jesús Ramírez Bermúdez

Contenido

I) USO DE ANTIPSICOTICOS	7
II) ETIOLOGIA Y FISOPATOGENIA	13
III) EPIDEMIOLOGIA	15
IV) MANIFESTACIONES CLINICAS	17
V) CRITERIOS DIAGNOSTICOS	22
VI) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: 1) FASE AGUDA, 1er. BROTE 2) FASE DE ESTABILIZACIÓN 3) EVENTOS ADVERSOS	25
VII) CAMBIO DE ANTIPSICOTICO	27
VIII) PACIENTES REFRACTARIOS	30
IX) TRATAMIENTO COADYUVANTE	35
X) ESQUIZOFRENIA Y TOC	40
XI) SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES	45
XII) LOS EFECTOS METABOLICOS	48
XIII) MONITORIZACIÓN	50
XIV)RIESGO SUICIDA	54
XV) POBLACIONES ESPECIALES	58
XVI) TERAPIA ELECTROCONVULSIVA	63
XVII) PSICOEDUCACION	67
XVIII)EL TRATAMIENTO PSICOSOCIAL	68
XIX) LA INTERVENCIÓN FAMILIAR	70
XX) LA REHABILITACIÓN	83
XXI) ASPECTOS TRANSCULTURALES	
XXII) ALGORITMOS	
XIII) REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	

USO DE MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS

El progreso en la farmacoterapia de las enfermedades mentales ha continuado desde la introducción de los primeros medicamentos psicotrópicos al comienzo de la década de los años cincuenta del siglo XX.

A partir de entonces, el desarrollo de las neurociencias y la aplicación de la biotecnología en la psicofarmacología han abierto la vía para la investigación de nuevos fármacos en base a su afinidad por receptores específicos, lo que ha proporcionado tratamientos más eficaces y seguros y así mejorar la calidad de vida de quienes padecen un trastorno mental.

Ejemplo de ello lo es el advenimiento de la segunda generación de medicamentos antipsicóticos (atípicos).

En un principio la clorpromazina, que nace en 1952, fue denominada fármaco neuroléptico (derivado del griego neuron y leipsis, que quiere decir "contener el sistema nervioso") para describir sus efectos de inhibición psicomotriz. El nombre implicaba que las propiedades terapéuticas antipsicóticas y los efectos motores adversos estaban unidos ineludiblemente. Por lo tanto la clorpromazina y los muchos compuestos antipsicóticos que fueron surgiendo durante los siguientes 25 años fueron considerados como pertenecientes a la clase de los fármacos neurolépticos en los cuales los efectos terapéuticos típicamente eran inseparables de los efectos secundarios extrapiramidales (SEPs) que producían.

El arribo de los fármacos antipsicóticos de segunda generación al inicio de los años noventa del siglo pasado ha cambiado el perfil de riesgo/beneficio de estos medicamentos.

Cuando se desarrolló la clozapina a finales de los años 60s, se comprobó que tenía efectos antipsicóticos pero que carecía tanto de efectos antagonistas sobre la catalepsia como los de la apomorfina en animales, lo que sugería una reducida probabilidad de desarrollar efectos extrapiramidales en los pacientes y, por consiguiente, tener un menor riesgo de producir síntomas motores extrapiramidales. Debido a esto, el nuevo fármaco fue inicialmente denominado como una "anomalía" (Schmutz y cols., 1967; Stille y Hippus, 1971), y más tarde como un neuroléptico o antipsicótico de "segunda generación" o "atípico".

Sin embargo, el término neuroléptico en si es un término poco adecuado ya que ninguno de los antipsicóticos de segunda generación es un neuroléptico en el sentido de no ser producto de la investigación anestésica, como si lo fue la clorpromacina. Así, el término más adecuado para agrupar este tipo de fármacos es el de medicamentos antipsicóticos.

Si bien la clozapina fue introducida para su uso clínico hace unos cuarenta años, deja de utilizarse en América Latina y no es sino hasta hace 15 que se retoma como alternativa farmacológica para la esquizofrenia y se construye entonces el modelo de "atipicidad" de los antipsicóticos.

Un criterio importante para determinar si un antipsicótico es atípico o de segunda generación es que debe tener una menor probabilidad de provocar síntomas extrapiramidales, sin embargo, cuando se utilizan dosis elevadas pueden presentarse efectos secundarios como acatisia, parkinsonismo, distonias, disquinesia tardía e hiperprolactinemia, similares a los observados con antipsicóticos típicos o de primera generación. Estos efectos secundarios han continuado planteando problemas.

Aunque los niveles de respuesta varían, aproximadamente un 60% de los que toman las dosis adecuadas de antipsicóticos típicos presentan un SEP grave (Chakso y cols., 1992), incluyendo Parkinsonismo, distonia y acatasia. Además, la forma más preocupante de efectos extrapiramidales, la discinesia tardía puede ser irreversible y su incidencia ha sido estimada en un 5% anual (Kane 1995). Los esfuerzos para minimizar otros efectos extrapiramidales han puesto de manifiesto que el incremento de la dosis produce un incremento de la eficacia pero al mismo tiempo de los efectos secundarios; al reducir las dosis se reducen los efectos secundarios pero a su vez aumentan las tasas de recaída (Dawkins y cols., 1999). En general los antipsicóticos atípicos tienen un rango de dosificación más estrecho en comparación con los antipsicóticos típicos.

Algunos otros antipsicóticos atípicos muestran una menor propensión que los antipsicóticos típicos de baja potencia a causar hipotensión y taquicardia así como efectos colaterales anticolinérgicos tales como boca seca y trastornos de la acomodación, lo cual es debido a su baja afinidad por los receptores alfa 1-adrenérgicos y por los muscarínicos.

Por lo anterior queda claro que no existen criterios absolutos para la "atipicidad" ya que se trata de un perfil que comprende diversas características que cumplen en mayor o en menor medida estos medicamentos.

Los criterios establecidos abarcan, además del ya mencionado, el neurobioquímico que define a los antipsicóticos atípicos como medicamentos capaces de bloquear receptores D2 para dopamina y receptores 5HT2 para serotonina, sin embargo, algunos de estos antipsicóticos tienen efecto en otros receptores los cuales no han sido suficientemente comprendidos hasta el momento.

No obstante, está ampliamente aceptado que la acción de los antipsicóticos típicos estriba en su capacidad para bloquear a receptores dopaminérgicos del tipo D2 en el sistema límbico y en el estriado. Suele aceptarse que el bloqueo de estos receptores en el sistema límbico es el responsable de la acción antipsicótica y que la reducción de la actividad del estriado los es de los efectos secundarios extrapiramidales (y posiblemente del desarrollo de la discinesia tardía); y que el bloqueo de los receptores D2 del eje hipotalámico-hipofisiario provoca una hiperprolactinemia.

Dada la semejanza de sus mecanismos de acción, los fármacos antipsicóticos típicos tienen pocas diferencias en cuanto a su eficacia terapéutica. Estudios de imagen cerebral indican que a dosis terapéuticas, la mayoría de estos antipsicóticos bloquean más del 70% de todos los receptores D2 en los ganglios basales de los pacientes con esquizofrenia, lo que podría explicar la dificultad en separar los efectos terapéuticos beneficiosos de la medicación de sus efectos secundarios extrapiramidales.

Como contrapartida, se acepta que el mecanismo de acción de muchos de los antipsicóticos atípicos como la clozapina, la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona, el aripiprazol y el amisulpride se debe a su antagonismo de los receptores 5HT2, además de una inhibición de los receptores D2 y otros subtipos de receptores dopaminérgicos.

La causa para la relativa ausencia de efectos secundarios extrapiramidales de algunos de estos antipsicóticos parece radicar en la reducida ocupación de los receptores D2 (50%).

La clozapina por ejemplo tiene una media de ocupación de los receptores D2 de los ganglios basales y de los receptores D1 del 46%. Parece ser que la clozapina se une diferencialmente a los receptores D2 en la corteza temporal (87% de ocupación), lo que plantea la posibilidad que la clozapina media sus efectos terapéuticos mediante el bloqueo selectivo de receptores D2 extraestriales; sin embargo, la información sobre este tema no es demasiado consistente y los efectos pueden ser debidos a la magnitud de la dosis y al tiempo de exposición.

Estudios con radioisótopos, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de protón único (SPECT), han proporcionado hallazgos importantes sobre la relación entre la ocupación de los receptores D2 y la dosis de medicación, la concentración en plasma del medicamento y la respuesta clínica. Para los antipsicóticos típicos, la respuesta terapéutica esta asociada a la ocupación de D2 de alrededor un 70%, que se puede alcanzar mediante dosis más bajas que las normalmente utilizadas (Heinz y cols., 1996). Para estos medicamentos los efectos secundarios extrapiramidales aumentan mientras que la respuesta terapéutica se mantiene inalterada con mayores niveles de ocupación de D2.

Aunque todavía no se han comprendido bien los mecanismos responsables de la mayor eficacia clínica y tolerancia a los antipsicóticos atípicos, se ha podido observar que su eficacia en general se debe a una baja ocupación de receptores D2 en contraposición a lo observado con antipsicóticos típicos. Sin embargo, no está muy claro si la incidencia reducida de efectos extrapiramidales que se observa con los antipsicóticos atípicos es debida simplemente a esa reducida ocupación de D2 o a la alta ocupación de los receptores 5HT2.

Factores como la ocupación de receptores dopaminérgicos D1 y D5 también pueden desempeñar un papel crucial, pero existe poca información sobre esta posibilidad. Además, hay una serie de cuestiones sin resolver como es la alta variación interindividual en los datos de imagen cerebral entre pacientes y controles, la influencia de medicamentos concomitantes, los posibles efectos de la dopamina endógena sobre la afinidad de los receptores por el ligando y la evaluación de los modelos de la densidad de receptores y sus niveles de ocupación.

La cuantificación de la densidad de receptores in vivo depende en gran medida de los modelos matemáticos empleados, lo que podría dar lugar a dudas sobre la validez de los datos obtenidos (Korf, 1997). Estos señalamientos han de ser tomados en cuenta al momento de sacar conclusiones sobre la relevancia clínica de la ocupación de los receptores obtenida a través de estudios de neuroimagen cerebral.

Sorprendentemente, los estudios con Tomografía por Emisión de Positrones (PET) de los efectos de la risperidona muestran que su ocupación del receptor D2 es similar a la de antipsicóticos típicos. Además, también se presentan síntomas extrapiramidales en algunos pacientes durante un tratamiento con risperidona a dosis altas. Sin embargo, estudios de PET con risperidona muestran que a dosis bajas pero clínicamente relevantes de 2 a 4 mg/día, la unión de risperidona es menor que con los antipsicóticos típicos (Kapur y cols., 1995). El relativo alto nivel de ocupación del receptor D2 de la risperidona también se encuentra con amisulpride (Martinot 1996), aunque amisulpride induce menos efectos extrapiramidales que los antipsicóticos típicos. La olanzapina también muestra una alta afinidad para receptores D2 en el estriado mayor que la clozapina y quetiapina (Nordstrom y cols., 1998). El aripiprazol es un agonista parcial de los receptores D2 y presenta una baja afinidad por los receptores D4. Estos estudios sugieren que la tendencia disminuida de los antipsicóticos atípicos a provocar efectos secundarios puede no estar simplemente relacionada a una menor ocupación de los receptores D2, aunque la reducida afinidad de la clozapina y la quetiapina hacia receptores D2 puede ser un factor para los menores efectos secundarios extrapiramidales. Datos de PET con quetiapina sugieren que, después de la clozapina, es la que muestra la menor ocupación D2.

No todos los antipsicóticos atípicos muestran una menor afinidad para receptores D2 estriales, por lo que existen otras explicaciones, como la selectividad límbica, que podría explicar su diferente perfil. Por ejemplo, la selectividad límbica del amisulpride ha sido demostrada en estudios comportamentales, bioquímicos y electrofisiológicos, descritos por Schoemaker y cols. (1997) Perraults y cols. (1997) y De Giovanni y cols. (1998).

La posibilidad de que la serotonina tenga un papel importante en la fisiopatología de la esquizofrenia y que la mejoría del perfil de los efectos secundarios de los antipsicóticos de segunda generación se deba a su acción antagonista sobre los receptores 5-HT2A, ha centrado la atención sobre la relación entre los receptores D2 y 5-HT2A en la acción de estos fármacos.

Se sabe que el sistema serotoninérgico influye sobre las funciones dopaminérgicas tanto en el cerebro anterior como en el cerebro medio, y que los antagonistas de la serotonina, por ejemplo, aumentan la activación de las neuronas DA10 que se originan en el segmentum ventral. Estudios de imagen cerebral con PET muestran que la risperidona ocupa más de un 90% de los receptores 5HT2A en el neocórtex y se han publicado observaciones similares de la olanzapina, mientras que clozapina muestra incluso una ocupación mayor de estos receptores en pacientes con esquizofrenia (Kapur y cols., 1999).

La mayoría de los antipsicóticos típicos muestran una ocupación mucho menor de los receptores 5-HT2A. Una posible explicación para el hecho de que algunos de los antipsicóticos atípicos (como el aripiprazol y la risperidona) tengan mayor afinidad D2 pero produzcan menores o ningún efecto extrapiramidal, es que los efectos de bloqueo de 5HT2A de estos fármacos pueden mitigar algunos de los efectos de su antagonismo D2 en el estriado (Lieberman y cols., 1998). Por lo tanto, una de las propiedades farmacológicas que parece estar relacionada a la acción de los fármacos atípicos es la proporción entre el antagonismo de los receptores D2 y 5HT2A. Una baja proporción es característica en estas medicaciones y algunos autores (por ejemplo, Meltzer y cols., 1989) han sugerido que esta menor proporción (en comparación a antipsicóticos típicos) es responsable de las ventajas de los antipsicóticos atípicos sobre los antipsicóticos típicos.

Algunos medicamentos atípicos también se diferencian de los típicos en sus afinidades con otros neurotransmisores, entre ellos los de la noradrenalina (alfa 1,2) y su capacidad para modular funciones y comportamientos mediados por el receptor glutamato (Andersson y cols., 1998). Algunos fármacos atípicos muestran menor propensión a provocar hipotensión y taquicardia, así como efectos secundarios anticolinérgicos como sequedad de boca y trastornos de acomodación, probablemente debido a su baja afinidad con receptores adrenérgicos alfa y muscarínicos.

A pesar de toda la información existente sobre el importante papel de la dopamina en la fisiopatología de la esquizofrenia, hay indicios que otros neurotransmisores juegan un papel importante en el desarrollo de todo el espectro sintomático de la misma. De los diferentes neurotransmisores implicados, el glutamato ha atraído un interés considerable. Un número de estudios postmortem han mostrado que la densidad de los receptores del glutamato está aumentada en la regiones corticales del cerebro, lo que apoya la hipótesis de que en la esquizofrenia se produce una disfunción del sistema glutamérgico. Sin embargo, la relación exacta entre la función glutamérgica y dopaminérgica sigue siendo poco clara. El complejo receptor N-metil D-aspartato (NMDA) está modulado por un locus glicínico insensible a la estricnina y un locus de poliamina. Por lo tanto es posible que los antagonistas que actúan sobre las zonas de glicina, poliamina o de NMDA puedan tener una actividad antipsicótica. De hecho existen hallazgos, tanto clínicos como experimentales, de que la glicina y la d-cicloserina potencian los efectos de los antipsicóticos típicos.

Resumiendo, los efectos clínicos de la medicación antipsicótica están en directa relación a sus propiedades farmacológicas y reflejan sus afinidades por varios receptores de neurotransmisores (Laysen y cols., 1992; Remington y Kapur, 1999). Se cree que las interacciones con los receptores D1, D2, D3, D4 y 5-HT2A (así como el antagonismo funcional de los receptores de glutamato) tienen relación con su acción terapéutica, mientras que las interacciones con adrenoreceptores, receptores histamínicos y receptores muscarínicos colinérgicos son relevantes para los efectos secundarios. Los fármacos atípicos no son homogéneos, sino farmacológicamente diversos.

En cuanto a lo que riesgo/beneficio se refiere, investigaciones recientes proporcionan información convincente sobre la eficacia de los antipsicóticos atípicos en la esquizofrenia y han demostrado que reducen en gran medida el riesgo de efectos extrapiramidales y discinesia tardía.

Actualmente la impresión generalizada es de que deberían convertirse en la primera opción de tratamiento para la esquizofrenia (Lieberman, 1996).

Siendo una característica compartida de los antipsicóticos atípicos su eficacia sobre el control de los síntomas negativos se debe considerar para su prescripción su perfil de seguridad y tolerabilidad, ya que difieren ampliamente.

En términos de seguridad, claramente presentan menor riesgo de inducir síntomas motores extrapiramidales agudos que los antipsicóticos típicos, no obstante que, por ejemplo, la risperidona puede causar, entre otros, síntomas extrapiramidales dependientes de la dosis.

Se ha comprobado que la clozapina y la olanzapina producen un mayor aumento de peso que los antipsicóticos típicos (Allison y cols., 1999). Además, el uso de los antipsicóticos atípicos, en general, conlleva un mayor riesgo de que el paciente presente alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos, las que se asocian a una mayor probabilidad de padecer Diabetes Mellitus y los consecuentes problemas cardiovasculares.

También en otros aspectos de seguridad los fármacos atípicos no siempre han demostrado tener más ventajas que los típicos; Por ejemplo, la clozapina puede producir disfunciones sexuales (Hummer y cols., 1999) y agranulocitosis independiente de la dosis y se han reportado casos de miocarditis, aunque no contamos con información al respecto en los países latinoamericanos; en tanto que la risperidona y el amisulpride producen un incremento de prolactina (Kleinberg y cols., 1999).

En lo relacionado al criterio clínico de atipicidad, este implica eficacia tanto en síntomas positivos como negativos, una eficacia superior en pacientes con respuesta incompleta con antipsicóticos típicos o en pacientes no respondedores y se propone que deben cumplir con por lo menos dos de las siguientes propiedades: 1) sin disforia subjetiva, 2) menores efectos sedantes, 3) pocos efectos autonómicos/cárdiacos, 4) poca elevación de los niveles de prolactina, 5) menor disfunción sexual asociada, y 6) poco aumento de peso corporal.

Por otra parte, la eficacia de los antipsicóticos atípicos para el manejo del paciente con un cuadro psicótico agudo acompañado de agitación y/o agresividad ha sido cuestionada, ya que tienen un escaso efecto sedante y se tenía la limitación de no contar con preparaciones parenterales, puesto que la condición del paciente impide la administración de estos medicamentos por vía oral. Es probable que la eficacia de estos antipsicóticos en el manejo de este tipo de pacientes será constatada en el corto plazo al contar ya con presentaciones parenterales.

En cuanto a la adherencia terapéutica, los efectos extrapiramidales y otros efectos secundarios interfieren de manera significativa con la relación medico-paciente provocando a su vez un aumento de recaídas y hospitalizaciones. Además, los antipsicóticos típicos no alivian todos los síntomas y la discapacidad causadas por la enfermedad; por lo menos un 50% de los pacientes con esquizofrenia presentan síntomas persistentes o residuales y discapacidad a pesar del tratamiento (Sheitman y Lieberman, 1998). Por lo tanto, las expectativas clínicas de un tratamiento de la esquizofrenia con fármacos antipsicóticos típicos no alcanzan un techo lo suficientemente alto y los pacientes tienen el riesgo de encontrarse en una situación de ingresos hospitalarios prolongados, aislamiento social, recaídas, reingresos y una discapacidad persistente. Las consecuencias de esta espiral no afectan únicamente al paciente, también son adversas para sus familiares y la sociedad.

En conclusión, la disponibilidad de un amplio rango de medicamentos con propiedades diversas, es importante para abarcar las diferentes necesidades de un número importante de pacientes con comorbilidad psiquiátrica y médica.

Dicho de otra manera, al no existir el antipsicótico ideal, se debe contar con alternativas de tratamiento que ofrezcan la mejor opción al paciente, por lo que los cuadros básicos de medicamentos de cada país deben estar conformados con los antipsicóticos que hayan mostrado sus bondades en la clínica y también con los de vanguardia, por lo tanto deben ser incluyentes, ya que no poseen un perfil farmacológico uniforme.

Así, sin entrar a "modas", el paciente psicótico tiene derecho al mejor medicamento que exista en el momento, por lo que se debe garantizar que nuestros pacientes tengan acceso a todos ellos, con el único requisito de definir claramente los criterios clínicos para su utilización, pues tienen sus indicaciones precisas, debiéndose considerar tanto los objetivos del tratamiento como los efectos indeseables ya conocidos para su elección.

También es de suma importancia considerar la percepción del paciente y de sus familiares y/o cuidadores hacia el medicamento, como vivencian el tratamiento, lo que repercute indiscutiblemente sobre la adherencia al mismo.

En síntesis:

- Los pacientes tienen derecho al mejor medicamento que exista en el momento.
- Actualmente, los mejores medicamentos para el tratamiento de la esquizofrenia son los llamados antipsicóticos de segunda generación o atípicos.
- Al comparar entre sí a los antipsicóticos atípicos, muestran diferencias en su perfil de unión a receptores, por lo que algunos inducen en mayor medida efectos indeseables.
- El contar con diferentes alternativas de tratamiento es benéfico para el paciente.
- Se debe garantizar que todos los pacientes tengan acceso a los medicamentos de vanguardia que han mostrado seguridad y eficacia en su uso, para el caso de las psicosis, y particularmente de la esquizofrenia, estos medicamentos están representados por los antipsicóticos atípicos.
- Su alto costo es un impedimento importante que debe encontrar pronta solución.
- La investigación científica en el área de la farmacoterapia es intensa, prueba de ello lo es el desarrollo de antipsicóticos con propiedades particulares como los antagonistas selectivos D4 (nefedodide), D1, D2 (raclopride), agonistas parciales de dopamina (terguride, pramipexole, roxindole, talipexole), agonistas selectivos del autoreceptor de dopamina, antagonistas del receptor 5HT3 (zacopride), antagonistas del receptor 5HT2, agonistas del receptor 5HT1A, bloqueadores NMDA

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.

La esquizofrenia es una enfermedad compleja que no puede explicarse por un factor único, ya sea genético o ambiental, por lo que dichos factores se han integrado en el modelo Diátesis-Estrés que postula la presencia de una vulnerabilidad específica para la esquizofrenia (diátesis) la cual puede ser precipitada por distintos factores ambientales (estrés). (Rosenthal, 1970).

a) Factores genéticos

Respecto al papel de los factores genéticos en la etiología de la esquizofrenia, a pesar de que numerosos datos sugieren la importancia de este hecho, aún genera controversia debido a la existencia de una discordancia sustancial de su frecuencia en gemelos monocigóticos, lo que también indica la importancia de los factores ambientales a que se hace referencia.

En un metaanálisis, se determinó que el peso específico que tiene la herencia en la aparición del trastorno es de 81%, en tanto que se ha calculado, con menos evidencias, que el peso de los aspectos ambientales es de 11% (Sullivan, 2003).

El riesgo de padecer esquizofrenia se incrementa en un 50% cuando ambos padres la padecen y en 60% a 84% cuando se trata de gemelos monocigóticos. Se habla entonces de una herencia poligenética (Mueser, 2004; Cannon, 2002).

En relación a este componente genético se ha reportado la existencia de múltiples anomalías cromosómicas y no ha sido posible encontrar un gen candidato de alta confiabilidad. La susceptibilidad para padecerla se ha encontrado en varios cromosomas que incluyen el 1q21-22, 1q32-43, 6p24, 8p21, 10p14, 13q32, 18p11 y 22q11-13 (Berrettini, 2000; Brzustowicz et al., 2000; Straub et al., 1995; Blouin et al., 1998; Ekelund et al., 2001). La existencia de múltiples loci asociados con la vulnerabilidad de la esquizofrenia sugieren que esta enfermedad es causada por la interacción entre diferentes componentes genéticos y factores ambientales.

En la actualidad los genes con mayor relevancia en la esquizofrenia son la Disbindina (dysbindin) localizada en el cromosoma 6, la Neuroregulina 1 en el cromosoma 8, el gen DAAO ubicado en el cromosoma 12 y finalmente,

el gen G72 en el cromosoma 13 (Hyman, 2003). Por supuesto existen otros genes que pudieran estar implicados y que en combinación con los factores no genéticos o ambientales contribuyan a un mayor riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia.

En cuanto al fenotipo, se han reportado hallazgos que se clasifican como anomalías físicas menores (circunferencia cefálica menor, implantación baja de orejas, altura anormal del paladar, anomalías de los dermatoglifos, menor diámetro binocular), conductuales (aislamiento social, expresividad afectiva disminuida, retardo en el desarrollo psicomotor, p. ej., en un estudio los niños que desarrollaron trastornos esquizofreniformes, caminaron de manera tardía, con una media de 14.9 meses de edad, mientras que la de los controles que fue de 13.6 meses) y neuropsicológicas (déficit cognoscitivo generalizado).

Por su parte, los familiares biológicos de primer grado de los sujetos con esquizofrenia presentan un riesgo para padecerla aproximadamente diez veces superior al de la población general.

De esta manera, la mayor fertilidad, particularmente entre parientes de pacientes masculinos con carga genética familiar elevada, puede contribuir a la perpetuación del trastorno frente a aquellos pacientes con menor fertilidad.

b) Factores ambientales

Los posibles factores ambientales incluyen, entre otros, la exposición al virus de la influenza en el embarazo (Mednick, 1988), desnutrición durante el embarazo (Susser, 1996), complicaciones obstétricas (Kinney, 1994) el consumo de tabaco durante el embarazo o las complicaciones obstétricas.

Las infecciones maternas pueden afectar el desarrollo cerebral del feto por medio de una infección in útero, se ha propuesto que la infección por el virus de la influenza en el segundo trimestre del embarazo coloca a los individuos en mayor riesgo de padecer esquizofrenia que los individuos no expuestos, posiblemente debido a que los anticuerpos maternos cruzan la barrera placentaria y recacionan contra las proteínas neuronales fetales.

Las complicaciones perinatales y alteraciones intrauterinas pueden potencialmente desordenar la organización neuronal (Volpe, 2001). Basados en el incremento de su incidencia entre hijos de madres esquizofrénicas que tuvieron complicaciones intrauterinas o perinatales, se sustenta que la esquizofrenia puede incluir alteraciones en el neurodesarrollo (Murray and Lewis 1987; Weinberger 1987).

Los hallazgos en cuanto a cuidados prenatales y antecedentes obstétricos son controversiales, siendo las complicaciones más frecuentemente asociadas sobre todo a hipoxia neonatal (posición fetal anormal, parto prolongado), así como la hemorragia previa o durante el parto, la incompatibilidad de grupo sanguíneo o factor Rh, la preeclampsia, una cesárea de urgencia, la atonía uterina, así como el peso al nacer (menos de 2.5 kg o de más de 4 kg) (Mueser, 2004; Cannon, 2002; Sullivan, 2003; Dalman, 2001; McGrath, 2003; Van, 2002; Brown, 2004; Cannon, 2002; Singh, 2004), aunque su presencia por sí sola no tiene un efecto específico sobre el desarrollo de la enfermedad, requiriéndose la presencia de otros factores para ello, quizá estos hallazgos solo confieren vulnerabilidad a los sujetos, observándose que los pacientes con estos antecedentes tienen un inicio más temprano de la enfermedad, síntomas negativos más intensos y peor pronóstico.

Se propone que la incompatibilidad Rh actuaría como un cofactor etiológico del trastorno debido a la lesión cerebral secundaria a hiperbilirubinemia que sea el detonante de una serie de reacciones que culminen con la manifestación del padecimiento en la edad adulta.

Otro de los factores que se asocian con el riesgo de padecer esquizofrenia es el cuidado de la madre durante el embarazo. Se ha determinado que las madres de los pacientes acudían menos veces a consulta prenatal en comparación con las madres de controles sanos, con un promedio de 9.1 y 9.8, de manera respectiva. Como resultado, en estos últimos se manifiesta una reducción en 12% del riesgo de presentar esquizofrenia (Kawai, 2004).

En otros estudios se pudo encontrar una asociación significativa del estrés, malestar y consumo de tabaco durante el embarazo, con la presencia de síntomas psicóticos en los hijos adolescentes (Cannon, 2002; Spauwen, 2004).

De igual forma, se encontró que las madres de esquizofrénicos tienen Índices de Masa Corporal (IMC) mayores, lo cual aumenta la tasa de esquizofrenia a 1.24 y significa el 24% de incremento en el riesgo de padecer el trastorno (Kawai, 2004).

Un hallazgo constante en las investigaciones es que hay mayor probabilidad de que las personas con este trastorno hayan nacido a fines del invierno y a principios de la primavera, estimándose una proporción 10% mayor en ese periodo.

A partir de esos reportes se han formulado diferentes teorías para explicar el fenómeno. Una de ellas afirma que existe algún factor de riesgo asociado a algunas estaciones, como la presencia de un virus; otra sostiene que las personas con una predisposición genética para la esquizofrenia tienen menores ventajas biológicas para superar los riesgos específicos de cada estación. También se han argumentado hipótesis nutricionales y climáticas que impactan en el neurodesarrollo.

c) Factores familiares y sociales

Los factores familiares y sociales pueden alterar el curso de la enfermedad pero no hay evidencia de que la originen.

Algunos factores asociados a la estructura familiar se han sugerido como de riesgo para esquizofrenia, tales como la edad de la madre en el momento del embarazo (joven aumenta el riesgo), edad del padre (joven lo disminuye), tamaño de la familia (aumenta en 11% por cada hermano y 12% por cada ocupante en la misma habitación (Wahlbeck, 2001), el lugar que ocupa entre los hermanos al nacimiento (primogénito), edad de los padres (madre joven, lo que podría asociarse a complicaciones obstétricas, padre mayor de 30 años, quizás por la presencia de mutaciones en las células germinales) y diferencia de edades entre los hermanos (menos de 5 años el riesgo aumenta, 10 años o más el riesgo baja), así como sexo de los hermanos afectados (mayor riesgo si el probando es mujer). Estas observaciones pueden ser de utilidad para comprender la naturaleza de los factores de riesgo ambientales y genéticos.

Al desarrollarse un estudio comparativo de la edad de los padres de pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos, se encontró que a mayor edad de los padres al concebir se incrementaba el riesgo de los hijos de padecer esquizofrenia.

Al ajustar el índice probabilístico con incrementos de 10 años de edad, el riesgo aumentaba 1.3%. El fenómeno anterior no se observó para los pacientes con otro tipo de psicosis (Zammit, 2003; Byrne, 2003; Malaspina, 2001; Sips, 2004).

d) Fisiopatología

Una de las aportaciones más importantes relacionadas con la etiología de la esquizofrenia ha sido la hipótesis dopaminérgica, la cual en sus inicios, postuló el incremento de la actividad dopaminérgica cerebral de la vía mesolímbica (Carlsson, 1963; Seeman, 1976; Farde, 1988). Posteriormente, con base en esta teoría se sugirió la existencia de una regulación diferencial en las proyecciones dopaminérgicas cerebrales en donde se presentaba una disminución del tono cortical de la función dopaminérgica, especialmente en la corteza prefrontal, lo cual puede estar relacionado con una relativa hiperactividad en las estructuras subcorticales (Davis, 1991). En el campo clínico, dicha actividad hiperdopaminérgica se ha asociado con la presencia de síntomas positivos (estructuras subcorticales, con un mayor involucramiento de la dopamina límbica que la dopamina estriatal), y la actividad hipodopaminérgica con la presencia de síntomas negativos (estructuras prefrontales) (Bannon, 1983; Pycok, 1980).

Anteriormente se pensaba que los receptores dopaminérgicos D2 tenían su más alta expresión en el estriado, sin embargo, estudios recientes en los que se ha utilizado Tomografía por Emisión de Positrones (TEP), no han podido demostrar cambios en las densidades de los D2 en el estriado de pacientes con esquizofrenia (Farde, 1990; Hietala, 1994; Martinot, 1990; Nordström, 1995), lo que sugiere que otros receptores pueden estar involucrados en la fisiopatología.

Se ha implicado a la corteza prefrontal y algunas estructuras límbicas como la corteza del cíngulo en la fisiopatología de la esquizofrenia, ya que se piensa que estas estructuras contribuyen particularmente con el empeoramiento de los síntomas negativos y cognoscitivos y en menor medida, con la presencia de los síntomas positivos (Nestler, 1997). Particularmente los receptores D1, que normalmente se expresan en la corteza prefrontal (Hall, 1994), se han implicado en el control de la memoria de trabajo (Williams, 1995), y la disfunción de la misma constituye uno de los rasgos característicos de la esquizofrenia (Goldman-Rakic, 1994).

Actualmente se piensa que el receptor 5HT₂ tiene implicación en su etiopatogenia, hecho que se fundamenta en el perfil farmacológico de la clozapina y su efectividad tanto en síntomas positivos como en síntomas negativos. Se ha observado una alta correlación entre la concentración de catabolitos de dopamina y 5-HT en líquido cefalorraquídeo (LCR) (Kahn y Davis, 1995). Los síntomas negativos se han relacionado con una reducción en la transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal. Los antagonistas serotoninérgicos, como la clozapina, facilitan la liberación prefrontal de dopamina, disminuyendo los síntomas negativos.

Otro neurotransmisor de gran importancia es el glutamato, específicamente, los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), ya que se ha observado que la fenciclidina actúa bloqueando estos receptores que son excitatorios para el glutamato y se relacionan con conductas similares a las observadas en la esquizofrenia. El receptor NMDA tiene un sitio específico que reconoce a la glicina, así como al D-isómero de serina, sustancias que activan a este receptor. La teoría del glutamato proviene del tratamiento de los pacientes con glicina, d-serina o cicloserina, mostrando una mejoría en los síntomas negativos (Sawa y Snyder, 2002).

Existen múltiples evidencias que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo, entre ellas es el típico inicio durante la adolescencia, la presencia de alteraciones estructurales y neurofuncionales al inicio de la enfermedad y estas alteraciones no progresan en la mayoría de los casos con el tiempo (Murray and Lewis 1987; Weinberger, 1995). Los estudios epidemiológicos han aportado mayor soporte a esta hipótesis mostrando que se encuentran déficits intelectuales premórbidos, en etapas tempranas del desarrollo (Horan y Goldstein, 2003) y los estudios neuropatológicos muestran una citoarquitectura cerebral alterada, indicando un trastorno de esta naturaleza. Sin embargo, la alteración en el neurodesarrollo puede no asociarse a todos los individuos que sufren de esquizofrenia y algunos autores argumentan que hay subtipos de la enfermedad, relacionados o no con el neurodesarrollo, (Murray, 1992) e incluso un subtipo neurodegenerativo de la enfermedad (DeLisi, 1995).

Ciertas lesiones durante el desarrollo temprano podrían llevar a una reducción de las conexiones en algunas regiones cerebrales (por ejemplo, corteza prefrontal) produciendo probablemente los síntomas negativos y la persistencia de ciertas sinapsis en algunos sitios de proyección de estas estructuras cerebrales como por ejemplo el cíngulo, la corteza temporo-límbica y el estriado ventral, posiblemente conduzcan a los síntomas positivos. La visión actual es que la enfermedad podría estar asociada con alteraciones en múltiples regiones corticales y subcorticales.

Los modelos de circuitos neuronales que se encuentran alterados en la esquizofrenia incluyen circuitos que involucran una retroalimentación cortico-subcortical (Alexander y Naeser, 1988). Estos incluyen cinco circuitos basados en una región cortical primaria: motora, oculomotora, prefrontal dorsolateral, orbitofrontal lateral y cíngulo. El circuito dorsolateral media las funciones "ejecutivas" (planeación y "memoria durante el trabajo"); el cíngulo anterior media la motivación y el circuito lateral orbitofrontal las respuestas conductuales apropiadas para el contexto. Se ha considerado que estos circuitos están involucrados en la esquizofrenia, ya que se ha mencionado como características esenciales de la enfermedad las alteraciones en la función ejecutiva, la apatía y la desinhibición (Weinberger, 1995; Goldman-Rakic, 1994).

e) Conclusiones

La vulnerabilidad a la esquizofrenia es probablemente genética, de acuerdo a los hallazgos de estudios genéticos en gemelos y de adopción (Gottesman, 2003). Sin embargo la vulnerabilidad puede estar influenciada por otros factores etiológicos adquiridos tales como las complicaciones perinatales o el estrés familiar.

Así, se consideran factores de riesgo probables: consanguinidad con quienes presentan trastornos psiquiátricos mayores, factores estresantes identificables perinatales y del desarrollo, y trastornos de personalidad premórbida de tipo paranoide, esquizoide o esquizotípico. De tal forma, estos hallazgos y los más recientes sobre neuropatología y bioquímica indican que la esquizofrenia es un padecimiento con etiología multifactorial que condiciona alteraciones en el neurodesarrollo y predispone a un proceso neurodegenerativo al iniciar los síntomas psicóticos.

EPIDEMIOLOGIA DE LA ESQUIZOFRENIA

Los trastornos mentales y del comportamiento se están convirtiendo en un problema de salud pública cada vez más grave, lo que representa un alto costo económico y social, directo e indirecto, para el enfermo, la familia y la sociedad en general.

La Esquizofrenia es el trastorno mental más grave e incapacitante en todo el mundo, representando el 40-50% de las hospitalizaciones psiquiátricas.

Dentro de las primeras seis causas de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) 4 son neuropsiquiátricas, una de ellas es la esquizofrenia, provocando el 1.1% del total de AVAD de todas las enfermedades (OMS, 2001).

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2000, había en el mundo 45 millones de personas mayores de 15 años de edad, que en algún momento de su vida habían presentado un cuadro esquizofreniforme o un trastorno esquizofrénico franco (OMS, 2001), calculándose en el año 2002 que quienes en ese momento tenían la enfermedad eran 25 millones de personas (OMS, 2002).

Otro dato relevante es que a pesar de que el tratamiento reduce sustancialmente los síntomas y puede retardar el deterioro, aproximadamente el 40% de los enfermos no reciben tratamiento (OMS, 2001).

A pesar de que la esquizofrenia es la enfermedad, después de la depresión, con mayor demanda en los servicios de salud mental, en Latinoamérica la investigación de la esquizofrenia ha sido comparativamente menos numerosa en relación con otros países, especialmente los desarrollados. No se ha contado con los recursos humanos, materiales y financieros adecuados por lo que en nuestros países su desarrollo científico ha sido más lento que el de otras enfermedades mentales y otras ramas de la medicina.

Dentro de las investigaciones más importantes que se han realizado en México con respecto a la esquizofrenia destacan las de validación de escalas, las ventajas del tratamiento psicosocial o de rehabilitación, los epidemiológicos, así como los estudios neuropsicológicos de los pacientes con esquizofrenia. Por otro lado, son pocos los estudios biológicos (neurofisiológicos, neuropatológicos, genéticos y moleculares) debido a que no son favorables para ello las condiciones económicas de la región.

Esta información, por demás alarmante debe hacernos poner mayor interés en la comprensión de la enfermedad, por lo que debemos conocer los aspectos relacionados con su epidemiología y las circunstancias personales, sociales y demográficas que han sido identificadas como factores de riesgo.

a) Antecedentes

En los últimos años se han producido avances importantes en el conocimiento de la esquizofrenia en tres áreas principales: los avances en técnicas de neuroimagen, la gran cantidad de investigaciones sobre antipsicóticos de segunda generación y el aumento del interés en los factores psicosociales que la afectan.

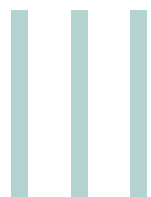
La historia de la investigación en esquizofrenia es una cronología de temas recurrentes, muchos de ellos pistas prometedoras que subsecuentemente han sido abandonadas así como una plétora de modelos explicativos de los cuales ninguno ha sido descartado categóricamente o comprobado inequívocamente.

Es notable que muchas de las ideas que se investigan actualmente son, en los hechos, redescubrimientos de observaciones e hipótesis tempranas, muchas de ellas desde las primeras décadas posteriores a la adopción del esquema taxonómico Kraepeliniano.

Generalmente se acepta que no existe una prueba sencilla o una regla de procedimiento que establezca la validez de un concepto de enfermedad o de una clasificación diagnóstica en psiquiatría. La aceptación de un concepto diagnóstico particular o de un esquema de clasificación esta usualmente basado en la interpretación de la evidencia que converge de múltiples fuentes, incluyendo la psicopatología descriptiva, la neuropatología, la fisiopatología, la genética y la epidemiología. Este proceso lleva a similitudes en la manera en que los "paradigmas" se extienden en la ciencia.

Las siguientes líneas revisan la contribución de una de esas fuentes, la epidemiología psiquiátrica, a la comprensión de esta enfermedad.

La epidemiología psiquiátrica se originó en el siglo XIX con propósitos inicialmente administrativos. Para finales de ese siglo comienzan a ser postuladas las preguntas propiamente científicas.



Probablemente la primera aplicación del método epidemiológico en un sentido moderno en la investigación de las psicosis fue el trabajo de Koller, quien en 1895 condujo un estudio que se anticipó en muchas formas al conocimiento que tenemos actualmente acerca de la epidemiología genética de las psicosis.

En la primera mitad del siglo XX la investigación epidemiológica de las psicosis tomó dos caminos relativamente distintos, mientras en Europa la investigación se enfocaba primariamente sobre los factores genéticos, en Norteamérica había un mayor interés sobre la ecología social de la enfermedad mental.

Muchos de los resultados de esos estudios conservan su valor hoy día. De hecho, ninguna de las contribuciones más recientes de la investigación epidemiológica ha cambiado sustancialmente las conclusiones de aquellos que se refieren a la incidencia y prevalencia en la población, la edad de inicio, el riesgo de morbilidad específico para edad y sexo, los riesgos de morbilidad para familiares biológicos de los probandos y los datos sobre fertilidad disminuida en los esquizofrénicos.

Dos temas han ganado prominencia recientemente en la literatura de la epidemiología de la esquizofrenia: una muy elevada incidencia en Afrocaribeños nacidos en el Reino Unido y los datos estadísticos que sugieren que en las últimas décadas la incidencia de esquizofrenia puede estar declinando en poblaciones Occidentales. Nuevamente, ninguno de estos hallazgos es verdaderamente novedoso, el nivel inusual de morbilidad entre los Afro-Caribeños fue descrito en 1967 y en el segundo caso se publicaron datos al respecto desde 1978.

En síntesis, no obstante las dificultades para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas, como lo son las diferencias en los criterios diagnósticos, la ausencia de un marco conceptual definitivo y la falta de un factor relacionado y cuantificable (p. ej., un marcador genético), los estudios efectuados desde comienzos del siglo pasado en que Kraepelin delinea a la demencia precoz como una entidad individual, se han obtenido estimaciones marcadamente consistentes sobre su prevalencia, incidencia y riesgo de padecerla a lo largo de la vida en distintas poblaciones y áreas geográficas.

Comprender las variaciones en la incidencia de la esquizofrenia es un paso crucial para desenmarañar la etiología de este trastorno, lo que explica los numerosos estudios al respecto.

En ese sentido, el Proyecto Piloto Internacional para Esquizofrenia de la OMS (International Pilot Project for Schizophrenia) ofrece una confiabilidad del 80-90% con los criterios diagnósticos acordados con anterioridad, en tanto que el Programa de Área de Captación Epidemiológica (Epidemiologic Catchment Area Program, ECA), patrocinado por el Instituto Nacional de Salud Mental, es considerado la base estándar actual para la epidemiología psiquiátrica en los EUA.

Por otro lado, los hallazgos de una incidencia similar de esquizofrenia en diversas poblaciones y a través del tiempo son inusuales para una enfermedad multifactorial y son compatibles con al menos dos interpretaciones alternativas que tienen diferentes implicaciones para la investigación de las causas genéticas y ambientales del trastorno.

Se deben conocer los aspectos relacionados con la epidemiología, como las circunstancias personales, sociales y demográficas que han sido identificadas como factores de riesgo, todo lo cual se presenta a continuación.

PREVALENCIA:

Existen discrepancias sobre la prevalencia de la esquizofrenia en los diferentes estudios porque se han empleado metodologías diferentes (p. ej., medio rural vs medio urbano, población general vs población hospitalaria) y por las diferentes definiciones de la misma, es decir, con su precisión diagnóstica, incrementándose el diagnóstico de trastornos afectivos con el paso de los años, incluyendo el trastorno esquizoafectivo, y disminuyendo el diagnóstico de esquizofrenia, esto último se refleja en la diferencia entre la tasa de diagnóstico de esquizofrenia de 31% entre 1975 y 1979 y la de 11% entre 1994 y 1999.

No obstante, las tasas de prevalencia son similares en todo el mundo, pero se ha descrito la existencia de alta prevalencia en algunas áreas específicas, por lo que sus estimaciones han variado desde el 0.2 al 2.0% en muchos estudios extensos.

Teniendo en cuenta estas fuentes de información, la prevalencia de la esquizofrenia se considera actualmente entre el 0.5 y el 1 % y es la misma en hombres y mujeres, sin embargo, se observan diferencias respecto a la edad de inicio y su curso.

INCIDENCIA:

La esquizofrenia tiene una incidencia relativamente baja. Puesto que tiende a ser crónica, las tasas de incidencia son considerablemente inferiores a las tasas de prevalencia y se estiman en aproximadamente 20-40/100,000 al año, aunque el rango puede ser tan amplio como entre 7.7 y 43 x 100,000. Así, resulta claro que no existe un diseño "perfecto" para medir la incidencia de la esquizofrenia, teniendo cada uno de ellos diferentes fortalezas, la mayoría de los estudios proporcionan tasas que en realidad reflejan la "incidencia tratada", esto es, el número de individuos que son identificados por los servicios de salud y que, por consiguiente, reciben tratamiento. Los factores relacionados a la disponibilidad de los servicios y el cuidado de los pacientes varía considerablemente. Además, recientemente se ha demostrado que la educación de la comunidad acerca de la psicosis puede llevar a un incremento súbito en el número de "nuevos" casos que se presentan en los servicios de atención.

No obstante, basados en una definición restrictiva y precisa del diagnóstico y usando métodos de evaluación estandarizados en poblaciones amplias y representativas, la tasa de incidencia parece estable a través de los países y culturas a lo largo del tiempo, por lo menos en los últimos 50 años.

EDAD:

El principal grupo de edad en riesgo de padecer esquizofrenia es de 15-35 años. Es todavía incierto si la esquizofrenia, como las psicosis de inicio tardío, después de los 60 años podría ser clasificada como tal tanto etiológica como psicopatológicamente.

Cuando el inicio es a muy temprana edad se asocia a una evolución lenta de los síntomas, con predominio de los llamados síntomas negativos y alteraciones neuropsicológicas, aunado a mayor disfunción en las actividades de la vida cotidiana y el establecimiento de relaciones interpersonales.

Un estudio al respecto arrojó los siguientes resultados: la proporción de esquizofrenia de inicio temprano con síntomas positivos y negativos es comparable a la de los grupos de edad mayores. Sin embargo, los trastornos emocionales y de conducta son más frecuentes en los pacientes más jóvenes, especialmente hombres.

En otro estudio, la proporción hombre/mujer fue 1.56:1 en el grupo de edad de 16-25 años, alcanzando a unificarse alrededor de los 30 años de edad y declinando a 0.38:1 en el grupo de 66-75 años. Contrariamente a las expectativas, una alta proporción de pacientes con inicio del padecimiento después de los 45 años llenaron los criterios del DSM-III-R para esquizofrenia comparativamente con los pacientes que inician más jóvenes (52% vs 38%). La distribución por edad al inicio fue la misma, independientemente de la severidad del trastorno. La tasa más elevada fue en el grupo de edad de 16-25 años, con un ligero segundo pico en el grupo de edad de 46-55 años, y un tercer pico (más evidente) en el grupo por arriba de 65 años. Un cuidadoso análisis de las variables demográficas y fenomenológicas reveló algunas diferencias entre los pacientes con inicio temprano y tardío (después de los 44 años) del padecimiento.

Finalmente, un inicio temprano de la esquizofrenia tiene consecuencias sociales más severas que la de inicio en adultos, porque interrumpe el desarrollo cognoscitivo y social en un estadio temprano.

SEXO:

De acuerdo con diversos estudios, el inicio en las mujeres suele ser más tardío y el curso más benigno en comparación con los hombres, por lo que la media de edad de inicio de la enfermedad en ellos es de 15 años de edad mientras que en las mujeres es de más de 20 años.

En promedio, las mujeres enferman tres o cuatro años más tarde que los hombres y muestran un segundo pico de inicio alrededor de la menopausia. Consecuentemente, las esquizofrenias de inicio tardío son más frecuentes y más severas en las mujeres que en los hombres.

La edad significativamente mayor del inicio en las mujeres es explicada, sobre las bases de experimentos en animales y estudios clínicos, debido al efecto neuromodulador de las hormonas sobre los receptores D2.

El tipo de inicio y los síntomas cardinales no difieren entre los sexos, pero sí clara y sustancialmente en el comportamiento de la enfermedad. La diferencia más pronunciada en este rubro se manifiesta por la tendencia a un comportamiento social negativo en los hombres jóvenes.

La diferencia genérica en la edad de inicio es más pequeña en los casos con una elevada carga genética y mayor en los casos con una baja carga genética.

CURSO:

El mayor deterioro social de la esquizofrenia en hombres comparado con mujeres no puede ser relacionado a una sintomatología más severa, sino a una edad temprana de inicio y al deterioro o estancamiento del ascenso social en un estadio temprano del desarrollo social y cognoscitivo. La discapacidad social en el sentido de una adaptación a las expectativas del medio ambiente social, así como la sintomatología durante el ulterior curso de la esquizofrenia, no muestran mayores diferencias entre los grupos de edad.

Aunque dos tercios de los pacientes esquizofrénicos tratados necesitan ser hospitalizados, solo la mitad de ellos reciben tratamiento, a pesar de la gravedad del trastorno.

Así, los pacientes esquizofrénicos ocupan un 50% de todas las camas disponibles en los hospitales psiquiátricos y constituyen el 16% de los enfermos mentales que reciben algún tipo de tratamiento.

En 75% de los casos, la primera admisión hospitalaria es precedida por una fase prodrómica con una duración media de 5 años y una fase psicótica de un año de duración.

La probabilidad de ser readmitido en un hospital durante los dos años siguientes a la primera hospitalización es de un 40 a un 60%.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA:

La esquizofrenia no se distribuye geográficamente de forma equitativa en el mundo, puesto que en algunas áreas se registra una prevalencia inusualmente alta del trastorno. Para algunos investigadores esto apoya la hipótesis de una causa infecciosa de la esquizofrenia, p. ej., un virus.

MEDIO:

La pequeña proporción de datos disponibles en áreas rurales no permite una comparación más precisa entre medio urbano vs rural, aunque los hallazgos aportan apoyo a la hipótesis de que su incidencia es mayor en medios citadinos que en los rurales. (McGrath, 2004).

También se le ha correlacionado con la densidad de población local en ciudades de más de un millón de habitantes. Estas observaciones sugieren que los factores estresantes que suelen estar presentes en contextos urbanos pueden favorecer el desarrollo de esquizofrenia en personas de riesgo.

CONSIDERACIONES SOCIOCULTURALES Y SOCIOECONOMICAS:

La esquizofrenia se ha descrito en todas las culturas y grupos socioeconómicos estudiados.

Las comparaciones étnicas sugieren tasas de prevalencia similares de esquizofrenia, sin mostrar diferencias importantes entre los diversos orígenes étnicos (Mueser, 2004; Jim, 2004; Harrison, 2003), no obstante, cierto número de estudios puntualizan la influencia de la cultura y el grupo étnico sobre la presentación y curso del trastorno; se ha reportado que al comparar la incidencia en población oriunda de un lugar con la población inmigrante, éstos tienen tasas más altas, con una relación de 4.6 (McGrath, 2004).

En general, una influencia relativamente poderosa de los factores ambientales está identificada, más aún, la cultura puede afectar varios aspectos del proceso del padecimiento, incluyendo su definición, la conducta de búsqueda de ayuda, respuesta al tratamiento, y readaptación postratamiento.

Así, en los países industrializados se registra un número desproporcionado de esquizofrénicos entre los grupos socioeconómicos más débiles. Se ha estimado que entre un tercio y dos tercios de las personas sin hogar pueden sufrir del trastorno.

Algunos estudios señalan una alta prevalencia de esquizofrenia entre inmigrantes recién llegados, y este hallazgo apunta hacia el abrupto cambio cultural como factor implicado en la aparición del trastorno, si bien es

importante hacer notar que los resultados de estos estudios dependen de la metodología empleada.

En tal sentido, la evidencia reciente sugiere que las altas tasas de esquizofrenia en la primera y segunda generación de inmigrantes podría ser consecutiva a factores ambientales, tales como infecciones virales en el país huésped, argumentándose que la interacción entre el agente ambiental y los factores constitucionales relacionados con el sistema inmune necesitan ser considerados.

Cuando los criterios diagnósticos se aplican con rigor clínico, las diferencias culturales y geográficas desaparecen casi en su totalidad, siendo un trastorno de presentación universal (Mueser, 2004).

COMORBILIDAD Y MORTALIDAD:

Las personas esquizofrénicas presentan unas tasas de mortalidad por accidentes y por causas naturales mayores que las de la población general.

Diferentes estudios ponen de manifiesto que más del 80% de todos estos pacientes tienen otras enfermedades médicas concurrentes y más del 50% de todas estas enfermedades no están diagnosticadas.

El suicidio es una causa de muerte frecuente en estos pacientes. Un 50% de los pacientes intentan suicidarse por lo menos una vez en su vida, de un 10 a un 15% de estas personas mueren por esta causa en períodos de seguimiento a 20 años.

ABUSO DE SUSTANCIAS ASOCIADO:

La comorbilidad entre la esquizofrenia y los trastornos relacionados con sustancias es frecuente, aunque las implicaciones del abuso de sustancias en pacientes esquizofrénicos están poco claras.

En los EUA entre un 30 y un 50% de estos pacientes cumplen criterios para el abuso o la dependencia de alcohol; las otras dos sustancias más utilizadas son la marihuana, de un 15 a un 25%, y la cocaína de un 5 a un 10%, considerándose que las suelen consumir para reducir sus niveles de depresión y ansiedad.

En cuanto al tabaco, la mayoría de los sondeos realizados indican que más de la tres cuartas partes de los pacientes

esquizofrénicos lo consumen, comparados con menos de la mitad del resto de los pacientes psiquiátricos valorados conjuntamente.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CURSO CLÍNICO

La esquizofrenia es un trastorno que se desarrolla en tres fases denominadas premórbida, prodrómica y psicótica. La fase premórbida es un periodo de funcionamiento normal, sin embargo, es en esta fase donde pueden presentarse eventos como complicaciones durante el embarazo o en el nacimiento y experiencias traumáticas o estrés familiar durante la infancia o la adolescencia que contribuyen a que se desarrolle la enfermedad (1).

La fase prodrómica inicia con un cambio en la funcionalidad premórbida y termina con el comienzo de

los primeros síntomas psicóticos. Esta fase puede durar semanas o meses, pero se ha descrito un tiempo promedio entre dos y cinco años(2, 3). Las manifestaciones iniciales durante esta fase incluyen síntomas inespecíficos como alteraciones del sueño, ansiedad, irritabilidad, ánimo depresivo, poca concentración, fatiga, disminución en el funcionamiento global y aislamiento social (4, 5). Recientemente se han descrito una serie de manifestaciones que se dividen en síntomas prodrómicos tempranos (6) y prodrómicos tardíos (7-9) que han permitido diferenciar a aquellos sujetos que desarrollan o no una esquizofrenia (Tabla 1).

Tabla 1. Síntomas Tempranos y Tardíos de la Fase Prodrómica

Criterios de Inicio Temprano del Estado Prodrómico	Criterios de Síntomas Prodrómicos Tardíos
<p>Deficits neuropsicológicos Autoexperimentados (Síntomas Básicos)</p> <p>A. Presencia de por lo menos uno de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Interferencia del pensamiento 2. Pensamientos perseverantes semejantes a compulsiones 3. Presión del pensamiento 4. Bloqueos del pensamiento 5. Alteraciones del lenguaje escrito y oral 6. Disminución en la habilidad para discriminar entre ideas y percepción, fantasía y verdaderas memorias 7. Ideas de referencia inestables 8. Desrealización 9. Alteraciones perceptuales visuales (visión borrosa, ceguera transitoria, visión parcial, hipersensibilidad a la luz, etc.) 10. Alteraciones perceptuales auditivas (hipersensibilidad a sonidos o ruidos) <p>B. Ocurren en los últimos tres meses previos al estudio varias veces a la semana.</p> <p>Y/O <30 puntos en el GAF en el último año</p> <p>Y Al menos uno de los siguientes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Familiar de primer grado con esquizofrenia o con un trastorno dentro del espectro de la esquizofrenia 2. Complicaciones Pre o perinatales 	<p>Síntomas Positivos Atenuados</p> <p>A. Por lo menos uno de los siguientes</p> <ul style="list-style-type: none"> •Ideas de referencia •Creencias extrañas o pensamiento mágico •Experiencias perceptuales inusuales •Pensamiento y Lenguaje extraño •Suspacia o ideación paranoide <p>B. Aparecen varias veces en una semana y por lo menos presentes una semana.</p> <p>Y/O</p> <p>Síntomas Psicóticos Breves Limitados Intermitentes (BLIPS)</p> <p>A. Síntomas psicóticos que se presentan con una duración menor a una semana y se resuelven espontáneamente.</p> <p>B. Alguno de los siguientes síntomas tres meses previos al estudio</p> <ul style="list-style-type: none"> •Alucinaciones •Delirios •Trastorno Formal del pensamiento •Conducta desorganizada o catatónica <p>Y/O</p>

Tabla 1. Síntomas Tempranos y Tardíos de la Fase Prodrómica

Riesgo genético y Deterioro

A. Familiar de primer grado con trastorno psicótico o esquizotípico

B. GAF <30 antes del inicio de síntomas

C. Persistencia del deterioro funcional durante por lo menos un mes y no más de 5 años.

La fase psicótica se divide a su vez en tres fases denominadas aguda, recuperación o estabilización y en la fase estable. El primer episodio psicótico puede ser abrupto o insidioso con una duración entre el inicio de los primeros síntomas psicóticos y el comienzo de un tratamiento adecuado de 1 a 2 años, denominado como duración de la psicosis no tratada (10-14). La fase aguda se refiere a la presencia de síntomas que involucran distintas esferas psicológicas como son la percepción, contenidos y procesos del pensamiento, sentimientos, conducta, atención, concentración, motivación y juicio. Al afectarse estas áreas se presenta un deterioro en el funcionamiento social y ocupacional.

Los síntomas que se presentan en la fase aguda se han dividido en tres categorías: síntomas positivos, negativos y desorganizados. Inicialmente los síntomas generales de la esquizofrenia se dividieron en síntomas positivos y negativos, donde conceptualmente los síntomas positivos se asocian a la liberación de una función por lesión de centros corticales inhibitorios y los síntomas negativos se asocian con la pérdida de la función por lesión de otras áreas cerebrales (15-17). Los síntomas positivos incluyen las alucinaciones y los delirios. Los síntomas negativos incluyen una restricción en el rango e intensidad de las expresiones emocionales (afecto aplanado), una disminución en la producción del pensamiento y lenguaje (alogia), una disminución en la sensación de placer (anhedonia) y una disminución en la iniciación de la conducta dirigida a objetivos (avolición) (18). Recientemente se han dividido los síntomas negativos en primarios y secundarios. Los síntomas negativos primarios (afecto aplanado, alogia, abulia y anhedonia) son intrínsecos a la esquizofrenia y los secundarios como el aislamiento social se deben a la presencia de síntomas psicóticos agudos, depresión, privación ambiental (hospitalización) o por efectos secundarios asociados al tratamiento (disforia)(19-21). Posteriormente los síntomas

desorganizados se agregaron como una categoría debido a que son independientes a los síntomas positivos y negativos. Incluyen el pensamiento y discurso desorganizado, conducta desorganizada y pobre atención (22, 23). Los síntomas negativos primarios y los síntomas desorganizados se han correlacionado con el déficit cognoscitivo descrito en la esquizofrenia(24), las alteraciones cognoscitivas involucran disminución en funciones ejecutivas (habilidad para captar e interpretar información y tomar decisiones basados en esta información), problemas para poder sostener la atención y alteraciones en la memoria de trabajo (habilidad para retener información reciente y utilizarla). Estas alteraciones cognoscitivas se consideran como una dimensión psicopatológica que se presenta en las etapas premórbida, prodrómica y psicótica, por lo que se ha propuesto como una dimensión intrínseca de la esquizofrenia(25-29).

La fase de estabilización o recuperación se refiere a un periodo de 6 a 18 meses posterior al tratamiento agudo seguida por la fase estable donde se presentan síntomas negativos y síntomas positivos residuales que son menos severos que en la fase aguda. En la última fase algunos pacientes pueden estar asintomáticos mientras que otros pueden presentar tensión, ansiedad, depresión o insomnio.

Se conoce como curso temprano de la esquizofrenia a los primeros 5 años posteriores a la recuperación, periodo donde ocurre con mayor frecuencia el deterioro en el funcionamiento e incremento de los síntomas, ya que después de 5 a 10 años de haber presentado el primer brote la mayoría de los pacientes experimentan una fase de meseta donde la severidad de la enfermedad y el funcionamiento se mantienen estables, sin variaciones importantes(30, 31). El periodo crítico comprende los primeros 5 años, ya que alrededor del 80% de los pacientes presentan una recaída(32). Se ha descrito previo a la recaída un periodo prodrómico de alrededor de 4 semanas de duración caracterizado por síntomas no psicóticos e inestabilidad afectiva que es seguida por la reinstalación de síntomas psicóticos(33-35). Se considera que entre 10 a 15% de los pacientes presentan una recuperación total(36), la mayoría cursan con deterioro clínico con fluctuaciones entre remisiones y recaídas y alrededor del 10 al 15% se mantienen con síntomas psicóticos severos y crónicos(37). Las variables que se han asociado a un buen pronóstico son el género femenino, antecedente familiar de trastornos afectivos, ausencia

de antecedentes familiares de esquizofrenia, buen funcionamiento premórbido, coeficiente intelectual alto, tener pareja, inicio tardío, inicio agudo precipitado por un evento relacionado a estrés, pocos episodios previos, patrón bifásico de episodios y remisiones, corta duración de la psicosis no tratada, adherencia al tratamiento, comorbilidad mínima, subtipo paranoide y síntomas predominantemente positivos(38-45).

La depresión y desesperanza son manifestaciones frecuentes que se presentan al inicio, en el transcurso del cuadro agudo y la fase residual, se estima que alrededor del 70% de los pacientes con esquizofrenia cursan con depresión(46-49). Es importante distinguir los síntomas depresivos de los síntomas negativos, por lo que es recomendable una evaluación específica de síntomas depresivos que se incluyen como una dimensión psicopatológica más de la esquizofrenia(50, 51). La presencia de depresión y otros factores como el abuso de sustancias, síntomas psicóticos severos y eventos vitales adversos incrementan el riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia(52, 53). Alrededor de 4 a 10% de los pacientes mueren por suicidio, siendo mayor este riesgo en hombres y en las etapas iniciales del padecimiento(54, 55).

La comorbilidad en los pacientes con esquizofrenia es común, la más frecuente es el abuso de sustancias ya que la presentan alrededor de 40% de los pacientes e incluyen el alcohol, cocaína, anfetaminas, cannabis y nicotina complicando el pronóstico y el tratamiento(56-62). También pueden cursar con síntomas obsesivos y compulsiones(63-66), síntomas disociativos(67), somáticos(68) y ansiedad(69). Finalmente, es importante mencionar que los pacientes cursan con problemas médicos por sus hábitos higiénico-dietéticos que incrementan a 2 veces más la mortalidad de estos pacientes(70).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

A pesar de que la esquizofrenia puede considerarse como la enfermedad más característica del campo de los desórdenes psiquiátricos o mentales, resulta más sencillo detectar, diagnosticar y tratar esta enfermedad que intentar definirla. El concepto contenido en las dos clasificaciones de los trastornos mentales con mayor vigencia en la actualidad, permite sustentar esta afirmación: es un trastorno mental que involucra “un comportamiento o un grupo de síntomas identificables en la práctica clínica, que en la mayoría de los casos se acompañan de malestar o interfieren con la actividad del individuo”.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana en su cuarta edición (DSM IV; Asociación Psiquiátrica Americana, 1994) propone que puede considerarse como un trastorno mental a “un síndrome psicológico o de conducta clínicamente significativo, o a un patrón de comportamiento que se presenta en un individuo y que se asocia con molestias, incapacidad – o capacidad inadecuada –, que implican un riesgo significativamente mayor de sufrir muerte, dolor, insuficiencia, o una pérdida importante de su libertad”. Considerando lo impreciso y relativo de estas definiciones, el DSM IV argumenta acerca de la dificultad para encontrar algún otro de tipo definición operacional que cubra las diversas situaciones, los enfoques y los niveles de abstracción, tales como los anatomopatológicos, los sintomáticos, las desviaciones de una norma fisiológica, o los etiológicos.

Para una definición satisfactoria de la entidad, es necesario recurrir a diversos elementos, enfoques y niveles de abstracción a los que se refiere el DSM IV. Así, hablamos de una enfermedad generalmente crónica y progresiva, capaz de provocar deterioro severo en los procesos de ajuste psicológico y conductual individual, familiar, laboral y social que, probablemente, tienen un origen multifactorial y alguna forma de influencia hereditaria. Se han documentado anomalías en el desarrollo del cerebro y de los procesos cognoscitivos que se caracterizan por un variado grupo de síntomas susceptibles de ser clasificados en positivos (término que agrupa a trastornos del pensamiento, la percepción y la conducta), y negativos (término que agrupa a trastornos de la socialización, el afecto y la productividad).

Los Criterios Diagnósticos

La primera clasificación acordada por un amplio grupo de especialistas que ofreció, además de las categorías nosológicas, un grupo de características clínicas orientadas a unificar la manera de concebir a los trastornos mentales, fue la publicada en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su tercera edición (DSM III) de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA, 1980). A ella siguieron las versiones publicadas en 1987 -DSM III R-, en 1994 -DSM IV-, y en 2000 -DSM-IV-TR-, esta última vigente. Esta orientación aparece por primera ocasión en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la décima y última edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE 10, 1992).

Criterios Diagnósticos de la CIE 10

Esta clasificación plantea que no han sido identificados, en sentido estricto, síntomas patognomónicos de la enfermedad, y que existen ciertos fenómenos psicopatológicos con un significado especial para el diagnóstico de Esquizofrenia.

Criterios Diagnósticos DSM IV-TR

La clasificación de la Asociación Psiquiátrica Americana señala seis criterios o condiciones indispensables para establecer el diagnóstico de un trastorno esquizofrénico:

1. Síntomas característicos, dos o más de la siguiente lista y cada uno han estado presentes la mayor parte del tiempo durante al menos un mes: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico, síntomas negativos.
2. Disfunción social y laboral: trabajo, relaciones interpersonales o cuidado de sí mismo claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno.
3. Duración: signos continuos de las alteraciones durante al menos seis meses, que pueden incluir un mes con los síntomas enunciados en 1 y los periodos prodrómicos y residuales caracterizados por la presencia de síntomas negativos.
4. Exclusión de trastornos esquizoafectivos y del estado de ánimo: o bien no han estado presentes episodios de manía o depresión durante la fase activa, o su duración ha sido breve o relacionadas con las fases prodrómica o residual.

5. Exclusión del consumo de sustancias o enfermedad médica como causa del trastorno

6. Si existe relación con un Trastorno Generalizado del Desarrollo, como el Autismo u otros, las ideas delirantes y las alucinaciones se mantienen durante al menos un mes.

El DSM IV-TR incluye a las variedades de esquizofrenia que aparecen en la CIE 10, a excepción de la forma simple, y modificando la denominación de "hebefrénica" a "desorganizada" para esta variedad. Sustenta el diagnóstico de cada categoría en los siguientes elementos:

- Paranoide: una o más ideas delirantes o alucinaciones auditivas frecuentes.
- Desorganizada: lenguaje y comportamiento desorganizados, afecto aplanado.
- Catatónica: catalepsia, actividad motora excesiva carente de propósito, negativismo extremo, mutismo, posturas extrañas, movimientos peculiares, ecolalia o ecopraxia.
- Indiferenciada: no corresponde a ninguna de las variedades enunciadas.
- Residual: síntomas negativos y síntomas del criterio 1 presentes en forma atenuada.

A diferencia de la clasificación de la OMS, la clasificación americana incluye elementos para especificar el curso de la enfermedad. Propone los siguientes, limitando su empleo a aquellos casos que han iniciado desde hace un año o más:

- Episódica con síntomas residuales interepisódicos.
- Con síntomas negativos prominentes.
- Episódica sin síntomas residuales interepisódicos.
- Continua.
- Episodio único en remisión completa.

De la revisión de los dos sistemas más importantes de clasificación, así como de sus antecedentes históricos, vale la pena destacar la coherencia que tienen los conceptos que han servido de base para la descripción y el diagnóstico de la esquizofrenia, la consistencia con la que se han mantenido conforme ha evolucionado el conocimiento y la presencia en este momento, mas que de un conjunto de elementos nosológicos difusos y poco precisos, de un síndrome clínico con límites claros y con una amplia variedad de formas de expresión, ordenadas

y accesibles para el trabajo clínico, la vigilancia epidemiológica y la investigación científica.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

1) Fases aguda y de estabilización

a) Elección del antipsicótico

- **Cuadro clínico:** Identificar los síntomas presentes y su intensidad, determinando si el paciente cursa con su primer episodio o si es una recurrencia. En este caso, indagar acerca de los tratamientos previos, la respuesta clínica y la aparición de efectos indeseables.
- **Propiedades del antipsicótico:** Existen diferencias en el perfil de afinidad a receptores y esto les confiere ciertas particularidades, (ver Tabla 2).
- **Mecanismo de acción:** Básicamente es similar y los resultados de efectividad no muestran diferencias significativas. La diferencia fundamental corresponde al perfil de tolerabilidad y seguridad (efectos adversos). Esta condición mas el estado clínico general del paciente debe permitir seleccionar mas apropiadamente un fármaco específico para un paciente específico (ver tabla 3).

- **Otros factores:** Preferencias del paciente y la familia hacia determinado antipsicótico, disponibilidad y costo de los mismos y probabilidad de mantener el apego a la prescripción.

Tabla 2.- Perfil de unión a receptores

Nombre	Perfil del receptor*
Clozapina	5HT2, D, α , M, H1
Olanzapina	5HT2, D, M, α , H
Quetiapina	H1, 5HT2, α
Risperidona	D25HT2, D, α , H1
Ziprasidona	5HT2, D2, 5HT1A

D: Dopamina; α : alfa-adrenérgico; M: muscarínico; H: histamínico; 5HT: serotoninérgico.

*Listados en orden de afinidad decreciente

+ Las dosis se corresponden en general a las recomendaciones del proveedor.

Las dosis listadas entre paréntesis representan extremos a veces justificados en pacientes individuales.

Tabla 3.- Efectos de los Antipsicóticos

	HLP	CLZ	RIS	OLZ	QTP	ZIP
Antagonista 5HT2>D2	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Eficacia sobre síntomas positivos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
> eficaz que HLP en s. Positivos	--	No	No	No	No	No
Menores EPS que HLP	--	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
EPS en relación a la dosis	Sí	No	Sí	+/-	No	No
Discinesia tardía	Sí	No	No?	No?	No?	No?
Menor incremento PRL que HLP	--	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Incremento PRL relacionado dosis	Sí	No	Sí	+/-	No	No
> eficaz que HLP en s. Negativos	--	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Mejora déficit cognoscitivo	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Mejora síntomas afectivos	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Eficaz en pacientes resistentes	No	Sí	¿?	¿?	¿?	¿?
Incremento de peso	+/-	Sí	+/-	Sí	No	No
Es proconvulsivante	+/-	Sí	+/-	+/-	+/-	No
Produce sedación	+/-	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Produce hipotensión ortostática	No	Sí	No	+/-	Sí	No

HLP: Haloperidol, CLZ: Clozapina, RIS: Risperidona, OLZ: Olanzapina,

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO:

- Pacientes que cursan con primer episodio, o bien con recurrencia pero que alcanzan la remisión completa de su sintomatología, el tiempo de toma de medicamentos debe ser de 12 a 24 meses.
- En quienes han presentado varios episodios o no alcanzan la remisión, el uso del medicamento es por un mayor "lapso de tiempo" y eventualmente es de por vida (juicio clínico).

DOSIS:

- Mantener la dosis con la cual se alcanza la remisión, cuando menos por un lapso de 3-6 meses, si bien algunos autores recomiendan no hacer ajustes hasta un año después.
- La disminución de la dosis de mantenimiento no debe exceder del 20% con la que se logró el control de los síntomas.
- Los ajustes deben hacerse en lapsos no menores a tres meses hasta identificar la dosis mínima adecuada para mantener la remisión.
- Los ajustes hacia el incremento o disminución deben efectuarse de acuerdo a la evolución clínica.
- Cuando se toma esta decisión, se recomienda hacerlo con intervalos de dos semanas.

- Cuando el caso lo requiera utilizar antipsicóticos de depósito, indicados en aquellos pacientes con poco apego al tratamiento oral; los que no tienen advertencia de enfermedad; aquellos en los que la familia no puede supervisar la toma de medicamentos; o bien, en los que elijan esta vía de administración.

DOSIS RECOMENDADAS:

En la Tabla 4 se consignan las dosis de los antipsicóticos más utilizados para el manejo de la esquizofrenia.

- Las dosis se apegan a las establecidas en la Información Para Prescribir (IPP) del fabricante y corresponden a los hábitos de prescripción promedio en nuestro medio y, asimismo, pueden no ajustarse a las dosis usadas en otras unidades hospitalarias o en otros países.
- En pacientes con antecedentes de poco o nulo apego al tratamiento se sugiere utilizar una combinación de antipsicóticos orales y de depósito desde su ingreso al hospital hasta su estabilización, al egreso mantener sólo con la presentación de depósito hasta que las intervenciones psicoeducativas permitan el cambio a presentación oral si la evaluación clínica y psicosocial así lo permite.
- Eventualmente, algunos de ellos se mantendrán con la combinación de antipsicóticos orales y de depósito.

TABLA 4.- Dosis de los antipsicóticos A) Orales

Nombre Típicos	Inicial mgs./día	Primer Ep. mgs./día	Recurrencia mgs./día	Duración semanas	Mantenimiento mgs./día
Alta potencia					
Haloperidol	10-15	10-15	10-15	12	5-10
Trifluoperazina	10-15	10-15	10-15	12	5-10
Zuclopentixol	10-50	10-50	10-50	12	10-50
Flupentixol	10-40	10-40	10-40	12	5-20
Potencia med					
Perfenazina	12-16	12-16	12-16	12	8-12
Trifluoperazina	10-20	10-20	10-20	12	5-15
Atípicos					
Clozapina	100-300	2-6	100-300		100-300
Risperidona	2-6	5-15	2-6	12	2-4
Olanzapina	5-15		5-15	12	5-10
Quetiapina	150-750	150-750	150-750	12	150-750
Ziprazidona	120-180	120-180	120-180	12	120-180
Otros					
Zuclopentixol	20-75	20-75	20-75	12	20-50
Flupentixol	5-20	5-20	5-20	12	5-15
Intramuscular					
Olanzapina	10-20	10-20		3 días	
Zuclopentixol	50-150			3 días	

TABLA 4.- Dosis de los antipsicóticos B) Depósito

Nombre	Fase aguda	Fase de mantenimiento cada 15-28 días (mgs.)
Decanoato de Haloperidol	=====	50-150
Decanoato de flufenazina	=====	25-75
Decanoato de pipotiazina	=====	25-100
Risperidona acción prolongada	=====	25-50
Decanoato de flupentixol	=====	20-100
Decanoato de zuclopentixol	=====	200-500
Penfluridol	=====	20mg (por semana)

Se debe considerar que el uso de estos psicofármacos puede ocasionar disminución del umbral convulsivo como efecto indeseable, como en el caso de la clozapina cuando se administra a dosis elevadas, así como tomar en cuenta los diferentes estudios epidemiológicos frente a la disquinesia tardía, donde el riesgo con los antipsicóticos de primera generación es mayor.

Son importantes las intervenciones psicoeducativas con la familia ya que al inicio del tratamiento con antipsicóticos de segunda generación se presenta una activación que puede ser interpretada como un empeoramiento del cuadro.

2) Efectos secundarios y su manejo (tablas 5 y 6)

La elección del antipsicótico debe responder al beneficio que se obtendrá con su administración y que los efectos colaterales no sobrepasen ese beneficio.

a) Efectos sobre el aparato cardiovascular

- Hipotensión arterial es el efecto más común de las fenotiazinas alifáticas y de las piperidínicas (pipotiazina), producido por bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos periféricos; cuando la hipotensión es grave se debe suspender el antipsicótico y administrar líquidos y sustancias noradrenérgicas.
- En el EKG se observa alargamiento del segmento QT, aparición de onda U y anomalías en la onda T.
- El retardo de la repolarización ventricular, segmento Q-T, no está vinculado a las alteraciones de la onda T; es más frecuente con las fenotiazinas que con las butirofenonas.
- El efecto analgésico de las fenotiazinas puede enmascarar un cuadro de lesión miocárdica.
- Las arritmias continúan siendo la causa más importante de muerte súbita por fibrilación ventricular, este efecto se observa con algunos antipsicóticos por su acción antagonista del calcio.

b) Efectos anticolinérgicos

- El más común es el muscarínico. Con los derivados de las fenotiazinas se presentan retención urinaria, trastornos de la acomodación visual, agravamiento del glaucoma, sobre todo el de ángulo cerrado, constipación, vértigo.

c) Reacciones por hipersensibilidad

- Las que se presentan más frecuentemente son la agranulocitosis, dermatitis producida por fotosensibilidad, trastornos oculares y hepatitis colestática. Su instalación depende de las dosis utilizadas y del tiempo del tratamiento.

d) Efectos neurológicos

- Síntomas extrapiramidales, disquinesia precoz, que aparece dentro de los primeros días de manejo, acatisia, parkinsonismo, que puede aparecer desde la primera hasta la cuarta semana.
- La disquinesia tardía se presenta con mayor frecuencia en los pacientes geriátricos, dentro de los factores de riesgo encontramos historia de alcoholismo y presencia de temblores o movimientos anormales previos al tratamiento.
- Para su prevención se deben ajustar las dosis iniciales, indicar la suspensión progresiva una vez finalizado el tratamiento, cambios de dosis gradual y lentamente, utilizar en todos los casos dosis bajas eficaces.

e) Síndrome Neuroléptico Maligno

- Los pacientes geriátricos son más propensos a padecerlo, además de los que presentan deterioro de tipo orgánico.
- Podría asociarse a una rápida disminución de la dopamina; se caracteriza por síntomas extrapiramidales, hipertermia, agitación, confusión, leucocitosis, aumento

de la creatinfosfoquinasa, inestabilidad autonómica pérdida del estado de alerta.

- Suspender el antipsicótico y realizar medidas generales, en caso necesario debe administrarse bromocriptina y

amantadina. Es una urgencia psiquiátrica que debe ser atendida oportunamente ya que el desenlace puede ser letal.

Tabla 5: Efectos adversos de los antipsicóticos

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central

Extrapiramidales agudos:

- Distonia
- Discinesia
- Acatísia
- Parkinson

Extrapiramidales tardíos:

- Discinesia
- Distonia (Acataisía)

Alteraciones en el EEG

- Crisis convulsivas
- Sedación
- Confusión
- Síndrome neuroléptico maligno

Efectos cardiovasculares

- Hipotensión ortostática
- Alteraciones en el ECG
- Taquicardia
- Taquiarritmia
- Segmento ST descendido
- Ondas u aplanadas
- Prolongación del intervalo QT

Efectos hematológicos

- Leucocitosis
- Eosinofilia
- Trombocitopenia
- Leucopenia, Agranulocitosis

Efectos gastrointestinales y hepáticos

- Trastornos de la motilidad
- Aumento de las enzimas hepáticas
- Ictericia colestática

Efectos sobre el Sistema Nervioso Autónomo

Sequedad de boca

- Estreñimiento
- Pérdida de acomodación (visión borrosa)
- Retención urinaria
- Sialorrea

Rinitis

Efectos endocrinos y sexuales

- Incremento de la prolactina
- Ginecomastia

Galactorrea

- Irregularidades menstruales
- Aumento de peso
- Trastornos del metabolismo de la glucosa y de los lípidos
- Trastornos sexuales

- Disminución de la libido
- Disfunciones orgásmicas
- Disfunción eréctil

Trastornos de la eyaculación:

- Volumen reducido
- Eyaculación precoz

Efectos cutáneos

- Reacciones alérgicas
- Fotosensibilidad
- Dermatitis seborreica

Efectos oculares

- Cambios en el cristalino
- Retinopatía pigmentaria

TABLA 6.- Consenso ADA sobre antipsicóticos: anomalías metabólicas de los antipsicóticos de segunda generación

FÁRMACO	GANANCIA DE PESO	RIESGO DE DIABETES	EMPEORAMIENTO DEL PERFIL DE LÍPIDOS
CLOZAPINA	+++	+	+
OLANZAPINA	+++	+	+
RISPERIDONA	++	D	D
QUETIAPINA	++	D	D
ARIPIRAZOL*	+/-	-	-
ZIPRASIDONA*	+/-	-	-

+ = efecto incrementado; - = sin efecto; D = resultados discrepantes

* Fármacos recientes con datos limitados a largo plazo.

En síntesis:

Con el uso de antipsicóticos de primera generación (típicos o convencionales) es más frecuente que se presenten efectos extrapiramidales, de los cuales no están exentos los atípicos (p. ej., la risperidona), aunque los efectos adversos más frecuentes de los atípicos se relacionan con ganancia de peso y alteraciones metabólicas, dislipidemias e hiperglicemia, (ver tabla 7):

- Efectos extrapiramidales con antipsicóticos típicos; cambiar a un atípico.

- Si lo anterior no es factible; agregar un anticolinérgico (difenhidramina, biperideno o trihexifenidilo).
- En caso de sedación; indicar la toma del antipsicótico por la noche.
- Aumento de peso; diseñar una estrategia para modificar estilo de vida (balancear la dieta y rutinas de ejercicio apropiadas a las características de cada persona).
- Dislipidemia e hiperglicemia; monitorización y psicoeducación.

TABLA 7. Manejo de los eventos adversos

SINTOMAS	MANEJO
- Extrapiramidales	- Disminución de la dosis - Anticolinérgicos
- Disquinesia tardía	- Suspensión del antipsicótico
- Caídas	- Disminuir la dosis - Cambio de antipsicótico
- Síndrome Neuroléptico Maligno	- Suspensión del antipsicótico - Medidas generales - Bromocriptina
- Aumento de peso	- Cambio de antipsicótico - Intervenciones psicoeducativas (medidas higiénico dietéticas)
- Alteraciones de la memoria	- Disminuir la dosis o cambio de antipsicótico. - Disminuir la dosis o cambio de antipsicótico.
- Hipotensión arterial	- Aumentar electrolitos y líquidos - Simpatomiméticos (Noradrenalina, dopamina).
- Agranulocitosis	- Suspender el antipsicótico
- Hepatotoxicidad	- Suspender antipsicótico
- Distonía Aguda	- Anticolinérgicos

Los antipsicóticos de alta potencia producen efectos extrapiramidales y los de baja potencia sedación excesiva, confusión, delirium, hipotensión ortostática y efectos anticolinérgicos centrales.

CAMBIO DE ANTIPSICÓTICO ("switcheo")

a) De acuerdo a las características del caso:

- Inherentes al padecimiento: persistencia de sintomatología positiva o negativa, trastornos persistentes en el estado de ánimo, problemas en el control conductual por agitación, agresividad o desorganización de la conducta y la presencia de problemas cognitivos persistentes.
- Inherentes al medicamento: efectos secundarios motores de moderados a severos resistentes a cualquier manejo, sialorrea de difícil control, riesgo elevado de disquinesia tardía, notable aumento de peso, alteraciones metabólicas, alteraciones cardiovasculares.
- Inherentes al paciente y su familia: preferencias por uno u otro antipsicótico.
- Acceso al antipsicótico: Disponibilidad y costo.

b) Cuando no es conveniente cambiar el antipsicótico.

- Remisión sostenida,
- Tratamiento con antipsicóticos de depósito en pacientes con poco apego.
- Pacientes con riesgo de grave descontrol agresivo o de peligro para ellos mismos o los demás.
- Preferencia del paciente o su familia.
- Disponibilidad del antipsicótico.
- Imposibilidad de monitorizar los resultados del cambio
- Recuperación reciente de una recaída (3-6 meses)
- Presencia de estresores psicosociales severos.

c) Estrategias para el cambio de medicación

Existen dos alternativas:

- Cambio inmediato; el antipsicótico es sustituido por otro sin transición.
- Disminución y aumento cruzados; disminución paulatina del antipsicótico "actual" e incremento progresivo en la dosis del "nuevo" antipsicótico. evitar que en la mitad del cruce se estén utilizando dosis subterapéuticas de ambos antipsicóticos.

d) Variables identificadas a favor de la estrategia de cambio gradual:

- Historia de violencia
- Riesgo de suicidio
- Manifestaciones clínicas severas

- Uso de dosis de mantenimiento elevadas
- Cambio de clozapina hacia otro antipsicótico
- Cambio de otro antipsicótico hacia clozapina.

Un factor adicional que debe tomarse en consideración cuando se están utilizando antipsicóticos típicos y se cambia a atípicos es el uso de los anticolinérgicos:

- Reducir el anticolinérgico luego de la suspensión del antipsicótico típico paulatinamente, en un lapso de 1-2 semanas, antes de la suspensión total.
- La duración recomendada para el proceso de cambio es de 4-5 semanas, plazo que debe extenderse a 7-8 semanas cuando el antipsicótico que esta implicado en el cambio es la clozapina.

PACIENTES RESISTENTES AL TRATAMIENTO

El término de resistencia terapéutica en la esquizofrenia ha variado a lo largo de diversos estudios, el criterio más estricto es el usado por Kane y cols. (1998) que requiere:

- Evidencia de ensayos terapéuticos adecuados (un mínimo de 3 ensayos de 6 semanas en los 5 años previos con antipsicóticos típicos de al menos 2 clases químicas diferentes a dosis equivalentes de por lo menos 1000 mg/día de clorpromazina) sin mejoría sintomática significativa.
- Síntomas psicóticos positivos persistentes, con evaluaciones de “moderado” a “severo” en cuanto menos 2 de 4 ítems de síntomas positivos en la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS).
- La presencia de al menos enfermedad moderadamente severa, definida como una puntuación mínima de 45 en el BPRS y una evaluación mínima de “moderado” en la Impresión Clínica Global (CGI).
- Ausencia de un período de buen desempeño social u ocupacional en los 5 años previos.

De 30 a 60% de los pacientes no responden o lo hacen parcialmente (son los casos de verdadera resistencia), en tanto que aproximadamente el 50% presentan efectos secundarios importantes que los llevaron a abandonar el tratamiento.

a) Razones de falta de respuesta:

- Relacionadas con el paciente: Debido a factores biológicos inherentes como la enorme variación en cuanto a metabolismo y/o absorción de los antipsicóticos. La resistencia se ha asociado a un inicio más temprano de la esquizofrenia, especialmente en mujeres.
- Relacionados con el medicamento: Se ha mencionado que la respuesta a los antipsicóticos tiene 2 fases (Baldessarini, 1986); una primera respuesta aguda en las primeras 1–4 semanas, seguidas por una mejoría más lenta en las siguientes 3–25 semanas, por lo cual no se recomienda suspender el antipsicótico si no hay respuesta en los primeros 3 a 4 días. En la práctica se recomienda un ensayo de 6–8 semanas antes de cambiar de antipsicótico, aunque se podría considerar si al cabo de 3 semanas no hay ninguna mejoría.
- Relacionados con el cumplimiento: aproximadamente el 40% de los pacientes abandona el tratamiento en el primer año y ésta cifra se eleva al 75% durante el segundo año.

La falta de cumplimiento se ha relacionado con: efectos secundarios del medicamento; percepción del paciente respecto a la eficacia; la aparición de síntomas negativos secundarios al tratamiento; actitudes respecto al tomar un medicamento en forma continua; comorbilidad de otros trastornos psiquiátricos como depresión o abuso de sustancias; complejidad para la administración o dosificación del fármaco.

b) Estrategias terapéuticas en caso de resistencia

1) Aumento o reducción del antipsicótico:

- Considerar que 450 mgs/día de clorpromazina o 15-20 mgs/día de haloperidol o sus equivalentes, son las dosis adecuadas promedio para el tratamiento de la esquizofrenia aguda. Woods (2003) encontró en su revisión al respecto que las dosis equivalentes a 100 mgs./día de clorpromazina eran de 2mgs./día para risperidona, 5 mgs./día para olanzapina, 75 mgs./ día para quetiapina, 60 mgs./ día para ziprasidona y 7.5 mgs/día para aripiprazol., lo cual puede ser útil con propósitos clínicos. La estimación de la equivalencia está basada en la evidencia.
- No existen pruebas de que la utilización de dosis altas de antipsicóticos de primera generación sean útiles para el paciente esquizofrénico típico.
- Mantener la dosis estándar y prolongar el tratamiento (p. ej. de 4 a 8 semanas), esto resulta al menos tan efectivo que cuando se aumenta la dosis o se cambia el fármaco (Lieberman, 1996).
- En algunos pacientes se obtienen buenos resultados con la disminución de la dosis, siempre que se mantenga dentro de los márgenes terapéuticos, lo cual puede asociarse con un mejor cumplimiento, un mejor estado subjetivo y una mayor adaptación social.

2) Cambio a otro antipsicótico típico:

La Guía Clínica de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) de 1997 afirma que “en la mayoría de los casos, los pacientes con una mala respuesta terapéutica a una medicación antipsicótica convencional responden de igual manera a las demás”, por lo cual ésta no es una estrategia muy recomendable, siendo preferible el cambio a un antipsicótico de segunda generación.

3) Antipsicóticos de Depósito o de Acción Prolongada:

Algunos autores (Glazer y Kane, 1992) recomiendan estas formulaciones no solo a pacientes con escasa adherencia,

— sino en pacientes resistentes a tratamientos orales y con rehospitalización frecuente, mencionando que las tasas de recaídas son 15% menores que con las presentaciones orales.

4) Antipsicóticos de Segunda Generación o Atípicos:

- Algunos reportes indican buena respuesta con olanzapina y risperidona en pacientes resistentes tratados con medicamentos de primera generación.
y No hay motivos para pensar que si un antipsicótico de segunda generación es ineficaz, otro no será efectivo.
- La mayoría de los estudios apoya el uso de clozapina en niveles plasmáticos de 200 – 300 mg/ml. La dosis promedio de clozapina necesaria para alcanzar éstos niveles es cercana a los 400mg/día, aunque algunos pacientes requieren dosis de hasta 900mg/día para una óptima respuesta.
- Establecer una adecuada estrategia de cambio, se aconseja una reducción gradual del primer antipsicótico, por un período de 3 – 6 semanas, y un aumento gradual del segundo antipsicótico. En esta unidad el proceso tendrá que efectuarse durante el tiempo estimado de estancia intrahospitalaria del paciente.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

- En ocasiones se utilizan otros fármacos en el tratamiento de la esquizofrenia para potenciar la eficacia terapéutica de los antipsicóticos y para tratar los síntomas residuales, aunque su efecto no ha sido definido con claridad,
- En general, las estrategias de potenciación al añadir otros fármacos a los antipsicóticos tienen mínimos efectos sobre los síntomas positivos y negativos y se utilizan para manejar algunos síntomas específicos.
- También en términos generales podría considerarse una práctica adecuada el uso de coadyuvantes en los pacientes esquizofrénicos poco respondedores o resistentes, la mayoría se utilizan empíricamente o sin que a la fecha exista suficiente evidencia clínica al respecto, lo que ofrece pocas esperanzas sobre la probabilidad de éxito en este momento

a) Benzodiazepinas

- Se han utilizado solas y en combinación con antipsicóticos (Christison y cols., 1991).
- Se administran dosis elevadas para intentar disminuir la agitación y la ansiedad.
- También se han utilizado para disminuir la acatisia que se asocia con los medicamentos antipsicóticos.
- La respuesta individual a estos agentes es muy variable y su mayor utilidad sería la de adyuvante de los antipsicóticos en el tratamiento agudo de la agitación psicótica (Wolkowitz y Pickar, 1991), así como orientado al control de la agresividad y a los síntomas persistentes de ansiedad.
- Algunos estudios indican que su eficacia como coadyuvantes esta limitada a la fase aguda y puede no ser mantenida, asimismo, aportan información limitada respecto a la dosis mas eficaz.
- En ausencia de diferencias claras en su eficacia, deben ser otros factores los que guíen su elección, como por ejemplo vías de administración disponible, riesgo de paro respiratorio y potencial de abuso.

b) Betabloqueadores

- Se han usado el propranolol y otros betabloqueadores (Christison y cols., 1991).
- Su posible utilidad es limitada y se requiere de investigación mas detallada. Una de sus acciones es el aumento de los niveles plasmáticos de los antipsicóticos, pero se ha referido que también puede reducir las

conductas agresivas y las explosiones de ira (Peet y cols., 1981)

- Se han utilizado para aliviar la acatisia inducida por antipsicóticos (Lipinsky y cols., 1984).

c) Litio

- Se ha utilizado para intentar reducir las conductas impulsivas y agresivas, la hiperactividad o la excitación, así como para estabilizar el estado de ánimo (Delva y Letemendia, 1982).
- Se ha comprobado que en general, cuando se añade a antipsicóticos aumenta su respuesta y reduce de manera específica los síntomas negativos (Grove y cols., 1979; Small y cols., 1975).
- También se han demostrado sus beneficios en síntomas afectivos adicionándolo a haloperidol (Lerner y cols., 1988).
- Las pruebas indirectas de la eficacia del litio proceden de estudios que demuestran que la combinación de litio y antipsicóticos lo es en pacientes con trastorno esquizofrenico (Biederman y cols., 1979; Johnson, 1979; Prien y cols., 1972; Carman y cols., 1981).
- Alexander y cols. (1979), obtuvieron mejorías modestas de los síntomas psicóticos en la mitad de los pacientes al alcanzar niveles plasmáticos de 0.9 mEq/l, y la mayor parte de ellos presentaron una recidiva en un plazo de dos semanas tras suspender su administración.
- Por otra parte, Shopsin y cols. (1971) observaron que quienes fueron tratados con litio durante tres semanas alcanzando niveles séricos de 0.75 mEq/l presentaron un empeoramiento significativo (26%) de la puntuación en la BPRS en comparación de los tratados con clorpromacina (15% de mejoría).
- Por todo lo anterior, su utilización actualmente se considera empírica (Johnstone y cols., 1988), ya que los estudios en que se han evaluado sus propiedades antipsicóticas indican que solo tiene una eficacia limitada como monoterapia y que puede resultar nocivo para algunos pacientes.
- Debe mantenerse monitoreo de estos pacientes para detectar la posible aparición de efectos adversos como temblor, poliuria que produce cambios hidroelectrolíticos que llevan a un incremento en los niveles séricos de litio, y por consecuencia, aumento en el riesgo de toxicidad, y sus interacciones con los antipsicóticos [(síntomas extrapiramidales, confusión, desorientación, otros signos de síndrome neuroleptico maligno (SNM)], en especial durante el período inicial de tratamiento.

d) Anticonvulsivantes

- Los pacientes psicóticos con frecuencia reciben tratamiento combinado consistente en un fármaco antipsicótico y un antimicótico (1). No obstante, esta estrategia solo ha sido investigada en un número pequeño de estudios clínicos obteniéndose resultados controversiales.
- Los fármacos antiepilépticos pueden modificar los síntomas de la esquizofrenia por su acción sobre la neurotransmisión gabaérgica o bien por mecanismos antiglutamatérgicos.
- La eficacia de los estabilizadores del estado de ánimo no se ha determinado de forma adecuada por lo que actualmente no existe ninguna indicación para su empleo como monoterapia, requiriéndose de investigaciones posteriores. Probablemente su principal beneficio es la reducción de la conducta agresiva y la modulación del estado de ánimo (Johns y Thompson, 1995).

d-1) Valproato

- Muestras pequeñas de pacientes, con carencia de rigor en el diseño de los estudios y el uso operacional inconsistente de criterios diagnósticos para esquizofrenia impiden hacer un juicio concluyente sobre la eficacia del valproato en el tratamiento de la esquizofrenia.
- El valproato aumenta la función del GABA, razón por la que se ha investigado en el tratamiento de las psicosis no afectivas, particularmente en la esquizofrenia. En la mayoría de esos estudios, el valproato es empleado primariamente como coadyuvante de los antipsicóticos, y solo ocasionalmente de manera exitosa como monoterapia.
- Wassef y cols. (121, 2000) concluyeron con una muestra pequeña de pacientes que al agregar divalproato de sodio a los antipsicóticos de uso común se puede ofrecer alivio efectivo de los síntomas agudos de la esquizofrenia (síntomas positivos y conducta disruptiva). Por su parte, McElroy y cols. (1987) llegaron a la conclusión de que las pruebas existentes respecto a la eficacia del valproato no eran concluyentes.

d-2) Carbamazepina

- La carbamazepina (CBZ) es efectiva en los síntomas afectivos e incide sobre la conducta violenta de los pacientes psicóticos. Su acción anti-kindling puede significar una estrategia de tratamiento promisorio para algunos pacientes con un curso crónico de la enfermedad.

- La CBZ se ha utilizado en quienes tienen sintomatología del lóbulo temporal (Neppe 1983), incluso cuando el EEG de rutina sea normal (Luchins 1987), y en pacientes con conducta agitada/violenta (Okuma y cols., 1989), sin embargo, inducen el metabolismo de algunos antipsicóticos a través del citocromo P-450, lo que puede requerir de incrementar su dosis. Por ejemplo, de manera consistente se observa una disminución de los niveles plasmáticos de haloperidol cuando se coadministra con carbamazepina, aunque los efectos clínicos son divergentes (2-6). No es recomendable utilizar la combinación de CBZ y clozapina debido a que se potencia el riesgo de agranulocitosis.
- Los resultados de Hessler y cols. (1999) sugieren que la coadministración de haloperidol y CBZ está asociado a un alto riesgo de fracaso terapéutico, lo cual podría ser secundario a la interacción farmacocinética sobre los niveles hepáticos, en tanto que el uso concomitante de valproato con antipsicóticos no refleja interacciones farmacológicas clínicamente significativas, pero tampoco se asocia con mejores resultados (J Clin Psychopharmacol 1999;19:310-315).

No obstante, la carbamazepina y el valproato sódico pueden administrarse simultáneamente de manera eficaz en pacientes que presentan un trastorno convulsivo comórbido (Kane y Lieberman, 1992).

Se espera que la lamotrigina incida sobre los síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos del trastorno.

Los nuevos antiepilépticos (p. ej., gabapentina, oxcarbazepina, topiramato, vigabatrina) tienen un promisorio potencial como adyuvantes de los antipsicóticos en el tratamiento los síntomas resistentes de la esquizofrenia (Hosak L, Libiger J. Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review. Eur Psychiatry. 2002 Nov;17(7):371-8.).

e) Antidepresivos

Los antidepresivos también se han utilizado, principalmente en aquellos pacientes que han desarrollado una depresión grave. Aunque las primeras investigaciones sugerían que podían producir un empeoramiento de los trastornos del pensamiento, los trabajos actuales han legitimado su papel.

- Previamente se debe intentar un agente antiparkinsoniano para descartar una forma de acinesia inducida por el antipsicótico.

- Si se utilizan, deben ser prescritos junto con un antipsicótico para prevenir el empeoramiento de la psicosis y no deben utilizarse de forma rutinaria en los pacientes psicóticos con síntomas floridos.
- En los pacientes que responden al tratamiento adyuvante con antidepresivos, el tratamiento continuado parece ser seguro y eficaz (Siris y cols., 1987, 1994).
- Algunos estudios apoyan el uso de Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS) para ayudar en la mejoría de síntomas positivos y negativos persistentes (Goff y cols., 1991; Silver y Nassar, 1992).

También se les ha utilizado, principalmente a los ISRS, que inhiben al citocromo P-450 para potenciar el efecto de los antipsicóticos que se metabolizan por esta vía, por ejemplo haloperidol y olanzapina.

f) Otros

- La glicina, al funcionar como un coagonista obligatorio del receptor NMDA induciendo un incremento en su neurotransmisión, puede proporcionar un enfoque potencialmente posible y seguro para el mejoramiento de los síntomas negativos (Heresco-Levy et al, 1999).
- La D-serina, agonista selectivo del sitio de la glicina del receptor glutamatérgico NMDA podría ser el compuesto de elección para contrarrestar la hipotética disfunción de esta clase de receptor en la esquizofrenia. la clozapina (Evins et al, 2000).
- Se ha intentado el uso de L-dopa y metilfenidato cuando hay predominancia de síntomas negativos con el objetivo de aumentar la actividad dopaminérgica, sin embargo se corre el riesgo de precipitar o aumentar los síntomas positivos.

ESQUIZOFRENIA Y FENÓMENO ESQUIZO-OBSESIVO

1.- Fenómeno esquizo-obsesivo. Definición e importancia clínica

Si bien la esquizofrenia y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), están identificados categóricamente como entidades independientes, existe un considerable traslape entre estos trastornos desde el punto de vista clínico, de alteraciones estructurales y funcionales cerebrales y de sistemas de neurotransmisores. Dicho traslape ha llevado a la utilización de términos como esquizo-TOC y esquizo-obsesivo en pacientes que presentan coexistencia de síntomas obsesivo-compulsivos (OC) y psicóticos. Este fenómeno puede observarse en pacientes inicialmente diagnosticados con esquizofrenia, trastornos delirantes, TOC. (1).

Nuestro equipo (Lóyzaga C. y cols) (2) ha definido el fenómeno esquizo-obsesivo como una entidad clínica ampliamente heterogénea, caracterizada por la existencia temporal de síntomas obsesivo-compulsivos y psicóticos.

Si bien este fenómeno fue reconocido desde principios del siglo XX en las descripciones tempranas de autores clásicos, poco se sabe acerca de su significado clínico y neurobiológico. Este fenómeno se presenta frecuentemente en la práctica clínica, aunque no siempre es reconocido, sin embargo nos encontramos frente a un grupo de pacientes atípicos, que presentan dificultades diagnósticas, sintomatología más severa, menores índices de respuesta a tratamiento y peor pronóstico.

Se han propuesto tres hipótesis para explicar la coexistencia de síntomas OC y psicóticos, una de ellas explica el fenómeno en términos de comorbilidad entre el TOC y la esquizofrenia, otra propone que estos pacientes constituyen subgrupos de esquizofrenia, y la tercera hipótesis plantea que esta coexistencia de síntomas podría constituir una nueva entidad clínica (1).

2.- Estudios sobre prevalencia de TOC y síntomas obsesivo-compulsivos en pacientes con Esquizofrenia

Si bien las definiciones tempranas de lo que hoy conocemos como esquizofrenia, incluían la presencia de síntomas obsesivo-compulsivos, éstos, eran considerados como síntomas prodrómicos o como parte integral de la enfermedad. Berrios (3, 4) cita a Westphal y a Bleuer,

quienes consideraban a estos síntomas como formas variantes de la esquizofrenia.

La prevalencia reportada de comorbilidad entre el TOC y la esquizofrenia, varía ampliamente (1.1-59%) en los distintos estudios como resultado de las diferencias en la forma de definir los síntomas coexistentes. La gran mayoría de los estudios está realizado con metodologías que carecen de una definición de los síntomas OC, así como de la evaluación sistemática de los mismos, por lo que en muchos de esos estudios desconocemos si evalúan verdaderos síntomas OC o bien la confusión de síntomas propios de la esquizofrenia, como manierismos y estereotipias, pero que sin una evaluación apropiada pueden clasificarse inadecuadamente, conduciendo a reporte de prevalencias de comorbilidad erróneamente altos.

Los primeros autores cuyo objetivo era evaluar obsesiones y compulsiones en pacientes con esquizofrenia, fueron Jahrreis (1926) (5) y Rosen (1957) (6), quienes estudiaron retrospectivamente a pacientes con esquizofrenia y reportaron prevalencias de síntomas obsesivo-compulsivos de 1.1 y 3.6 %. Cronológicamente, le siguen los datos reportados por Karno (7) en el estudio de comorbilidad realizado en cinco comunidades de los Estados Unidos en 1988, conocido como estudio de la ECA, que reportó en pacientes con TOC una comorbilidad con esquizofrenia de 12.2% y con trastorno esquizofreniforme de 1.1%.

A partir de estos hallazgos, varios grupos de investigadores comenzaron a interesarse por esta comorbilidad por demás atractiva y difícil de evaluar, dado que muchos de los síntomas parecen estar psicopatológicamente en el límite de la obsesión y el de lirio. En este sentido, el estudio clásico de Insel y Akiskal (8), señala que estos síntomas no son categóricos, sino dimensionales y que una obsesión puede transformarse en delirio cuando pierde el insight y la resistencia.

Sin embargo hablar de comorbilidad, es más complicado. Existe controversia en la forma de definir este término, para Cassano y cols (9), se trata de la concurrencia de dos o más trastornos psiquiátricos, considerando la existencia de un diagnóstico principal, es decir, estableciendo jerarquías diagnósticas. Vella y cols. (10) van más allá en su definición, al señalar que debe hacerse una distinción en la comorbilidad real y la coexistencia de síntomas, afirman que la comorbilidad es la presencia de dos o más entidades clínicas con diferentes etiopatogénias.



Además, puntualizan la importancia de establecer límites de tiempo, considerando así, solo comorbilidad cuando las dos entidades están presentes en un periodo de tiempo determinado, que puede ser un mes, un año, a lo largo de la vida, etc. Sin embargo, a pesar de considerar la importancia del tiempo, su definición, es un tanto ambigua, porque al evaluar por ejemplo el periodo denominado a lo largo de la vida, podemos caer en imprecisiones ya que los diagnósticos podrían no coincidir en el tiempo y enfrentarnos a diferentes diagnósticos en distintos periodos de tiempo pero no de manera coexistente. Por otro lado esta definición podría verse afectada también por los resultados ocasionados por la inestabilidad diagnóstica frecuentemente observada en los trastornos psiquiátricos. Ocasionalmente con, esto artefactos que alteran la prevalencia de comorbilidades y por consiguiente su interpretación clínica.

Para propósitos de este capítulo utilizaremos el término comorbilidad para referirnos a la coexistencia de dos entidades clínicas diferentes durante un mismo periodo de tiempo. Así mismo utilizaremos el término de coexistencia para referirnos a la presencia concomitante de síntomas de dos entidades clínicas distintas, donde los síntomas de una son suficientes para conducir a un diagnóstico principal y los síntomas de la otra están presentes, pero de manera insuficiente para el diagnóstico de otra entidad.

Uno de los estudios iniciales más importantes sobre esta comorbilidad es el reportado por Fenton WS y Mc Glashan TR, (11), quienes realizaron un estudio retrospectivo consistente en la revisión de expedientes de 163 pacientes con esquizofrenia, y una evaluación de seguimiento en promedio 15 años después y por un evaluador ciego a los datos basales. Definieron la presencia de síntomas OC a través de conductas que distan de apegarse a las características psicopatológicas clásicas, incluyendo comportamientos repetitivos, indecisión, discurso perseverante, repetición de frases o números y obsesiones clásicas. Reportaron una prevalencia de síntomas obsesivo-compulsivos de 12.8%. Cuando se comparó a los esquizofrénicos con síntomas OC vs. esquizofrénicos sin estos síntomas, no se encontraron diferencias significativas en las características sociodemográficas, ni en las medidas de ajuste premórbido. La edad media de inicio de los primeros síntomas fue significativamente menor entre los pacientes con síntomas OC (16 vs. 21 años; $p < 0.007$).

Así mismo los pacientes con síntomas OC tuvieron en promedio el doble de tiempo de hospitalización. Los pacientes con síntomas OC, tuvo un empleo solo el 7% del periodo de seguimiento, comparado con el 33% de los pacientes sin éstos síntomas. Los autores concluyen que entre los pacientes estudiados, los datos encontrados, sugieren fuertemente que los síntomas obsesivo-compulsivos tienen un poder predictivo de mal pronóstico.

Eisen y cols. (12) evaluaron la presencia de TOC en 52 pacientes con esquizofrenia y 25 pacientes con trastorno esquizoafectivo, a través de la entrevista clínica estructurada para el DSM III R y la escala de verificación de síntomas obsesivos de Yale-Brown. Encontraron que 6 de los 77 pacientes (7.8%) además, cumplía criterios para TOC. La edad media de inicio de los síntomas obsesivo-compulsivos fue de 15.2 años (DE = 9.9). Al comparar estos pacientes con el grupo de pacientes sin síntomas OC, no encontraron diferencias significativas en la edad de inicio de los síntomas psicóticos, número de hospitalizaciones, estado laboral, ni género.

Otro artículo que evidencia la dificultad para establecer con precisión la definición de los síntomas OC y por lo tanto su interpretación es el estudio de Bermanzohn y cols. (13), quienes evaluaron a 37 pacientes con esquizofrenia a través del SCID y la escala de verificación de síntomas de Yale-Brown. Reportaron que 16 pacientes, (43.2%) presentaba síntomas OC y 11 de ellos (29.7%) cumplían además con criterios para TOC. Sin embargo, de estos 16 pacientes, 8 presentaron sólo preocupaciones obsesivas sobre sus delirios. El autor concluye que las obsesiones de los pacientes con esquizofrenia, pueden comportarse de forma "camaleónica", en el sentido en que cambian y son difíciles de evaluar. Considera que estos síntomas, son obsesivos en la forma, pero delirantes en el contenido.

Poyurovsky y cols (14) evaluaron la presencia de TOC en una muestra 50 pacientes con primer episodio de esquizofrenia y trastornos del espectro, partiendo de la base que este tipo de estudios permiten evaluar los síntomas sin los efectos de la enfermedad crónica, el tratamiento con antipsicóticos y la institucionalización. Incluyeron a 37 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, nueve con trastorno esquizofreniforme y cuatro con trastorno esquizoafectivo. El diagnóstico del trastorno psicótico y la presencia de síntomas OC se realizó a través de la entrevista estructurada SCID y la evaluación incluyó escalas para evaluar síntomas psicóticos y síntomas obsesivo-

-compulsivos, así como severidad de la enfermedad. Siete pacientes, (14%), tuvieron además TOC. La edad media de inicio de los síntomas psicóticos fue de 23 años (DE 5.9). No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con trastornos psicóticos y aquellos que además tenían TOC, en las variables sociodemográficas, ni en edad de inicio de los síntomas psicóticos, ni en la edad de la primera hospitalización. Los pacientes con comorbilidad tuvieron una puntuación significativamente más baja en el reactivo que evalúa el trastorno formal del pensamiento, comparado que los pacientes con esquizofrenia sin TOC. Lo mismo sucedió con el aplanamiento afectivo. Los autores concluyen que sus hallazgos apoyan la hipótesis de que los síntomas obsesivo compulsivos son independientes de los síntomas psicóticos.

En el Instituto Nacional de Psiquiatría de México, realizamos un estudio prospectivo para evaluar el fenómeno esquizo-obsesivo en una muestra de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Lóyzaga C. y cols (15, 16).

En primer término, definimos el fenómeno esquizo-obsesivo como un fenómeno clínico ampliamente heterogéneo caracterizado por la coexistencia temporal de síntomas obsesivo-compulsivos y psicóticos. Lóyzaga C y cols. (5,16,17)

Incluimos a 130 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia realizado por lo menos un año previo y corroborado al momento de la evaluación con una amplia entrevista clínica y con la entrevista neuropsiquiátrica SCAN, posteriormente y buscamos en ellos la presencia de síntomas obsesivo-compulsivos de acuerdo a las definiciones psicopatológicas clásicas presentes al momento de la evaluación y con duración mínima de un mes. Un criterio esencial para considerar a los pacientes con síntomas coexistentes, requirió que el contenido de los síntomas psicóticos fuera diferente al de los síntomas OC para evitar con esto la confusión tras la delgada línea entre obsesiones y delirios, además de diferenciar un delirio de la sola pérdida del insight de una obsesión.

Evaluamos las características demográficas y clínicas con formatos especialmente diseñados para este estudio. Utilizamos las escalas de verificación de Yale-Brown, de severidad de Yale-Brown, PANSS, escala de depresión de Hamilton, escala de depresión de Calgary para pacientes con esquizofrenia, escala de ajuste premórbido y escala de funcionamiento psicosocial entre otras y la escala de impresión clínica global CGI.

Entrevistamos a 130 pacientes con esquizofrenia y 14 de ellos presentaron además síntomas obsesivo-compulsivos (10.8%). Encontramos comorbilidad en solo 4 pacientes. Los 14 pacientes presentaron obsesiones y 10 además compulsiones. Los tipos más frecuentes de obsesiones y compulsiones fueron similares a los reportados en pacientes con TOC, es decir, obsesiones de agresivas, sexuales y de contaminación y compulsiones de limpieza, revisión y repetición.

Comparamos a estos 14 pacientes con otros 14 pacientes con esquizofrenia pero sin síntomas OC, que se eligieron aleatoriamente de entre la muestra inicial. No encontramos diferencias significativas en las características demográficas entre los dos grupos.

En relación a la edad de inicio del trastorno, el grupo de pacientes con esquizofrenia y síntomas OC tuvo una edad media de inicio de 17.5 (DE 4.4), y los pacientes con esquizofrenia de 23.9 (DE 6.3), $t = 3.14$, gl 27, $p = .004$, mostrando un inicio significativamente más temprano en pacientes con síntomas coexistentes. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la severidad de los síntomas psicóticos ni de los síntomas afectivos evaluados ni el funcionamiento premórbido, pero sí en el área de funcionamiento familiar de la escala de funcionamiento psicosocial. La severidad global evaluada a través del CGI fue mayor en pacientes con síntomas OC con puntuación media de esta escala 3.36 (DE 1.0) vs. 2.40 SD 0.91, $t = 2.68$, gl 27, $p = .013$. Este hallazgo es apoyado por el hecho de que un número significativamente mayor de pacientes con esquizofrenia y síntomas OC hubiera tenido un internamiento psiquiátrico en el año previo al estudio (71.4%) vs. 4 (6.7%) ($\chi^2 = 5.8$, gl 1, $p = .02$)

4.- Estudios sobre tratamiento de síntomas obsesivos en pacientes con esquizofrenia

Las investigaciones que evalúan el efecto del tratamiento en este grupo de pacientes, indican responden menos al tratamiento, que aquellos sin la coexistencia de síntomas.

Hwan y Opler (1) sugieren que en los pacientes con esquizofrenia y síntomas obsesivo compulsivos, primero se deben controlar los síntomas psicóticos, después se deben usar los agentes anti-obsesivos basados en su farmacocinética, el perfil de efectos adversos y como se espera que interactúen con el antipsicótico. Aquellos pacientes que reciben clozapina deben ser evaluados

especialmente por la posibilidad de surgimiento o exacerbación de síntomas obsesivos.

Berman y cols (18) reportaron un estudio controlado, en pacientes con esquizofrenia y síntomas obsesivos a los que se les prescribió clomipramina vs. placebo durante 6 semanas, al cabo de las cuales se realizó un ensayo cruzado y aquellos que inicialmente recibieron placebo, en la segunda fase recibieron clomipramina y viceversa por otras 6 semanas. Fueron evaluados con las escalas de severidad de síntomas de Yale-Brown, el PANSS y CGI. La dosis promedio de clomipramina fue de 175 mg/día (rangos de 100-250). Los pacientes mejoraron más con la clomipramina que con el placebo en todas las escalas.

En otro estudio Zohar y cols. (19) reportaron cinco casos de pacientes con esquizofrenia y síntomas obsesivo-compulsivos, a quienes se les administró clomipramina en dosis promedio de 250-300 mg/día además del antipsicótico. Cuatro de los cinco pacientes presentaron mejoría tanto de los síntomas psicóticos como de los obsesivos, solo un paciente presentó exacerbación de los síntomas psicóticos. Al suspender el tratamiento con clomipramina los cinco pacientes presentaron recaída de los síntomas obsesivos, 2 a 4 semanas después.

La fluvoxamina también se ha utilizado en el manejo de los síntomas obsesivos en pacientes con esquizofrenia, como lo señalan Poyurovski y cols (20), en un estudio abierto durante 12 semanas. Al momento del estudio, los pacientes tenían tratamiento antipsicótico y se encontraban estables de los síntomas psicóticos, se añadió fluvoxamina en dosis de hasta 150 mg/día. Después del tratamiento, los pacientes presentaron una mejoría significativa de las obsesiones, de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, pero no mejoraron las compulsiones. Tres pacientes abandonaron el estudio en las primeras 4 semanas, dos por agresividad y uno por exacerbación de los síntomas psicóticos.

De acuerdo con Bermanzohn (21), la falla en el reconocimiento de los síntomas obsesivo-compulsivos en pacientes con esquizofrenia puede ocasionar que el paciente sea innecesariamente clasificado como resistente a tratamiento, cuando lo que ocurre es que presenta otro cortejo sintomático que debe ser abordado terapéuticamente de forma distinta, por lo que sugiere la evaluación propositiva de estos síntomas obsesivos en aquellos pacientes clasificados como resistentes.

Una de las revisiones más completas y recientes sobre el tratamiento en este grupo de pacientes es la de Poyurovsky (22), quien evalúa la respuesta a diferentes fármacos. Reportaron que tanto la clomipramina, como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), han mostrado su utilidad al ser añadidos al antipsicótico. Revisan también el papel de algunos antipsicóticos atípicos. Señalan que la monoterapia con atípicos tienen un efecto limitado en estos pacientes y en ocasiones pueden exacerbar los síntomas OC. La mayoría de los reportes indican que clozapina, olanzapina, risperidona y quetiapina pueden inducir de novo síntomas OC o exacerbar los pre-existentes. Sin embargo existen reportes que hablan de su utilidad en monoterapia o en combinación con ISRS.

Finalmente diseñan un algoritmo de tratamiento en donde el primer paso es la monoterapia con antipsicóticos atípicos, si no hay respuesta sugieren añadir un ISRS. Si no hay respuesta sugieren dos caminos, o bien a otro atípico con el mismo ISRS o mantener el atípico y cambiar el ISRS, si no hay respuesta cambiar a un típico, si nuevamente no ha respuesta cambiar a clozapina, si no la hay entonces añadir un ISRS y como último paso terapia electroconvulsiva.

Conclusión

La coexistencia de esquizofrenia y síntomas OC constituye un fenómeno clínico heterogéneo en su forma clínica y abordaje terapéutico, enfrentándonos a posibilidades de comorbilidad clínica o coexistencia sintomática. Representa un reto de vital importancia desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico, pero quizás el reto más apasionante y trascendente para su comprensión, esta en el entramado psicopatológico y los factores neurobiológicos subyacentes, objetivos de los siguientes estudios, basados en la utilización de definiciones psicopatológicamente precisas, evaluaciones clínicas prospectivas y sistemáticas y desde luego abordajes que permitan evaluar estructuras y funciones cerebrales.

SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES SECUNDARIOS AL USO DE ANTIPSICÓTICOS

Desde la aparición de la clorpromacina en 1950, y su primer uso como tratamiento en 1951, hasta nuestros días, los antipsicóticos o neurolépticos (AP) han cambiado radicalmente el tratamiento de los padecimientos psicóticos y la vida de quienes lo padecen, sin embargo desde 1954 también comenzaron los reportes documentados de efectos secundarios extrapiramidales, principalmente el parkinsonismo.

Se acepta que estos síntomas extrapiramidales (SEPs) aparecen en el 20% de los pacientes expuestos a AP, pero las cifras de incidencia y prevalencia varían por depender de las múltiples variables que intervienen en las investigaciones como la raza, población, cultura, tipo de enfermos, método de investigación, etc.

Los SEPs son un efecto secundario al uso de AP, de bajo riesgo (generalmente) para la integridad del paciente, pero adquieren primordial importancia en su estudio y tratamiento ya que suelen ser el principal motivo para la aparición de incumplimiento y ausencia de adherencia al tratamiento (Rodríguez y cols. 1996).

Conocemos que el primer objetivo en una crisis psicótica aguda suele ser controlar ésta lo antes posible y más si es acompañada de agitación o agresividad, por lo que se prescriben las dosis establecidas de AP para estos casos y dependiendo de su efecto sobre los síntomas blanco, se decide incrementar o mantener la dosis inicial de AP y debería ser éste el momento en que también se evaluara la aparición de SEPs, que por lo general representan un problema de poca trascendencia para el médico pero no para el familiar y el paciente que ven estos efectos como una consecuencia negativa directa del AP y que tratan de aliviar a la menor oportunidad con la suspensión de lo que ellos consideran el origen del sufrimiento del enfermo (antipsicótico).

Existe una tendencia a considerar casos conversivos como simuladores cuando aparecen en los pacientes que presentan distonias de torsión o movimientos disquinéticos de cuello así como confundir síntomas parkinsonianos con depresión y viceversa.

Algunas veces la acatisia se puede presentar en forma de crisis episódicas ó aparecer hasta 4-6 semanas de iniciado

el tratamiento y el médico lo confunde con agravamiento de los síntomas, al incrementar el antipsicótico, incrementa la acatisia y se produce un círculo vicioso que puede llevar al paciente al intento suicida.

Una distonía de los músculos respiratorios o los movimientos disquinéticos de los grupos musculares del cuello pueden poner en peligro la vida, por lo que es importante estar vigilantes de la aparición temprana de cualquier síntoma secundario y corregirlo lo antes posible. Algunos médicos prescriben un anticolinérgico desde el principio del tratamiento con AP para evitar la aparición de los SEPs y otros, lo indican hasta que se han manifestado los SEPs; La literatura contiene datos contradictorios al respecto por lo que la Organización Mundial de la Salud, emitió en 1990 una recomendación al respecto, pero que también ha sido muy debatida desde entonces. Existe también el médico que se resiste a incrementar la dosis del anticolinérgico, aunque su paciente se lo solicite, por temor a propiciar una adicción, fenómeno aparentemente intrascendente, por considerar que si se cumple el objetivo primario de reducir la sintomatología psicótica aún cuando se presenten SEPs de bajo riesgo, el índice de costo/beneficio será favorable, lo que nuevamente conduce a afectar uno de los pilares en el éxito a largo plazo del tratamiento antipsicótico: La adherencia terapéutica.

La mayoría de los pacientes que necesitan iniciar un AP, padecen de trastornos psicóticos crónicos que deberán seguir un tratamiento a largo plazo para evitar recaídas y el subsecuente deterioro funcional, familiar y social.

Numerosas investigaciones hacen hincapié en la reducción de la frecuencia y número de las recaídas con la administración crónica de un AP. A pesar de este conocimiento, los pacientes abandonan el tratamiento y desafortunadamente, en muchos casos, con la ayuda o consentimiento de sus familiares que han atribuido al antipsicótico un valor negativo, al darse cuenta que su paciente está enlentecido, inquieto, rígido, con contracciones o posturas extrañas que desaparecen al dejar el AP.

Es muy importante mantener informada a la familia y al paciente de la posibilidad de aparición de estos efectos secundarios y las estrategias a seguir en caso de aparecer, para que puedan aceptar el uso del antipsicótico y no lo suspendan ante la aparición de cualquier efecto

secundario que puede ser confundido con ausencia de eficacia por empeoramiento del paciente.

No es raro que el paciente incorpore los EEP a sus ideas delirantes o alucinaciones somestésicas o que el médico confunda los EEP con una exacerbación de la sintomatología psicótica e incremente la dosis del AP.

Es importante señalar que a veces, es muy difícil que desaparezcan totalmente los SEPs y se hace necesario entonces apoyarse de otras estrategias.

Por todo lo anterior es muy importante que se administren adecuadamente los AP y se manejen apropiadamente los SEPs para evitar al máximo el abandono del tratamiento y las recaídas secundarias, por lo que dividiremos el tratamiento de los SEPs en 3 pasos:

- 1.- Detección temprana de los SEPs.
- 2.- Conocer la fisiopatología de los SEPs y las herramientas farmacológicas para aliviarla.
- 3.- Tomar una decisión terapéutica flexible. (Ortega-Soto y cols. 2001).

Tabla 8.- Síntomas secundarios al uso de antipsicóticos y su tratamiento

SINTOMAS	TRATAMIENTO
Parkinsonismo	Anticolinérgicos Biperideno, Trihexifenidilo, Antihistaminicos
Acatisia	Betabloqueadores Propanolol Benzodiacepinas Clonazepam Diazepam Lorazepam Alprazolam
Distonía	Anticolinérgicos Benzodiazepinas
Disquinesia	Cambio de antipsicótico. Reducción de la dosis de Antipsicótico. Vitamina E, lecitina, amantadina

Es importante tomar en cuenta que las dosis serán de acuerdo al juicio y experiencia del clínico con cada paciente en particular tomando en consideración antecedentes previos de intolerancia al fármaco, respuesta física y tolerancia a la dosis, verificando periódicamente las constantes vitales para detectar de manera temprana los signos de sobredosis e intoxicación.

Descripción de síndromes relacionado con el uso de antipsicóticos

Parkinsonismo asociado con antipsicótico.- Síndrome parecido al Parkinson, y pseudoparkinsonismo; son términos que describen una entidad nosológica caracterizada por la triada sintomática descrita a continuación:

Bradícinetia. También es llamada hipoquinesia y acinesia, sin embargo, el término bradícinetia describe mejor el cuadro clínico, que se caracteriza por: a) la disminución de la actividad motora, b) dificultad para iniciar la actividad motriz, con enlentecimiento motor, c) fatiga progresiva, con disminución de la amplitud de movimientos repetitivos alternativos, y d) interrupción del flujo de movimientos consecutivos. En la práctica clínica, se pueden encontrar diversas combinaciones, de dichos síntomas, al tronco. Se han descrito dos tipos: uno donde, tanto los músculos agonistas como, los antagonistas se encuentran igualmente afectados, lo que resulta en la resistencia pasiva a movimientos dentro de todo el rango de movimientos de la articulación. En el segundo tipo,

la resistencia se presenta en intervalos regulares, desapareciendo y reapareciendo mientras el movimiento continúa, lo cual, es evidenciado a través del signo de la rueda dentada.

Tremor, temblor o estremecimiento. Se trata de movimientos involuntarios, oscilatorios, rítmicos y regulares de una porción corporal, generalmente una articulación. No existe un consenso sobre cómo deben ser clasificados, sin embargo, se ha optado por describir los ciclos por segundo en Hertz (Hz) y si se presentan en reposo o en actividad muscular. En el Parkinsonismo, se pueden encontrar dos tipos. El primero, con una frecuencia de 4 a 6 Hz aparece durante el reposo y desaparece cuando el paciente realiza actividad de los grupos musculares afectados. El segundo tipo (y generalmente no detectado) cuenta con una frecuencia mayor (8-10 Hz), y aparece en el contexto de una actividad muscular sostenida, y es abatido, posterior al reposo. Ambos tipos son frecuentemente evidenciados en los miembros superiores extendidos. Existe otro tipo de temblor, el cual está íntimamente asociado a la dinámica del propio movimiento, sin embargo, su importancia radica, en que no es un componente del síndrome extrapiramidal.

La aparición del parkinsonismo suele ser gradual después de días, más bien semanas de iniciado el tratamiento con antipsicóticos, sin embargo, esto dependerá de otras variables como la vulnerabilidad de los pacientes vírgenes a tratamiento sometidos de primera intención a dosis altas o antipsicóticos de alta potencia o los adultos mayores con la misma situación de dosificación.

Ayd en 1961 describió que el 40% de los casos se presentan entre los 10-30 días de comenzado el tratamiento y el 90% de los casos aparece dentro de los primeros 72 días de exposición al antipsicótico, porcentajes que siguen en observándose en nuestros días en la práctica cotidiana. La evolución suele ser hacia la remisión hasta en un 66% de los casos alrededor de la séptima semana de evolución, con disminución de la sintomatología en un 11% otro 23% remite el parkinsonismo pero suelen desarrollar Enfermedad de Parkinson en etapas más tardías de su vida. Estas aproximaciones nos llevan a entender cuánto falta mejorar los estudios metodológicos acerca de este síndrome ya que podemos observar en la práctica clínica como pueden persistir síntomas residuales al parkinsonismo o confusión en cuanto a la presencia de síntomas negativos propios de los trastornos esquizofrénicos que suelen confundirse con el parkinsonismo.

Acatisia:

Es la sensación de inquietud interna, lo cual provoca la necesidad de estar en constante movimiento y ansiedad. El paciente puede referir la sensación de no poder estar quieto aunque no se mueva o la sensación de que sus músculos tiemblan por dentro sin que sea observable, a veces es una inquietud que no pueden definir. El familiar puede observar que mueve constantemente alguna parte de su cuerpo, principalmente pies o manos o que francamente no puede permanecer ni un minuto sentado y tiene que estar caminando constantemente, a veces irritable porque no le entienden su malestar y sobre todo que: No puede ser controlado por el paciente. No se debe de confundir con incremento de la psicosis o agitación, evaluar siempre esto.

Distonía de torsión:

Consiste en la contracción brusca de algún grupo muscular del cuerpo como por ejemplo la cara, espalda y cuello, brazos, pies o tronco. El paciente puede torcerse y adoptar posturas grotescas que asustan mucho a la familia, pueden desaparecer espontáneamente, principalmente en pacientes jóvenes, al inicio del tratamiento con antipsicóticos o cuando se le elevan las dosis. Es una situación de emergencia, ya que estas contracciones ocasionan dolor intenso.

Disquinesia tardía:

Consiste en cualquier tipo de movimientos bruscos e involuntarios (excepto el temblor) de los músculos de la cara, extremidades y tronco, de gravedad variable. Puede aparecer desde los 6 meses hasta varios años después de haber tomado antipsicóticos

La evaluación de los Síntomas extrapiramidales

La ausencia de SEPs y movimientos anormales puede sugerir ya sea una falta de adhesión del paciente al tratamiento farmacológico o a una pobre biodisponibilidad del fármaco cuando se hayan prescrito dosis altas de antipsicóticos. Además, la presencia de SEPs severos se asocia frecuentemente con el abandono del tratamiento por parte del paciente y es común que estos efectos colaterales lleguen a ser confundidos con la sintomatología de la propia enfermedad.

Estos síntomas motores pueden causar un extremo malestar, reducir el cumplimiento de tratamiento antipsicótico y pueden provocar otros efectos adversos potencialmente peligrosos como las conductas suicidas. Se estima que la incidencia de estos SEPs ocurren en por lo menos 15% de los pacientes que reciben tratamiento antipsicótico durante el inicio de dicho tratamiento.

Los SEPs mas comunes que se encuentran durante el tratamiento agudo con neurolépticos son los síntomas parkinsónicos y las reacciones distónicas. No se menciona la acatisia aunque ésta también en las fases iniciales del tratamiento, pues se considera un síntoma extrapiramidal, pero en la actualidad se evalúa de manera independiente y su base biológica, al parecer, se debe a una alteración en los sistemas monoaminérgicos.

Uno de los síntomas extrapiramidales que condiciona el abandono del tratamiento es la distonía de torsión, cuya prevalencia se sitúa entre el 20 y 50% de los pacientes que reciben neurolépticos, particularmente los de alta potencia.

La evaluación y el monitoreo de los síntomas parkinsónicos se puede hacer con escalas estandarizadas de fácil administración. Estas escalas ayudan al clínico para cuantificar la severidad, tipo de SEPs y establecer comparaciones de estos efectos adversos después de varias intervenciones. Estos datos clínicos derivados de medidas confiables pueden ser utilizados para evaluar los SEPs en relación a las dosis de medicamento y su nivel plasmático.

Existen diversas escalas desarrolladas para evaluar la presencia y severidad de los síntomas extrapiramidales ;sin embargo, hay que distinguir que algunas escalas como la AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) se utilizan para evaluar la presencia de movimientos anormales involuntarios que se presentan en la disquinesia tardía . Otra escala empleada con frecuencia es la Escala Neurológica de Simpson –Angus (1970) que, aunque incluye algunos síntomas parkinsónicos como la rigidez , síntomas como la acatisia y la distonía no son medidos. Esta escala es la que con mayor frecuencia se utiliza para evaluar los efectos adversos de los antipsicóticos en los protocolos farmacológicos. A pesar de ello no ha sido estandarizada en nuestro medio.

Existen escalas que, aunque evalúan de una forma específica la presencia y severidad de algunos síntomas

extrapiramidales, no son empleadas con frecuencia en la práctica clínica en el área de psiquiatría. Algunos ejemplos de estas escalas son La Escala de Webster y la escala de evaluación unificada para la enfermedad de Parkinson.

Otras escalas fueron desarrolladas originalmente para evaluar la disquinesia tardía que incluyen algunos síntomas Parkinsónicos, pero no cuentan con criterios operacionales para cada punto. Una de ellas sería la Escala de Sct Hans (Gerlach, 1979). Chouinard y Cols. (1980) desarrollaron una escala de autorreporte para síntomas parkinsónicos, la cual se complementa con la evaluación clínica de dichos síntomas y algunos movimientos disquinéticos, que se utilizan para el estudio de la disquinesia tardía en el tratamiento a largo plazo a base de antipsicóticos. Esta escala tiene una adecuada confiabilidad interevaluador y sensibilidad al cambio, además de tener definiciones de la severidad de los síntomas. Sin embargo es poco útil en poblaciones de pacientes crónicos (Chouinard, 1980).

Otras escalas han sido diseñadas para medir únicamente la acatisia y el desarrollo actual de las escalas para evaluar la presencia y severidad de acatisia se han encaminado a obtener mediciones independientes de la sintomatología subjetiva y objetiva que la acompaña

Otra de las dimensiones presentes en las alteraciones del movimiento que debe ser evaluada, especialmente en pacientes con esquizofrenia, es la presencia de síntomas neurológicos blandos, los cuales generalmente se presentan antes del inicio del tratamiento farmacológico y se asocian con alteraciones de la morfología cerebral. La escala de evaluación Neurológica esta diseñada para establecer la presencia y severidad de síntomas neurológicos blandos como alteraciones de la marcha, temblor, dominancia cerebral, integración audiovisual, estereognosis, grafiestesias, coordinación motora, memoria, sinquinesis y reflejos anormales. La escala cuenta con un instructivo para su aplicación y calificación. Esta integrada por treinta puntos, cada uno de ellos con distintos grados de severidad. Actualmente se cuenta con la versión en castellano.

La escala mas utilizada en nuestro medio es la de DiMascio debido a que esta estandarizada en población mexicana y otra escala similar es la escala de síntomas Extrapiramidales de Yale, la cual evalúa la presencia, severidad y tipo de SEPs que comúnmente se presentan durante el tratamiento agudo, pero no se cuenta con los datos de confiabilidad y validez en nuestra población.

XIII

XIII EFECTOS METABÓLICOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS

a) Aspectos generales

Desde que se describieron los primeros antipsicóticos típicos (o convencionales), la clorpromazina y el haloperidol, en la parte final de la sexta década del siglo XX, se hizo patente que con su uso surgían algunas alteraciones metabólicas, o se exacerbaban otras ya existentes en los pacientes que los recibían. Se reportó en particular ganancia de peso, aunque otras alteraciones metabólicas como cambios en el metabolismo de los carbohidratos (intolerancia a carbohidratos o bien franca diabetes mellitus) y de los lípidos (cambios en los niveles de colesterol y triglicéridos) también se encontraron.

Los cambios metabólicos fueron asociados, sobre todo, con la administración de algunas clases de antipsicóticos; más notablemente las fenotiazinas alifáticas (v.g. levomepromazina, y la propia clorpromazina) y las fenotiazinas piperídicas (v.g. tioridazina). Sin embargo, el grupo de los antipsicóticos en su totalidad, fue relacionado en mayor o menor grado con estos cambios, aunque con el paso del tiempo, se dejó de poner interés en estas consecuencias.

Con la aparición de los nuevos antipsicóticos, denominados atípicos (o de segunda generación), ha resurgido un interés creciente por la detección, estudio y manejo de los cambios metabólicos relacionados al uso de estos medicamentos, todo ello en congruencia con las altas tasas de prevalencia e incidencia con las que se han encontrado alteraciones metabólicas en pacientes que reciben este tipo de fármacos, particularmente en relación a la administración de algunos de ellos.

En 1988, Reaven acuñó el concepto del llamado síndrome metabólico, también conocido como síndrome X, conjunto de alteraciones del metabolismo orgánico que representa de manera general los efectos metabólicos que se han relacionado al uso de antipsicóticos (tal vez con excepción de la Hipertensión Arterial) y que para ser diagnosticado requiere de al menos 3 de los 5 criterios siguientes

- 1) Obesidad abdominal: Circunferencia abdominal \geq a 102 cm [40 pg] (varones) \geq a 88 cm [35 pg] (mujeres)
- 2) Niveles séricos de triglicéridos (en ayunas) \geq a 150 mg/dl

- 3) Niveles séricos de colesterol-HDL < a 40 mg/dl (varones) < a 50 mg/dl (mujeres)
- 4) Presión sanguínea \geq a 130/85 mm Hg.
- 5) Niveles séricos de glucosa (en ayunas) \geq a 110 mg/dl.

La fisiopatogenia de este síndrome se ha relacionado a resistencia a la captación de glucosa estimulada por insulina a nivel celular (mecanismo que pudiera también estar involucrado con los efectos metabólicos de al menos algunos de los antipsicóticos atípicos), su prevalencia se ha reportado en un rango entre 20 a 30% de la población general, con una relación directa entre ella y una mayor edad.

La relevancia clínica de este síndrome cuando se diagnostica se sustenta en que establece para quien lo sufre una tendencia incrementada para la aparición de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial y Trastornos del Metabolismo de los Lípidos, todas estas alteraciones asociadas a Aterosclerosis, principal responsable de Enfermedad Vasculard Cardiaca (Cardiopatía Isquémica) y Cerebral (Enfermedad Isquémica y Hemorrágica), condiciones que generan la mayor morbilidad, incapacidad y muerte en el ser humano.

Es pertinente señalar que los efectos metabólicos descritos suelen representar un impacto mayor en los pacientes tratados con antipsicóticos (v.g. pacientes psicóticos crónicos como los esquizofrénicos), al que se esperaría en la población general, ya que estos pacientes están predispuestos a estas consecuencias metabólicas, tanto por factores biológicos (v.g. herencia), como por factores relacionados al estilo de vida (v.g. sedentarismo) incluso antes de que se les inicie la administración de este tipo de fármacos; en esquizofrénicos se han reportado prevalencias de alrededor de un 40-50% para el síndrome metabólico.

Analizaremos ahora cada efecto metabólico por separado:

b) Ganancia de peso

El uso de antipsicóticos se asocia con frecuencia a ganancia de peso secundaria, efecto que se ha vinculado sobre todo con las acciones que los antipsicóticos tienen sobre distintos receptores cerebrales; destacan el antagonismo de receptores de histamina tipo 1 (H1), y los efectos sobre receptores serotoninérgicos (5-HT1a,

5-HT_{2c}) y adrenérgicos (α-1), todos ellos vinculados con la regulación del apetito

En los últimos años se han reportado algunos estudios que han comparado los efectos sobre el peso corporal de diferentes antipsicóticos, entre los más destacados se encuentran los siguientes: En 1999 Allison y cols. evaluaron los cambios ponderales de 81 pacientes esquizofrénicos después de 10 semanas de tratamiento con diferentes antipsicóticos; se reportó una mayor ganancia de peso (promedio) en pacientes que recibieron clozapina (4.4g) y olanzapina (4.15 kg), les siguió tioridazina (3.19 kg), sertindol (2.92 kg) y risperidona (2.1 kg), y finalmente Ziprasidona (0.04 kg), molindona (-0.39 kg) y el placebo (-0.74 kg). En un estudio retrospectivo que incluyó 121 pacientes con tratamiento con antipsicóticos atípicos, la ganancia semanal de peso (promedio) reportada fue de 0.76 kg/semana para olanzapina, 0.22 kg/semana para clozapina y 0.15 kg/semana para risperidona; los resultados fueron similares para individuos obesos y no obesos al inicio del tratamiento.

En un estudio doble ciego con 152 pacientes, se reportó una asociación entre la ganancia de peso y la respuesta terapéutica al antipsicótico para olanzapina y clozapina, pero no se encontró tal relación con risperidona y haloperidol. En un estudio más de pacientes con esquizofrenia tratados por al menos 4 semanas con ya fuera olanzapina, risperidona, quetiapina o haloperidol, se reportó la mayor ganancia de peso con olanzapina; en este estudio la ganancia de peso fue considerada como un efecto adverso en 74.5% de los pacientes tratados con olanzapina, 53.4% de aquellos tratados con risperidona, 40% de los que recibieron haloperidol y 13.5% de los que recibieron quetiapina; una "ganancia de peso clínicamente relevante" (definida como un incremento \geq 7% del peso basal) estuvo presente en 45.7% de los pacientes que recibieron olanzapina, 30.6% de los que recibieron risperidona, 22.4% de aquellos con haloperidol y 0% de quienes recibieron quetiapina; los resultados de este estudio con quetiapina no fueron comparables ya que la duración del tratamiento fue más corta con este medicamento.

De los datos anteriores se puede concluir que la vigilancia del peso corporal es un punto importante a observar cuando se prescriben antipsicóticos. En esta intención, se ha considerado al acumulo de grasa abdominal como un parámetro de mayor impacto en la salud del individuo, por ello la importancia de la medición de la circunferencia

abdominal. Otro parámetro útil en la evaluación y seguimiento del peso corporal es el índice de masa corporal (IMC), cociente de la fórmula: peso (kg)/estatura (m²), y con el cual se pueden establecer los siguientes rangos aproximados:

21-24 IMC Peso normal
25-29 IMC Sobrepeso
 \geq 30 IMC Obesidad

Resultaría apropiado además promover medidas higiénico-dietéticas convenientes y un régimen de actividad física regular en los pacientes que reciben estos medicamentos, de la mano del seguimiento clínico de los parámetros arriba mencionados.

c) Trastornos del metabolismo de la glucosa.

Los trastornos en el metabolismo de la glucosa que se han asociado con la administración del antipsicóticos incluyen:

- 1) Aparición de niveles de glucosa en sangre elevados, tanto en rangos de Intolerancia a la Glucosa (\geq 110 mg/dl \leq 125 mg/dl de glucosa en sangre en ayuno) o bien de franca Diabetes Mellitus ($>$ 125 mg/dl de glucosa en sangre en ayuno).
- 2) Aumento en los niveles de glucosa, o bien mayor nivel de desequilibrio metabólico, o dificultad para lograr su control en pacientes con Diabetes Mellitus diagnosticada antes de la administración de antipsicóticos.
- 3) Reporte de casos de descontrol metabólico agudo (v.g. cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar), que eventualmente han llevado a la muerte a los individuos afectados, en pacientes sin diagnóstico previo de trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Dentro de los antipsicóticos típicos, las fenotiazinas de baja potencia antipsicótica (i.e., fenotiazinas alifáticas y fenotiazinas piperidínicas), han sido consideradas como promotores de cambios en el metabolismo de la glucosa; algunos reportes involucran a la clorpromazina como causante de hiperglucemia, aún en voluntarios sanos. En el caso de antipsicóticos típicos de mayor potencia como el haloperidol, la relación de su uso con trastornos del metabolismo de la glucosa es incierta, incluso un reporte de Mukherjee y cols. (1996), encontró una menor predisposición a padecer Diabetes Mellitus en pacientes

esquizofrénicos que recibieron antipsicóticos típicos, respecto a los que no los recibieron.

Los antipsicóticos atípicos han sido vinculados de forma mucho más habitual con los cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono. Los reportes que han evaluado los efectos en los niveles de glucosa en sangre de este grupo de antipsicóticos son cada vez más numerosos y algunos de ellos destacan que existen diferencias notables respecto a la frecuencia y severidad con las que se presentan dichos efectos, de acuerdo al antipsicótico involucrado.

Algunos de los estudios más representativos a este respecto incluyen los siguientes reportes: En el 2001, Koller y cols. reportaron 384 casos de asociación entre la administración de clozapina y aumento en el nivel de glucosa; 242 casos correspondieron a diabetes de novo, 54 casos a exacerbación de diabetes preexistente y además se reportaron 80 casos de cetoacidosis diabética aparentemente inducida por este fármaco, la mayoría de ellos aparecidos durante los primeros 6 meses de tratamiento, relacionados a 25 muertes. En el 2002, este mismo autor, junto con Doraiswamy, reportaron 289 casos de asociación entre la administración de olanzapina y el diagnóstico de Diabetes Mellitus; 225 casos correspondieron a Diabetes Mellitus de nueva aparición, se reportaron además 100 casos de cetoacidosis diabética y 25 muertes relacionadas.

En 1997, en otro tipo de reporte, Popli y cols. reportaron 4 casos de pacientes esquizofrénicos, quienes al recibir clozapina presentaron diabetes de novo o exacerbación de una diabetes preexistente, ambas condiciones independientes de la presencia de ganancia de peso en los pacientes. En correspondencia, Wirshing y cols. en 1998 reportaron 4 casos de Diabetes Mellitus asociada a clozapina y 2 casos de Diabetes Mellitus asociada a olanzapina, con ganancia de peso durante el tratamiento farmacológico presente sólo en el 50% de los casos.

A través de otros medios de evaluación, en 1998 Hagg y cols. se valieron de la prueba de tolerancia a la glucosa y encontraron que el 12% de los individuos tratados con clozapina cumplieron con criterios clínicos para el diagnóstico de Diabetes Mellitus y 10% de los sujetos evaluados cumplieron con los criterios para Intolerancia a la glucosa. Al considerar en esta evaluación a individuos que recibieron manejo con antipsicóticos típicos de depósito, la casuística reportada para Diabetes Mellitus y para Intolerancia a Carbohidratos fue del 6% y del 3%.

En 1999, Melkersson y cols. utilizaron como medio de evaluación la medición de insulina en ayunas y llevaron a cabo un estudio comparativo que incluyó 28 pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos típicos contrastados contra 13 pacientes con tratamiento con clozapina. Los niveles de insulina se reportaron más elevados en los sujetos tratados con clozapina respecto al grupo de comparación que recibió antipsicóticos típicos.

Cuando otros antipsicóticos atípicos han sido considerados respecto a la relación entre su administración y la presencia de trastornos del metabolismo de la glucosa, los estudios hasta ahora realizados han dado lugar sólo a algunos reportes aislados que asocian a la risperidona y a la quetiapina con la aparición de Diabetes Mellitus e Intolerancia a la glucosa, siempre en menor proporción y severidad que los reportes que han involucrado a las tienobenzodiacepinas; en 2001, Griffiths y Springuel, reportaron 37 casos diferentes de trastornos en el metabolismo de la glucosa asociados a la administración de diferentes tipos de antipsicóticos atípicos: 8 casos de Diabetes Mellitus, 5 casos de cetoacidosis y 3 casos de hiperglucemia relacionados a clozapina; 2 casos de Diabetes Mellitus, 3 casos de cetoacidosis, 3 casos de hiperglucemia y 2 casos de coma por estado hiperosmolar relacionados a olanzapina; 1 caso de Diabetes Mellitus y 2 de cetoacidosis relacionados a quetiapina; 1 caso de Diabetes Mellitus, 3 casos de hiperglucemia sin criterios para Diabetes Mellitus y ningún caso de cetoacidosis relacionados a risperidona.

Finalmente, no se ha reportado hasta la actualidad una relación significativa entre la administración de ziprasidona y aripiprazol y trastornos del metabolismo de la glucosa, aunque hay que tomar en cuenta que se trata de productos de reciente aparición.

De acuerdo a los datos hasta ahora conocidos, en los pacientes en quienes se prescriban antipsicóticos, sobre todo si se trata de antipsicóticos atípicos como clozapina y olanzapina, deberá tenerse un monitoreo cercano en los parámetros que evalúan el metabolismo de la glucosa, particularmente en aquellos individuos que cuenten con factores de riesgo que los predispongan a estos trastornos, como obesidad, sobre todo si es de larga evolución, familiares de primer grado diabéticos, diabetes gestacional e hijos macrosómicos.

d) Trastornos del metabolismo de los lípidos

Los lípidos son elementos biológicos importantes en el funcionamiento orgánico y los trastornos en su metabolismo son comunes en los humanos; destacan por sus consecuencias en la salud aquellos que involucran al colesterol y a los triglicéridos:

- 1) Elevación de colesterol total.
- 2) Elevación de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL).
- 3) Disminución de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL).
- 4) Elevación de triglicéridos.

Estos trastornos suelen presentarse acompañando a condiciones como la obesidad y la Diabetes Mellitus, aunque también se presentan de manera independiente. Los esquizofrénicos presentan una mayor prevalencia de estos trastornos respecto a la población general, situación que puede ser influida por factores biológicos y psicosociales, como el sedentarismo y la inatención al cuidado de la salud.

Algunos estudios han vinculado la administración de antipsicóticos y la aparición de trastornos en el metabolismo de los lípidos: Diferentes trastornos en el metabolismo de los lípidos fueron evaluados en un estudio retrospectivo que incluyó 215 pacientes; los individuos que fueron tratados con clozapina y olanzapina desarrollaron aumento significativo en los niveles séricos de triglicéridos, comparado a individuos que fueron manejados con haloperidol. Atmaca y cols. estudiaron 56 pacientes esquizofrénicos manejados con diferentes antipsicóticos atípicos; los sujetos tratados con clozapina y olanzapina desarrollaron un aumento evidente en los niveles séricos de triglicéridos, no así en otros parámetros del metabolismo de los lípidos, además presentaron incremento en los niveles de leptina. Los sujetos que recibieron quetiapina y risperidona sólo desarrollaron cambios mínimos en los mismos parámetros. Por último, los estudios hasta ahora llevados a cabo con aripiprazol y ziprasidona sugieren que estos fármacos parecen no influir negativamente en el metabolismo de los lípidos.

e) Conclusiones

Después de todos los datos consignados, se vuelve obligada la vigilancia y seguimiento de los efectos metabólicos derivados del uso de antipsicóticos. Con este propósito será conveniente llevar a cabo tanto una evaluación basal, así como evaluaciones de seguimiento de los distintos parámetros metabólicos, con la frecuencia que cada caso en particular requiera.

En este sentido es pertinente reconocer que la población de América Latina representa, en su conjunto, un grupo humano que por factores étnicos y de hábitos de alimentación se encuentra predispuesto al desarrollo de trastornos metabólicos, situación que obliga a mantener una vigilancia y seguimiento más cercanos de los pacientes latinoamericanos que sean manejados con antipsicóticos.

MONITORIZACIÓN (tablas 9 y 10)

- Establecer un programa de consultas periódicas para vigilar el curso clínico, en aquellos pacientes con remisión o con sintomatología mínima y con pocos o sin efectos secundarios y que se mantienen funcionales, la frecuencia que se recomienda es mensual inicialmente, posteriormente cada tres meses, cada seis y finalmente cada año.
- Identificar datos tempranos de disquinesia tardía, revisar al paciente cada 4 meses cuando se usan medicamentos típicos, cada 6 cuando son atípicos y cada 9 cuando se está usando clozapina.

- Con el uso de clozapina; se requiere control semanal de la cuenta leucocitaria por el riesgo de agranulocitosis y el incremento de la dosis es previa valoración
- Con el uso de otros atípicos ver tablas 5 y 6.
- En aquellos pacientes que presentan variaciones en la respuesta clínica sin que se hayan modificado las dosis de los antipsicóticos, indagar sobre posibles interacciones medicamentosas que estén disminuyendo la efectividad de los antipsicóticos.
- Recomendable la utilización sistematizada de escalas para evaluar de manera mas objetiva la eficacia y eficiencia de los antipsicóticos.

Tabla 9.- Recomendaciones para la evaluación basal de pacientes previo al inicio de tratamiento antipsicótico.

	Línea basal	Corto plazo			Largo plazo		
		4 sem	8 sem	12 sem	C/4 meses	Anual	Cada 5 años
Historia personal/familiar	X					X	
Peso (IMC)	X	X	X	X	X		
Circunferencia abdominal	X					X	
Presión sanguínea	X			X		X	
Glucosa en ayuno	X			X		X	
Perfil de lípidos							

Consenso ADA sobre antipsicóticos: protocolo de monitoreo para pacientes con antipsicóticos de segunda generación*

Respecto al Síndrome Metabólico se debe considerar lo siguiente:

Tabla 10.- El Síndrome Metabólico

El diagnóstico se establece cuando están presentes >3 de los factores de riesgo	
Factores de riesgo	Mediciones definidas
Obesidad abdominal	Circunferencia abdominal
Hombres	>102 cms. (>40 pulgadas)
Mujeres	>88 cms (>35 pulgadas)
Triglicéridos	>150 mg/dl
HDL-C hombres	<40 mg/dl
HDL-C mujeres	<50 mg/dl
Presión sanguínea	>130/>85 mm Hg
Glucosa en ayuno	>110 mg/dl

NCEP ATP III, JAMA. 2001; 285: 2486.

XIV

PACIENTES CON RIESGO SUICIDA.

En los pacientes con esquizofrenia el suicidio es 10 veces más frecuente que en la población general.

Riesgo suicida es el término que se utiliza para los pacientes con esquizofrenia que presentan los siguientes Factores de riesgo suicida

- Depresión
- Desesperanza
- Ideación suicida
- Intentos suicidas anteriores
- Historia familiar de suicidio
- Pérdidas significativas
- Funcionamiento psicosocial pobre
- Aislamiento social
- Deterioro en la salud física
- Abuso de sustancias, actual o previo

Estos pacientes deben estar sujetos a un tratamiento especial y cercano por parte del equipo de salud mental.

Crisis suicida.- Es el tiempo en el que ocurren señales de un peligro inminente de suicidio. Es muy importante Identificar la presencia de este fenómeno pues es cuando se puede intervenir para prevenir el suicidio. Para ello es importante tomar en cuenta los siguientes factores:

Eventos precipitantes como: pérdidas importantes, discusiones, pensamientos agobiantes y la desesperanza.

Estados afectivos intensos como: Desesperación, Ira Miedo y Sentimiento agudo de abandono

Cambios en la conducta evidentes en los últimos días o meses: Incremento del aislamiento, impulsividad, explosiones de ira, otras conductas autodestructivas, pensamientos como: "mi familia estará mejor sin mi, ya no sufriré más, sé lo que pasará conmigo", etc., acciones como pagar cuentas, despedirse de amigos, escribir cartas sugerentes de muerte o despedida, etc.

Tratamiento de la conducta suicida en el paciente con esquizofrenia: es muy importante considerar que lo esencial es realizar el diagnóstico durante la entrevista y tener presente las siguientes recomendaciones :

1.-Poner especial atención a los factores que dificultan la entrevista:

- Falta de conocimientos o habilidades acerca del tratamiento de la autodestrucción.
- Ausencia o pérdida de preocupación por el paciente
- Aceptar el suicidio como una solución al problema
- Familiaridad con el paciente
- Otras relaciones personales importantes de los profesionales involucrados en el caso
- Optimismo no infundado en relación al tratamiento
- Miedo del paciente
- Defectos o problemas asociados con el sistema del tratamiento
- Sadismo hacia el paciente
- Negación de los problemas psiquiátricos del paciente por el médico
- Represión del conocimiento acerca del riesgo suicida

2.- Evaluar los Factores relacionados con el Paciente:

Con relativa frecuencia son las alucinaciones la causa del intento suicida por lo que es importante evaluar el estado psicótico: las ideas de persecución, daño, control y místicas, alucinaciones de comando, alucinaciones somatomorfas, agitación o mutismo y el pensamiento desorganizado.

3.- Proporcionar la mayor contención al paciente:

Estar pendientes de realizar una Intervención en crisis y ofrecer disponibilidad permanente, iniciar o modificar tratamiento farmacológico, Hospitalizarlo en caso de que esté de acuerdo o referirlo a un hospital de puertas cerradas si no acepta el internamiento voluntario. Elaborar el formato que explique de manera detallada la crisis y las intervenciones farmacológicas o terapéuticas que se realizaron así como las recomendaciones de seguimiento durante el internamiento.

4.- Brindar Apoyo Familiar:

Es relevante que la familia se sienta apoyada, tomada en cuenta, informada acerca de los cuidados que debe tener y como mejorar las formas de comunicación, entendimiento y convivencia con el enfermo así como de los recursos sociales a su alcance.

c) Tratamiento farmacológico en riesgo suicida:

Debe decidirse de acuerdo a las características de cada caso en particular y de las condiciones generales del paciente, pero se pueden hacer las siguientes recomendaciones:

AGITACIÓN

Se debe evaluar cada 30 minutos la severidad de la misma con los apartados que para ello establece la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) y de acuerdo a la evolución de la misma modificar el tratamiento.

a) Los siguientes medicamentos han demostrado ser útiles en casos de urgencia:

- Midazolam 5-10 mg IM /4-8 hr
- Flunitrazepan 2 mg IM c/8-12 hr
- Clonazepan 1-4 mg c/8-24 hr
- Levomepromazina 25 mg IM c/8-24 hr
- Acetato de zuclopentixol 50-100 mg IM c/12-24 hr (acufase)
- Ziprazidona 20-40 mg IM c/12 hr

Nota: El haloperidol no es un tranquilizante, produce acatisia que puede llevar al suicidio.

b) Evaluar presencia de SÍNTOMAS POSITIVOS y revisar el tratamiento para realizar los cambios convenientes según sea el caso:

- Si el paciente está medicado con un antipsicótico típico sin síntomas extrapiramidales será necesario elevar dosis hasta la aparición de datos leves de extrapiramidalismo que nos indicará que tenemos una ocupación de receptores dopaminérgicos efectiva para mejorar la psicosis.
- En los pacientes medicados con un antipsicótico típico con síntomas extrapiramidales revisar dosis de anticolinérgico (demasiado poco: aquinesia y acatisia= riesgo suicida; demasiado alto= delirium; verificar pulso, temperatura y dilatación pupilar). Ajustar la dosis del anticolinérgico o disminuir la dosis de antipsicótico y agregar un potenciador como ácido valproico o carbonato de litio.
- En los pacientes medicados con un antipsicótico atípico sin respuesta, aumentar la dosis al nivel máximo recomendado. Si ya se alcanzó agregar un potenciador.
- En caso de pacientes con primer episodio psicótico utilizar un antipsicótico de segunda generación, p. ej., risperidona 2-4 mg/día; olanzapina 5-10 mg/día; quetapina 100-600 mg/día.

c) Evaluar los SÍNTOMAS AFECTIVOS:

- En caso de depresión secundaria a antipsicóticos utilizar anticolinérgicos como biperideno arriba de 4 mg/día.
- En depresión no farmacológica, se recomienda carbonato de litio en dosis de 300-1200 mg/día; ISRS, p. ej., fluoxetina 20-80 mg/d, paroxetina, etc; antipsicóticos atípicos (p. ej., clozapina 25-600 mgs./día, olanzapina, risperidona, aripirazole, benzamidas, tioxantenos).

POBLACIONES ESPECIALES

a) Mujeres embarazadas

- De ser necesario, utilizar fenotiazinas, excepto clorpromazina, aunque pueden causar hipotonía, letargia, y se han reportado algunos casos de muerte súbita en recién nacidos.
- Los antipsicóticos deben suspenderse gradualmente dos semanas antes del parto.
- No es aconsejable la lactancia durante el tratamiento con antipsicóticos ya que pasan a la leche materna (p. ej. el haloperidol lo hace fácilmente en dosis entre 10 y 30 mg/día).
- La concentración leche/plasma para casi todos los antipsicóticos es de 1 y para el haloperidol es menor.
- La clozapina tiene utilidad para el tratamiento de la mastitis en la psicosis puerperal.
- Con antipsicóticos atípicos no existe experiencia suficiente.

1) Toxicidad fetal por antipsicóticos

- El daño fetal que se ha reportado en mujeres que tienen que ser tratadas con antipsicóticos es el doble que en la población general.
- Los antipsicóticos de baja potencia son los que causan la mayor cantidad de malformaciones congénitas durante su uso en el embarazo. Esto fue corroborado por el uso de dichos medicamentos para el manejo de la hiperemesis gravídica. Se observó que eran más frecuentes durante la 4ª y 10ª semana de embarazo.
- En estudios realizados con haloperidol y trifluoperazina en 100 pacientes con hiperemesis gravídica se presentaron menor cantidad de malformaciones, sin embargo se reportaron casos con acortamiento de los miembros y anencéfalia.
- Con el uso de clozapina no se han reportado casos de malformaciones, sin embargo, cuando se indica su administración se debe tener especial cuidado con la presión sanguínea, como con cualquier otro medicamento que cause hipotensión, ya que causaría hipoperfusión con la consecuente hipoxia fetal.

2) Los síntomas de toxicidad por antipsicóticos en el producto son:

- Agitación.
- Hipertonicidad.

- Hiperreflexia.
- Temblor.
- Movimientos anormales.
- Dificultad para alimentarse.

3) Estos síntomas pueden durar hasta 10 meses después del parto, las alteraciones presentan dos fases que constan de:

- Del 1º al 5º día se presenta inestabilidad vasomotora, disminución de los movimientos y del llanto, dificultad para alimentarse.
- A partir del 6º día, agitación, hiperreflexia, temblor, inestabilidad vasomotora.
- Pueden existir síntomas anticolinérgicos, como obstrucción intestinal funcional e ictericia.

b) Población geriátrica

1) Para el tratamiento farmacológico del paciente geriátrico se requiere

- Historia Clínica
- Utilizar dosis que van de un tercio a la mitad de las empleadas en el adulto, ya que el metabolismo hepático y la depuración renal están disminuidas; además de que con dosis bajas pueden evidenciarse acciones terapéuticas y de que a mayor edad existe el incremento de los efectos colaterales.
- La variabilidad de la respuesta psicofarmacológica en geriatría depende además, de factores inespecíficos, cambios fisiológicos involutivos propios de la edad y la interacción con otros medicamentos.
- Se debe tomar en cuenta la eficacia terapéutica de los psicofármacos
- Relación médico-paciente: una buena relación favorece la aceptación de las indicaciones médicas y la consecuente adherencia al tratamiento.

2) Interacciones Medicamentosas

Antes de iniciar el antipsicótico es necesario conocer todos los medicamentos que se le han prescrito al paciente, en especial lo referente al aparato cardiovascular.

- Las fenotiazinas disminuyen el efecto de los antihipertensivos como la reserpina; en relación a la clonidina, la alfametidopa y la guanetidina por competir en la recaptura neuronal de neurotransmisores. En algunos casos su combinación puede inducir la manía,

XV

, p. ej., con la clonidina por potenciar su efecto alfa adrenérgico agonista y con la fluofenzina por potenciar su bloqueo dopamínico, lo que a su vez produce un aumento de noradrenalina.

- Los medicamentos antihipertensivos potencian el efecto hipotensor ortostático de las fenotiazinas, que inhiben el reflejo vasopresor central y provocan el bloqueo de receptores alfa adrenérgicos.
- Sedantes, alcohol y antihistamínicos potencian el efecto hipotensor de las fenotiazinas.
- La clorpromazina disminuye el efecto de los hipoglucemiantes de la tolbutamida y puede inducir la aparición de síndrome neuroléptico maligno.
- La levodopa disminuye el efecto de los antipsicóticos.

3) Cambios farmacocinéticos involutivos

- La absorción se dificulta por estar disminuida la motilidad intestinal, la superficie de absorción, el flujo sanguíneo, y el pH gástrico.
- Es común el uso de antiácidos y anticolinérgicos que retardan aún más la absorción.
- La distribución del líquido extracelular disminuye entre el 30 y el 40% y el líquido corporal total entre 10 y 15%, por otro lado la masa de tejido adiposo llega a incrementarse hasta un 36% en los hombres y en un 48% en las mujeres, aproximadamente.
- La eliminación está determinada por la disminución de la albúmina, lo que produce un aumento del medicamento libre circulante, y el descenso del volumen minuto cardíaco, lo que provoca una acumulación de psicofármacos. Este incremento se debe a que la mayoría de los medicamentos son solubles en los líquidos y también se acumulan en el tejido graso, por lo que disminuye su depuración plasmática.
- La acumulación del antipsicótico se puede producir debido a obesidad, disminución del flujo hepático, y de la filtración glomerular. El haloperidol y los demás antipsicóticos pueden acumularse debido al tiempo de vida media, o bien, por almacenarse en el tejido graso, el cual va aumentando con la edad; esto se acentúa por el uso de betabloqueadores, usados comúnmente en geriatría.

4) Cambios neuroquímicos involutivos:

- Disminución de los receptores dopamínicos.
- Disminución de los receptores muscarínicos.
- Aumento de los receptores símil-benzodiazepínicos.

- Aumento de la monoaminoxidasa B (que degrada feniletilamina dopamina y metilhistamina).
- Disminución de la tirosina – hidroxilasa (que convierte tiroxina en dopa).
- Disminución de la dopa-decarboxilasa (que convierte dopa en dopamina).
- Disminución de la colina acetilasa (que convierte la colina en acetilcolina).
- Disminución de la acetilcolina.

5) Cambios morfológicos y metabólicos en el cerebro senil:

Disminución de la masa cerebral se a expensas de las lipoproteínas, no del agua total, Consumo de oxígeno y de glucosa disminuido, con involución neuronal progresiva, principalmente en áreas prefrontales, corteza estriada y cerebelo, existiendo además un aumento de la microglia y de los pigmentos seniles (lipofucsina).

6) Tratamiento de la psicosis en población geriátrica

- La esquizofrenia de comienzo tardío, después de los 45 años de edad, es más frecuente en mujeres y se presenta con menos síntomas negativos.
- Los síntomas positivos y la respuesta a los antipsicóticos son similares a la esquizofrenia de comienzo temprano.
- Se utilizan en población geriátrica cuando hay productividad psicótica, pero también en cuadros de agitación, ansiedad, agresividad, hostilidad, irritabilidad e insomnio.
- Los antipsicóticos atípicos y con efecto sedante pueden usarse en esos casos.

7) Elección del Antipsicótico

- Las fenotiacinas como la clorpromazina se emplean de acuerdo al estado cardiovascular del paciente, teniendo en cuenta antecedentes de hipotensión arterial, enfermedad cardiovascular o coronaria,
- Si predominan los síntomas delirantes, paranoides y persecutorios utilizar un antipsicótico incisivo, p. ej., trifluoperazina, haloperidol y zuclopentixol, debiendo tener especial cuidado por los efectos extrapiramidales que presentan, ya que en aproximadamente el 18% de estos pacientes presentan movimientos involuntarios.

- En los casos donde existe agitación y delirios se prefiere buscar un efecto sedante. En estos casos se pueden utilizar las fenotiazinas alifáticas (clorpromazina, levomepromazina); se prefiere el uso de estos antipsicóticos al de las benzodiazepinas.
- En caso de agresividad también se utilizan los beta bloqueadores, la carbamazepina, el valproato e , incluso, el clonazepam.
- La clozapina posee excelente efecto antidelirante y sedante, produce menos efectos extrapiramidales y disquinesia tardía. La hipotensión ortostática, la letargia, las complicaciones respiratorias y la agranulocitosis son más frecuentes que en pacientes jóvenes y por este motivo sus controles hematológicos deben ser semanales, además de tomar en cuenta que disminuye el umbral convulsivo, y sus efectos anticolinérgicos, se aconseja en su inicio dosis de 6.25 mg/día e incrementar paulatinamente.
- Risperidona al igual que la clozapina tiene una efectividad adecuada tiene menor tendencia a producir trastornos cognitivos que el haloperidol. Controla los síntomas negativos de la esquizofrenia, con dosis bajas mejora el estado de ánimo. Sus efectos adversos son presencia de síntomas extrapiramidales, hipotensión, vértigo, somnolencia, agitación e insomnio. A dosis bajas los efectos extrapiramidales son infrecuentes así como poco efecto anticolinérgico: Se debe comenzar 0.25 mgs/día e incrementar la dosis lentamente.
- La olanzapina tiene pocos efectos extrapiramidales y anticolinérgicos, tiene efectos sedantes moderados, escasa hipotensión. Otros efectos colaterales son agitación, somnolencia, hostilidad, confusión y aumento de peso. La dosis debe establecerse entre 10 y 20 mgs/día.
- También se han utilizado la quetiapina en dosis de 100 a 300 mgs/día y el aripiprazol con dosis de 15 a 30 mgs/día.

8) Dosis y vía de administración

- Debe usarse dosis que correspondan a un tercio o la mitad que en los adultos.
- Si se presentan efectos colaterales se recomienda prescribir la dosis más de tres veces al día.
- La dosis mayor debe ser administrada por la noche.
- Se debe manejar al paciente durante 30 días, a dosis adecuadas, y con un buen apego al tratamiento, para valorar su mejoría clínica.
- En caso de no obtener mejoría utilizar otro antipsicótico.

- Utilizar antipsicóticos de vida media prolongada en el caso de falta de adherencia al tratamiento. Si se presentan síndromes extrapiramidales ya aplicado el medicamento de depósito será necesario administrar anticolinérgicos, los que pueden complicar el cuadro clínico.
- Considerar que en casos de agitación psicomotriz se utilizan medicamentos intramusculares que tienen acción rápida.
- Somnolencia con la administración de un antipsicótico habla de sobredosificación.

TERAPIA ELECTROCONVULSIVA EN ESQUIZOFRENIA

a) Introducción.

La terapia electroconvulsiva (TEC) y el coma insulínico, en combinación o por separado, fueron las formas primordiales de tratamiento para los enfermos diagnosticados como esquizofrénicos en la era prefarmacológica de la psiquiatría. Los clínicos de entonces observaron que para alcanzar el efecto terapéutico era necesario aplicar entre doce y veinte sesiones, noción que permanece cierta en nuestros días aún cuando ahora empleamos equipos de TEC con un grado de sofisticación técnica mucho mayor que los de antaño (1).

Con la aparición de las distintas clases de medicamentos antipsicóticos, los psiquiatras fueron paulatinamente abandonando a la TEC ya que en un principio fue muy clara la eficacia superior de los fármacos sobre los tratamientos somáticos, en especial en lo referente a la facilidad de su administración; sin embargo, en las últimas décadas ha vuelto a crecer el interés en la TEC especialmente en los ámbitos académicos, junto con la preocupación creciente respecto a los efectos secundarios de los antipsicóticos y los efectos de los tratamientos con dosis elevadas de los mismos.

A pesar de sus limitaciones, los fármacos de acción antipsicótica son empleados con mucha mayor frecuencia en el tratamiento de los trastornos del pensamiento que la TEC. Es cierto que son menos costosos en términos de tiempo, economía y esfuerzo. Pero cuando un tratamiento farmacológico es ineficaz, los médicos habitualmente cambian por otro fármaco de diferente familia química, hacen combinación de medicamentos o prescriben el fármaco de más reciente aparición. Se considera el empleo de la TEC como “el último recurso” y en muchas ocasiones se prescribe por periodos demasiado breves.

La mejoría que proporciona la TEC en los trastornos del contenido del pensamiento es lenta al compararla con la que se observa en pacientes depresivos o con trastornos de movimientos. Los consensos entre expertos indican que es necesario aplicar entre 15 y 25 sesiones para alcanzar el efecto antipsicótico y frecuentemente se observan recaídas en uno o dos meses cuando el enfermo no continúa bajo tratamiento farmacológico o con TEC en la modalidad de mantenimiento, una vez que se consigue su egreso de la hospitalización. (2)

Cuando se elige la opción de tratamiento con TEC se considera en la actualidad que el tiempo mínimo de tratamiento para alcanzar la recuperación “ad integrum” de un cuadro psicótico no debe ser menor a los seis meses, incluyendo al periodo de tratamiento agudo y la subsecuente etapa de mantenimiento con sesiones semanales, quincenales y finalmente mensuales, de acuerdo a la evolución observada. Sobre la base de lo anterior puede señalarse que la principal causa de recaída debe atribuirse entonces a la renuencia de los médicos para prescribir el tratamiento de forma completa y adecuada así como al rechazo de los pacientes y familiares para someterse al mismo.

En la práctica clínica habitual el empleo exclusivo de la TEC para el tratamiento de la esquizofrenia está restringido a pocos casos. Más frecuentemente se asocia al tratamiento farmacológico observándose entonces efectos sinérgicos, su combinación es más eficaz que los tratamientos por separado. Se ha demostrado que la inducción de convulsiones mediante TEC incrementa los efectos terapéuticos de la clozapina en pacientes psicóticos previamente resistentes al fármaco (3). La explicación de lo anterior radica en la expansión de los espacios de la barrera hemato-encefálica mediante la acción convulsiva con lo que se permite el paso de las moléculas del fármaco.

Se entiende en la actualidad el concepto de esquizofrenia como un trastorno heterogéneo, por sus características sintomáticas y su potencial respuesta terapéutica. En ese sentido se puede describir dos grupos sintomáticos. El tipo I caracterizado por la presencia de sintomatología positiva o florida, que tiende a responder adecuadamente a los antipsicóticos; el tipo II, donde predomina el estado deficitario con sintomatología de predominio negativo: aplanamiento del afecto, pobreza del lenguaje y la conducta, que responde pobremente en el mejor de los casos, a la medicación antipsicótica típica (3).

En cuanto a la respuesta a la TEC no existe evidencia que sugiera eficacia del tratamiento en los pacientes del tipo II, aunque es cierto que la sintomatología depresiva que puede emerger de este contexto puede controlarse mediante el empleo de la TEC.

En la del tipo I se ha demostrado eficacia de la TEC en términos de mejoría, control sintomático y acortamiento de los periodos de hospitalización.

La investigación científica que ha abordado el tema es en muchos casos deficiente en términos metodológicos ya que buena parte de los estudios carece de criterios diagnósticos precisos, la técnica de aplicación de la TEC es incorrecta o no se describe, y la administración concomitante de fármacos dificulta obtener resultados directos del beneficio de la TEC. A pesar de lo anterior y como Fink y Sackeim (4) concluyen luego de una amplia revisión bibliográfica: "El pesimismo, por tanto tiempo mantenido respecto al empleo de la TEC en esquizofrenia no se justifica, especialmente en el tratamiento de los cuadros agudos".

A pesar de que no existe evidencia definitiva, los estudios de casos clínicos confirman su eficacia en subgrupos específicos del tipo I, particularmente cuando la sintomatología psicótica se asocia a síntomas afectivos intercurrentes y/o alteraciones de la conducta motora (5):

- Estados catatónicos agudos (excitación o inmovilidad catatónicas)
- Trastornos esquizoafectivos.
- Trastorno esquizofreniforme agudo inducido por sustancias (por ejemplo la psicosis dopaminomimética en la enfermedad de Parkinson o la psicosis por fenciclidina)
- Síndromes paranoides agudos.
- Pacientes con síndrome neuroléptico maligno. (6)

La TEC no debe emplearse en ningún caso para el manejo de la conducta violenta u ofensiva. Sin embargo, la asociación más frecuente entre la conducta antisocial y las psicosis se haya en la violencia y la esquizofrenia que se presenta con sintomatología delirante. Los esquizofrénicos que muestran conducta hostil y delirios de persecución pueden responder favorablemente al tratamiento combinado de antipsicóticos con TEC. (7)

El Colegio Real de Psiquiatras del Reino Unido, en el segundo reporte del comité especial para la TEC de 1995 hace las siguientes recomendaciones en el caso de la esquizofrenia:

1. La TEC no se recomienda para el tratamiento de los pacientes tipo II; la excepción es cuando los síntomas marcadamente depresivos emergen en el contexto de un síndrome tipo II.
2. La utilidad práctica de la TEC en los tipo I se limita a aquellos pacientes que:

- a. No pueden tolerar una dosis de neuroléptico equivalente a 500 mg de cloropromazina al día.
- b. Responden pobremente a una dosis de neuroléptico equivalente a 500 mg de cloropromazina al día.
- c. Se requiere de la máxima tasa de respuesta sintomática.
- d. Subgrupos específicos (ver siguiente).

3. La TEC puede reducir la conducta disruptiva que se presenta como respuesta a síntomas psicóticos del tipo I subyacentes, cuando la medicación antipsicótica ha sido incapaz de aliviar los síntomas psicóticos. (8)

En 1997 Fink, recomendó el empleo de TEC en los pacientes esquizofrénicos con las siguientes características:

- Pacientes con un primer episodio psicótico, especialmente si presentaban marcada hiperactividad, ideas delirantes o delirium.
- En pacientes jóvenes.
- En síndromes caracterizados por catatonía, síntomas positivos o manifestaciones esquizoafectivas.
- También demostró que se obtienen mejores resultados de la combinación de antipsicóticos con TEC, que con cualquiera de ellos por separado.
- En las guías clínicas de la APA también se menciona que los mejores candidatos a TEC, son pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento y los catatónicos, así como aquellos que no puedan recibir medicamentos (p. ej. pacientes embarazadas).
- Schatzberg y cols. (1997) afirman que aunque la TEC es útil en el cuadro agudo para disminuir la excitación psicótica o el estupor catatonico, no tiene valor en la prevención de futuros episodios psicóticos.

Los trastornos catatónicos merecen mención especial ya que desde hace muchos años se ha reconocido la mayor eficacia de la TEC y las benzodiacepinas para aliviar estos estados en comparación con los antipsicóticos independientemente a su etiología. En el DSM-IV, la catatonía se reconoce como una entidad separada: el trastorno catatónico debido a una condición médica general, como es el caso del provocado en el curso del lupus eritematoso, la fiebre tifoidea, o el provocado por la toxicidad de antipsicóticos en el síndrome neuroléptico maligno. Adicionalmente, se describe el subtipo de la esquizofrenia o también como un especificador tanto de la depresión mayor como del trastorno bipolar.

Existen al menos dos explicaciones respecto a su mecanismo de acción. (12) Por una parte podría entenderse a la TEC como un tratamiento inespecífico, al estilo del efecto analgésico de la aspirina, o bien, como un tratamiento eficaz en un grupo psicopatológico que tiene un genotipo homogéneo con una diversidad de expresiones fenotípicas.

La Asociación Psiquiátrica Americana en 1990, (7) publicó las recomendaciones de su grupo de estudio para la TEC en que describe indicaciones primarias y secundarias para el tratamiento. En las primarias se menciona:

- Las situaciones en que es necesaria la respuesta rápida y definitiva, prácticamente cuando el uso de la TEC significa salvar la vida del enfermo
- Cuando el riesgo de otros tratamientos excede al de la TEC.
- Cuando la historia del paciente señale superioridad en la respuesta a TEC sobre los tratamientos farmacológicos
- O, finalmente, por que sea preferido por el propio paciente.

Aquí se ubicarían los pacientes depresivos graves con ideación suicida intensa, los estados de delirium maniaco y el estupor o la agitación catatónicas. Algunos psiquiatras se inclinan por la TEC como tratamiento primario de la depresión mayor delirante, la esquizofrenia aguda en primer episodio del adulto joven o en el episodio maniaco de los pacientes con ciclos rápidos, ya que su eficacia puede ser mayor que la de los fármacos.

Las indicaciones secundarias se dirigen a aquellas situaciones donde el resultado de un esquema farmacológico ha sido insuficiente por falla del mismo, por la intensidad de sus efectos adversos o por el deterioro en la condición general del paciente.

Al estudiar al grupo de los trastornos psicóticos se puede observar un fenómeno similar al descrito con los trastornos afectivos. El grupo de condiciones psicóticas en que la TEC es demostrablemente útil resulta muy amplio. Las psicosis de inicio agudo que no responden a la sedación o al uso de antipsicóticos pueden controlarse con TEC. Algunas de ellas son consideradas esquizofrénicas, otras esquizofreniformes y otras esquizoafectivas. Pueden ser parte de un trastorno afectivo grave como es el caso del delirium maniaco, la psicosis maniaca, la depresión mayor con psicosis o el delirium tóxico.

El tratamiento ha demostrado eficacia en todas estas condiciones independientemente de su sintomatología asociada y a su causa funcional.

b) La TEC en el tratamiento del primer episodio psicótico.

La respuesta exitosa a la TEC en pacientes jóvenes que experimentan un primer episodio psicótico ha puesto en el terreno del debate su posible empleo aún por sobre el uso de la medicación antipsicótica. El diagnóstico de un trastorno psicótico mayor de inicio reciente en adultos jóvenes es un tema complejo. Los hábitos de diagnóstico continúan oscilando entre la noción pendular que va desde el extremo de la esquizofrenia "verdadera" hasta el otro donde se coloca al trastorno afectivo unipolar o bipolar "puros". En algún punto intermedio quedan los trastornos esquizoafectivo, esquizofreniforme y otros. Cada vez se emplean con menor frecuencia los términos originados en Europa como el de las psicosis cicloides. La evolución de los cuadros clínicos a lo largo de varios meses es finalmente la mejor de forma de poder llegar a un diagnóstico certero.

Si la certeza diagnóstica en casos de reciente aparición es evasiva, la posibilidad de que la enfermedad tenga una base afectiva debería permitir la consideración del empleo de la TEC. Por otra parte, si la TEC fuese eficaz en todas las formas de psicosis, particularmente al inicio de la enfermedad, debería ser considerada como tratamiento de primera elección en casos de "primer quiebre" esquizofreniforme o esquizofrénico.

Las revisiones bibliográficas sobre el tema muestran buenos resultados de la TEC cuando se emplea como tratamiento de cuadros psicóticos de reciente aparición. No así en el caso de esquizofrenias crónicas.(13) Los estudios en esquizofrenia aguda son positivos en su gran mayoría, con tasas de mejoría significativa y la observación repetida de que la combinación con antipsicóticos es más eficaz que los tratamientos por separado.

Varios autores han reiterado el hecho de que la permanencia de sintomatología psicótica puede tener efectos perjudiciales en el curso de la enfermedad. Como apunta Wyatt: "Algunos pacientes quedan con daño residual si se permite que la psicosis permanezca inalterada." Mientras que la psicosis es sin duda un estado desmoralizador y estigmatizante, también puede

ser biológicamente tóxico. Por ello, Fink y Sackeim han dicho que: "Debe ser esencial la resolución rápida de un estado psicótico agudo para poder prevenir el deterioro a largo plazo." (4)

c) Evaluación del paciente.

Todo paciente que es referido para TEC debe contar con una detallada evaluación que comienza por la indicación del tratamiento basada en el diagnóstico así como en los factores de riesgo inherentes al procedimiento. El éxito del tratamiento se basa en gran medida en la correcta valoración previa. (14)

Se debe revisar el estado mental del enfermo, su historia neuropsiquiátrica incluyendo todos los tratamientos somáticos recientes. En la evaluación de los factores de riesgo médico se debe prestar especial atención al sistema nervioso central, al corazón, al sistema músculo-esquelético y al tracto gastrointestinal superior. Nunca debe pasarse por alto la historia relativa a cirugías o traumatismos craneales, sintomatología neurológica focal o generalizada, angina, insuficiencia cardíaca congestiva, fracturas, osteoporosis, traumatismos en columna y reflujo esofágico.

Es necesario determinar la dominancia hemisférica ya que la TEC unilateral es el procedimiento preferible; no basta con saber cual es la mano con la que el paciente escribe, puesto que es un indicador falible. Es útil preguntar por la preferencia del paciente para usar una mano al lanzar una pelota o cortar con un cuchillo, una minoría de pacientes zurdos y otros con dominancia mixta pueden tener el centro del lenguaje localizado en el hemisferio derecho. Por esta razón, si un paciente zurdo muestra un estado confusional intenso después de la primera sesión de TEC unilateral derecha, deberá considerarse para las siguientes sesiones el empleo de la TEC bilateral o la unilateral izquierda. Para decidir la técnica asociada con menor confusión, es indispensable medir el tiempo que requiere el enfermo para recuperarse totalmente.

Es fundamental la evaluación cuidadosa de los estados cognoscitivo y afectivo. Las escalas de evaluación como Hamilton, Montgomery Asberg y el examen breve del estado mental (Mini Mental State), son ejemplos de instrumentos sencillos en su aplicación y de gran utilidad para seguir el curso del tratamiento con objetividad.

Entre los estudios de laboratorio y gabinete que no deben faltar en la evaluación pretratamiento figuran: la citología hemática, electrolitos y urea séricos especialmente en los enfermos que estén bajo tratamiento con diuréticos y en quienes se observen datos de deshidratación, nada infrecuente en pacientes psicóticos agudos, o en quienes sufran de enfermedades cardíacas, renales o hepáticas, el examen general de orina para descartar la presencia de eritrocitos, glucosa o proteínas. En todo diabético deberá evaluarse la glucemia antes de que se le aplique el tratamiento y el electrocardiograma en todo candidato a TEC, sea o no cardiopata.

En el examen físico nunca debe obviarse la observación del fondo del ojo ya que permite descartar el papiledema. Otro aspecto importante del examen físico es la evaluación de la cavidad bucal, la inestabilidad de las piezas dentarias puede provocar que una pieza se rompa o se degluta durante la TEC. Los protectores bucales que se diseñan específicamente para los pacientes que reciben TEC evitan muchas complicaciones de este tipo, en especial entre los pacientes geriátricos. La obesidad extrema o la hernia hiatal aumentan el riesgo de broncoaspiración de contenidos gástricos; la artritis en el maxilar o en el cuello provocan dificultad para la correcta ventilación durante el procedimiento.

d) Optimización del tratamiento.

Desde su introducción, se han buscado diversas fórmulas para potenciar el efecto terapéutico del tratamiento. En cuanto al número y frecuencia de las sesiones, no existe evidencia de que un número fijo deba ser empleado. La remisión sintomática varía considerablemente entre los individuos. (15)

Aplicar algunas sesiones adicionales después de haber alcanzado la remisión sintomática no parece tener un beneficio general. La aplicación de dos o tres por semana es suficiente en la mayoría de los casos; si la frecuencia se incrementa puede haber una remisión más rápida pero a costa de mayores efectos secundarios cognitivos. La TEC múltiple monitoreada, en que se aplican entre dos y cinco sesiones en la misma inducción anestésica, se asocia con mayores riegos cardiovasculares y cognoscitivos así como mayor incidencia de convulsiones prolongadas, por lo que no es recomendada en la actualidad.

En lo concerniente a la aplicación de los electrodos de estimulación, sabemos que la colocación unilateral sobre

el hemisferio no dominante produce menores efectos cognoscitivos, pero requiere una dosificación supra umbral más alta que la técnica bilateral fronto-temporal tradicional. (16)

El tipo de onda del estímulo eléctrico utilizado en la TEC es otro de los factores que afecta a la respuesta terapéutica. La forma más eficiente en la actualidad para inducir convulsiones es el estímulo de pulsos breves con duración de 1 milisegundo pues reproduce al potencial de acción neuronal, aunque sigue estando alejado de la cronaxia de las neuronas motoras de los mamíferos que se ha calculado en el orden de los 100 microsegundos (0.1 ms.), sin embargo al ser comparado con las ondas sinusoidales empleadas en los equipos antiguos, los pulsos breves son mejores en cuanto a la menor carga empleada para alcanzar el umbral convulsivo con menores efectos cognoscitivos y pocas anomalías electroencefalográficas. (17)

La dosis del estímulo en términos de carga eléctrica, es un concepto de alguna forma similar al de las dosis de los fármacos, La intensidad del estímulo se asocia tanto a la eficacia terapéutica como a los efectos cognoscitivos adversos, por lo que emplear dosis fijas en todos los pacientes candidatos a TEC y en todas sus sesiones ocasiona respuestas pobres o con excesivos efectos secundarios.

La técnica óptima para la dosificación del estímulo consiste en la estimación del umbral convulsivo en la primera sesión, seguido por el uso de estímulos suficientemente supra umbrales en los tratamientos sucesivos, para obtener duraciones ictales superiores a los 25 segundos de duración evidenciadas mediante electroencefalógrafo. Con los modernos equipos de pulsos breves y corriente constante también puede determinarse la dosis correcta del estímulo administrado, simplemente relacionando la edad del paciente con la dosis expresada en milicoulombs. (Thymatron DGx, IV; Mecta SR II, SR I, JR II, JR I, 500) (18)

Otros métodos para asegurar la calidad terapéutica de las convulsiones inducidas son los algoritmos computarizados que determinan algunos índices de eficacia como los desarrollados por Abrams y Swartz, (1) entre los que destacan el índice de Supresión Postictal, que se refiere a la súbita caída de la amplitud electroencefalográfica al finalizar la crisis convulsiva y que ha sido identificado recientemente como un indicador de la calidad

terapéutica de la convulsión inducida; el índice de Concordancia Convulsiva, que relaciona la duración del fenómeno ictal electroencefalográfico con el electromiográfico; el índice de Energía Convulsiva, que mide la amplitud electroencefalográfica al través de la convulsión y la Media de la Amplitud Integrada, que resulta de dividir la energía convulsiva por el tiempo de convulsión determinado por electroencefalografía. Si bien es cierto que dichos índices han probado eficacia para vigilar la calidad de las convulsiones en términos "antidepresivos" no puede decirse lo mismo de su calidad como parámetros útiles para determinar la acción "antipsicótica."

e) La combinación de fármacos con TEC.

La excepción primaria a la regla general de evitar la combinación de TEC con fármacos es el uso de antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos y otras condiciones psicóticas. La evidencia reciente indica que esta combinación es más eficaz que la TEC sola y Landy (19) ha sugerido que el tratamiento del esquizofrénico refractario con síntomas positivos prominentes puede ser la combinación de TEC más clozapina.

Sin embargo, muchos estudios que enfocan el uso combinado de TEC y antipsicóticos muestran serias fallas metodológicas. En especial los más antiguos no emplean criterios de diagnóstico estrictos por lo que es posible que incluyan en realidad a poblaciones de pacientes muy heterogéneas. Muchos estudios son retrospectivos y los tratamientos no fueron controlados apropiadamente. En buena parte las muestras poblacionales son escasas y varían considerablemente las dosis y el tiempo de administración de los tratamientos con antipsicóticos, así como el número de sesiones de TEC que se aplicaron. La evaluación del resultado terapéutico no es definida adecuadamente. En algunas investigaciones se intenta comparar el resultado terapéutico del mantenimiento con antipsicóticos y con TEC mostrando resultados contradictorios. (20)

Es necesario que se diseñen investigaciones prospectivas, aleatorias, doble ciego, con control placebo en poblaciones bien definidas para que se puedan precisar los beneficios y riesgos con el empleo de la combinación de ambos tratamientos así como la definición del número óptimo de sesiones a aplicarse en los pacientes esquizofrénicos candidatos a TEC.

Permanece también sin definirse la dosis de antipsicóticos a ser empleada en la combinación terapéutica así como los posibles elementos clínicos con valor predictivo de respuesta, tales como síntomas específicos o subgrupos de enfermos capaces de responder a la terapia combinada. (21)

Otro tema de interés lo constituye la posible disminución de dosis de medicación en aquellos enfermos que reciban TEC combinada, incluso en la modalidad de TEC de mantenimiento y por lo tanto la posible reducción de los efectos adversos de los antipsicóticos a corto y a largo plazo.

A pesar de lo anterior puede en la actualidad afirmarse que la combinación terapéutica resulta segura y eficaz incluyendo a la clozapina. Sin embargo, la reserpina se contraindica durante la TEC y existió cierta preocupación entre los autores de la literatura más antigua respecto a la combinación con clorpromazina.

La combinación antipsicóticos –TEC puede inducir mayores tasas de respuesta que los tratamientos por separado así como la reducción en las dosis de los antipsicóticos.

No está claro de que sea necesaria la presencia de sintomatología afectiva para que el paciente esquizofrénico responda a la TEC y aunque es muy claro la superioridad de la TEC en el tratamiento de la esquizofrenia aguda sobre la de evolución crónica, es cierto que algunos pacientes de larga evolución con evidencia de falta de respuesta a los antipsicóticos se han beneficiado con el uso de la TEC.

f) Conclusión.

Aunque existen todavía muchas interrogantes respecto a las indicaciones y métodos de optimización de la TEC, y específicamente su empleo como tratamiento agudo en pacientes psicóticos, es indudable que su utilización con las condiciones técnicas de uso actual permite ofrecer un tratamiento seguro y eficaz para un segmento de la población psiquiátrica gravemente enferma, que requiere de toda nuestra dedicación y esfuerzos. (22)

g) Recomendaciones

La mejoría que proporciona la TEC en los trastornos psicóticos es en general lenta al compararla con la que se observa en pacientes depresivos o con trastornos de movimientos.

Los consensos entre expertos indican que es necesario aplicar entre 15 y 25 sesiones para alcanzar el efecto antipsicótico y frecuentemente se observan recaídas en uno o dos meses cuando el enfermo no continúa bajo tratamiento farmacológico o con TEC en la modalidad de mantenimiento, una vez que se consigue su egreso de la hospitalización.

En los pacientes del tipo I (sintomatología florida) se ha demostrado eficacia de la TEC en términos de mejoría, control sintomático y acortamiento de los periodos de hospitalización.

Los estudios de casos clínicos confirman su eficacia en subgrupos específicos del tipo I, particularmente cuando la sintomatología psicótica se asocia a síntomas afectivos intercurrentes y/o alteraciones de la conducta motora.

La TEC no debe emplearse en ningún caso para el manejo de la conducta violenta u ofensiva.

La Asociación Psiquiátrica Americana en 1990, publicó las recomendaciones de su grupo de estudio para la TEC en que describe indicaciones primarias y secundarias para el tratamiento.

Todo paciente al que se indique el tratamiento con TEC deberá contar con:

- ∑ Historia neuropsiquiátrica completa.
- ∑ Diagnóstico que confirme la necesidad del tratamiento.
- ∑ Evaluación médica que incluya: Examen físico general, dental, valoración cardiovascular con EEG, pruebas básicas de laboratorio.
- ∑ Consentimiento informado. Debe buscarse que la aplicación del tratamiento se haga en condiciones donde los pacientes voluntariamente lo acepten con base en la información que se les proporcione. La condición psicótica per se no es suficiente para suponer que el enfermo es incapaz de entender la utilidad del tratamiento. En los casos donde no sea posible alcanzar el consentimiento informado del propio paciente, el familiar responsable deberá tomar dicha responsabilidad. Es útil emplear los materiales impresos y videograbados que existen para la educación e información de los pacientes y sus familiares.

En la actualidad no es justificable la administración de la TEC mediante equipos de ondas sinusoidales ya que la intensidad y la duración del estímulo eléctrico que requieren para alcanzar la dosis útil provoca efectos secundarios indeseables con mucha mayor frecuencia e

intensidad que los producidos por los equipos de pulsos breves y corriente constante.

La TEC actualmente debe administrarse en pacientes bajo anestesia general breve y relajación muscular para abatir la morbilidad asociada al procedimiento.

El equipo médico y de enfermería encargados de la administración del tratamiento y de los cuidados del paciente deben estar entrenados para seguir la rutina del procedimiento, misma que deberá ser consignada por escrito en el expediente clínico, empleándose las formas de registro establecidas por cada unidad hospitalaria.

PSICOEDUCACIÓN

La ayuda que puede prestar el tratamiento psicosocial se debe ofrecer en forma conjunta al tratamiento con medicamentos y demás medios de atención que son indispensables.

Así pues, es a través del contacto directo con el enfermo y con su familia como es posible lograr una verdadera rehabilitación.

Se han propuesto un gran número de intervenciones para la rehabilitación del paciente esquizofrénico; cada una de ellas con objetivos y orientación particular de acuerdo al lugar, estatus del paciente (hospitalizado, consulta externa, hospital parcial, casas de medio camino, programa con horas específicas, etc.), y de acuerdo a los recursos tanto humanos como materiales disponibles; sin embargo, los elementos que han sido propuestos de manera repetida en la literatura como los idóneos para llevar a cabo un Programa de Rehabilitación Integral completo son el tratamiento farmacológico y los talleres psicoeducativos para familiares. Además, se ha encontrado que las intervenciones familiares mejoran la adherencia del paciente al tratamiento antipsicótico y contribuyen a la reducción total del costo económico de sus cuidados. La intención es que el paciente y su familia desarrollen estrategias que les permitan en última instancia obtener una mejor calidad de vida.

Los programas actuales sobre intervenciones en esquizofrenia en diferentes países del mundo, específicamente en Australia, los Estados Unidos de América y en algunos de Europa, han centrado sus trabajos en la prevención y la detección temprana, lo que resuelve el problema de la rehabilitación hasta en el 70% de los casos.

Así, informar a los pacientes y familiares y a la población en general es fundamental, con el fin de que se puedan detectar tempranamente a los individuos en riesgo de desarrollar el padecimiento y no solo a quienes ya presenten síntomas prodrómicos, psicóticos o cualquier otro trastorno dentro del espectro de la esquizofrenia, como el trastorno de personalidad esquizoide, el esquizotípico o el paranoide, haciendo énfasis en los síntomas prodrómicos, en la consulta periódica de control del paciente con el fin de evitarle

recaídas y reforzarle la necesidad de apego al tratamiento permanente.

La evidencia disponible apoya la idea de que es posible introducir las intervenciones psicoeducativas en los escenarios cotidianos.

La comprensión del padecimiento es la clave para la comprensión del comportamiento del paciente. Un paciente no aceptado en su familia difícilmente será aceptado en la comunidad.

En síntesis, estas intervenciones deben enfocarse a:

- Proporcionar información acerca de en qué consiste la enfermedad,
- Resaltar la importancia que tiene el cumplimiento del tratamiento
- Identificar tempranamente datos de recaída o recurrencia, como el insomnio, cambio de hábitos o la disminución del nivel de funcionamiento.

EL TRATAMIENTO PSICOSOCIAL

El tratamiento psicosocial surge a partir de la evidencia de que además de la sintomatología psicótica los pacientes con esquizofrenia presentan un sinnúmero de incapacidades psicosociales que afectan su funcionamiento psicosocial, el cual no puede ser mejorado con los medicamentos antipsicóticos, los cuales han demostrado su efectividad para controlar de una manera considerable la sintomatología psicótica pero no le permiten al paciente adquirir las habilidades psicosociales necesarias para tener un funcionamiento comunitario satisfactorio. De todas las enfermedades que aquejan a la humanidad, la esquizofrenia ocupa el séptimo lugar en cuanto a que incapacita a las personas que la padecen (OMS, 1998). Las incapacidades psicosociales de la esquizofrenia ya han sido plenamente identificadas y afectan diversas áreas del funcionamiento psicosocial como la ocupacional/laboral, la de relaciones interpersonales, la económica, las vinculaciones de pareja con su componente sexual, así como las relaciones familiares. Las personas con esquizofrenia, en un alto porcentaje tienen dificultades para tener y mantener una ocupación, debido a esto no tienen ingresos y dependen económicamente de su familia. Su problemática psicosocial se agudiza, ya que debido al aislamiento social que los caracteriza, generalmente no tienen amigos y su red de apoyo social es muy reducida, lo cual repercute en la búsqueda de una relación de pareja. De igual forma las relaciones familiares son otro elemento que afectan su funcionamiento psicosocial, sobre todo si existe un ambiente en que la emoción expresada es alta, que puede generar crisis familiares y derivar en recaídas en el paciente que pueden llegar hasta el 92% (Brown, 1970), 85% (Leff, 1985) y 62% (Hogarty, 1998) e inclusive a dos rehospitalizaciones, en el 77% de los casos (Rascón, 1998).

La presencia de estas incapacidades, puede ocurrir desde la fase previa al inicio de la enfermedad, ya que aunque todavía no aparezcan los síntomas positivos, el paciente puede percatarse de la ocurrencia de algunos problemas psicosociales como: haber abandonado sus estudios, dejar de trabajar, o mantenerse en un estado de aislamiento social, sin salir de su casa, sin relacionarse con nadie, ni siquiera con la familia. La presencia de los síntomas negativos como: la apatía, la falta de energía, la disminución y pérdida de motivación, la pasividad, el aplanamiento afectivo, la empatía limitada, etc, pueden

contribuir a complicar esta problemática, por lo que el funcionamiento psicosocial se ve afectado ubicando al paciente en una situación de incapacidad psicosocial.

a) El inicio de los tratamientos psicosociales

Estos tuvieron lugar en países de primer mundo como Inglaterra y Estados Unidos y ocurrieron de manera simultánea que el tratamiento farmacológico, que se inició en los años cincuenta con la aparición de la clorpromacina. Malm (1990), Wykes, Tarrier y Lewis (1998) han reportado su existencia desde hace 60 años e inclusive antes de la aparición de los neurolépticos, y refieren intentos de estas modalidades terapéuticas, inclusive cuando los pacientes se encontraban reclusos e institucionalizados en los hospitales psiquiátricos de antaño. Sus objetivos han consistido en proveer a los pacientes de habilidades para reducir las incapacidades y en consecuencia mejorar su funcionamiento psicosocial, prevenir recaídas y rehospitalizaciones, así como promover el cumplimiento con los medicamentos antipsicóticos. Se han implementado a nivel individual, grupal, o familiar y se han llevado a cabo en hospitales, clínicas, centros de salud, consultorios privados, o en servicios de atención comunitaria (Lieberman, 1994)

Las primeras publicaciones acerca de los resultados de los tratamientos psicosociales ocurrieron en la década de los cincuenta y empezaron a incrementarse y aparecer en las revistas científicas de todo el mundo a tal grado que desde los años ochentas se han publicado diversas revisiones y meta-análisis respecto a su efectividad: Lieberman, y Herz (1990); Bellack y Mueser (1993); Penn y Mueser (1996); Rossler, Haug y Munk-Jorgensen (2000); Munksgaard y Marder (2000); The Harvard Mental Health Letter (2001), (Smith y cols (1980); Benton y Schoeder (1990); Mojtabai y cols (1999); Huxley, Rendall y Sederer (2000). Un alto porcentaje de los meta-análisis efectuados, incluyeron a grupos experimentales, en los que se combinaba alguna forma de tratamiento psicosocial con el tratamiento farmacológico, y se comparaba con grupos controles, los cuales recibían únicamente el tratamiento farmacológico. De todas estas revisiones y meta-análisis se pueden mencionar las siguientes conclusiones: 1.- que la mayoría de los tratamientos psicosociales, en cualquiera de sus modalidades; ya sea individual, grupal, o familiar, son

efectivos, 2.- que no es posible, ni conveniente aplicar alguna forma de tratamiento psicosocial de manera independiente al uso de los medicamentos antipsicóticos, sobre todo tomando en cuenta que debido a la incurabilidad de la enfermedad y cuando esta tiene un curso crónico, los pacientes necesitarán tomar los medicamentos antipsicóticos de por vida. 3.- tampoco es posible considerar que los tratamientos psicosociales pueden ser aplicados en sustitución del tratamiento farmacológico. El aspecto más importante tiene que ver con la recomendación de que lo más conveniente es utilizar en estos pacientes la combinación del tratamiento farmacológico con alguna forma de intervención psicosocial, debido a que mientras los medicamentos controlan los síntomas, los tratamientos psicosociales se encargan de abordar las dificultades psicosociales y las incapacidades ocasionadas por la enfermedad. Finalmente, cuando los pacientes son tratados únicamente con los medicamentos antipsicóticos, sin tener ninguna forma de tratamiento psicosocial, el logro básico se traduce en controlar y mantener estable la sintomatología psicótica, pero sin la posibilidad a través del tratamiento psicosocial de adquirir un amplio repertorio de habilidades psicosociales que les permitan tener un mejor funcionamiento psicosocial comunitario. Por lo tanto se concluye de todas estas investigaciones, que los tratamientos farmacológico y psicosocial son necesarios, imprescindibles y complementarios (Herz, 1990; Liberman, 1994; Marder, 2000; Mojtabai y cols, 1998; Hogarty y cols, 1998; Liberman, 1998; Huxley y cols, 2000; Valencia, Ortega y cols, 2004; Ortega y Valencia, 2001; Kopelowicz y cols, 2003).

b) El contexto en Latinoamérica

Su existencia es muy reducida ya que en general ha prevalecido el manejo exclusivo con los medicamentos antipsicóticos. Sin embargo no se puede descartar el hecho de que en algunos países latinoamericanos se estén llevando a cabo intervenciones psicosociales, siendo el problema principal que no publican sus resultados. La excepción puede ser un programa llevado a cabo en California, en los Estados Unidos, en pacientes latinos con esquizofrenia y sus familiares (Kopelowicz y cols, 2003). En México, diversos programas de tratamiento psicosocial se han llevado a cabo en pacientes psicóticos agudos hospitalizados (Ver Anexo 1) y en pacientes esquizofrénicos crónicos internados (Ver Anexo 2). Por cuestiones de espacio se incluye solamente el modelo más reciente de intervención psicosocial que a continuación se describe:

c) Tratamiento para pacientes crónicos de consulta externa

Se llevó a cabo en la Dirección de Servicios Clínicos del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, en México, D.F. Se realizó una evaluación previa del funcionamiento psicosocial de los pacientes que permitió delimitar las áreas que conformarían el tratamiento el cual fue diseñado por Valencia (1994) e implementado en cinco ocasiones entre 1994 y 2004, y cuya efectividad ya ha sido demostrada (Valencia, 1996, 1998, 1999, 1999, Valencia y Ortega, 2001, Valencia, 200, Valencia, Lara, Rascón y Ortega 2002; Valencia, Ortega, Rascón, Gómez, 2002; Valencia, Ortega, Rodríguez y Gómez, 2004; Valencia, Ortega, Rodríguez y Gómez, 2004).

El tratamiento psicosocial tiene como objetivos principales que los pacientes adquieran habilidades psicosociales para mejorar su funcionamiento psicosocial comunitario, prevenir recaídas, rehospitalizaciones y mejorar el apego a los antipsicóticos. El tratamiento está conformado por cinco áreas y algunas de las habilidades que se adquieren aparecen en paréntesis: 1.-Área ocupacional/laboral: (conseguir trabajo, mantenerlo, ayudar en tareas en la casa.), 2.-Área social: (tomar la iniciativa para empezar una conversación, ser capaz de tener amigos, asistir a eventos sociales.), 3.- Área económica: (manejo y distribución de dinero.), 4.- Área de pareja/sexual: (tener citas, enamorarse, casarse), 5.- Área familiar: (comunicación, convivencia y resolución de conflictos familiares)

Al inicio del tratamiento se manejan algunos aspectos importantes relacionados con el manejo de la esquizofrenia entre los que se incluyen a las características de la enfermedad (síntomas positivos y negativos), la conciencia de la enfermedad, el uso y cumplimiento de los medicamentos antipsicóticos, sus efectos secundarios, la evitación de recaídas y rehospitalizaciones, así como la adherencia terapéutica. Estos tratamiento se llevaron a cabo por dos terapeutas previamente entrenados, se trabajó en coterapia y bajo la modalidad de terapia grupal, con una frecuencia de una sesión semanal, durante un año de tratamiento.

Para evaluar el tratamiento, se utilizaron grupos experimentales que recibieron la combinación de medicamentos antipsicóticos y el tratamiento psicosocial comparados con grupos controles que recibieron únicamente los medicamentos antipsicóticos. Se utilizó la modalidad de terapia grupal, con una sesión semanal, con

un total de 48 sesiones. Se evaluaron a los pacientes al inicio y al final de un año de tratamiento y se encontró que los pacientes que recibieron el tratamiento farmacológico y el tratamiento psicosocial, mejoraron de una manera considerable y estadísticamente significativa en su sintomatología ($p < .001$), funcionamiento psicosocial, ($p < .001$), así como en su actividad global (síntomas y actividad psicológica, social y laboral); ($p < .001$). Así mismo, tuvieron un menor porcentaje de recaídas (11.3%) y rehospitalizaciones (4.5%), un mayor cumplimiento con el uso de los medicamentos antipsicóticos (88.3%), así como una mayor asistencia a las consultas del tratamiento farmacológico (83.3%), un bajo nivel de abandono del tratamiento psicosocial (17.2%), un alto porcentaje de asistencia a las sesiones terapéuticas (83.3%), y un alto grado de adherencia terapéutica al tratamiento psicosocial (82.8%). Por su parte, los pacientes que recibieron únicamente, el tratamiento farmacológico, se mantuvieron estables en cuanto a su sintomatología y a su actividad global, en donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. No presentaron mejorías significativas en su funcionamiento psicosocial, en donde tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, reportaron un mayor número de recaídas (32.8%) y rehospitalizaciones (10.6%), su cumplimiento con el uso de los medicamentos antipsicóticos (80%), así como su asistencia a las consultas psiquiátricas (70%), fue en menor proporción que los pacientes que recibieron de manera integrada el tratamiento farmacológico y el tratamiento psicosocial, corroborando con estas investigaciones, lo que se ha encontrado a nivel internacional respecto a que la forma más efectiva y conveniente de tratar a pacientes con esquizofrenia, es cuando se combinan los tratamientos farmacológico y psicosocial. La posibilidad para los pacientes, de además de asistir a sus consultas psiquiátricas para el manejo farmacológico, el contar con un espacio terapéutico para poder hablar de una manera detallada de sus problemas psicosociales, pero también de la enfermedad, de sus características, de los síntomas, de cómo evitar recaídas, así como rehospitalizaciones, de la importancia del cumplimiento con los medicamentos antipsicóticos, del manejo de los efectos secundarios, de cómo afrontar ciertas crisis, de adquirir conciencia de enfermedad, etc, les permitieron adquirir habilidades para funcionar de una manera más satisfactoria e integral a nivel biopsicosocial.

d) Conclusiones

La revisión de los resultados de las investigaciones en esta área de estudio, indica que en más de cincuenta años de investigación, los tratamientos psicosociales han demostrado su utilidad y efectividad a tal grado que en cualquier hospital o servicio de salud mental de países desarrollados, existe alguna forma de tratamiento psicosocial para pacientes con esquizofrenia, siempre como complemento del tratamiento farmacológico. Es imposible e inconcebible que un paciente reciba alguna forma de tratamiento psicosocial, sin que esté tomando antipsicóticos. Marder (2000) resume la efectividad de los tratamientos psicosociales y su relación con los medicamentos antipsicóticos en cinco puntos importantes: 1.- los pacientes que reciben un tratamiento psicosocial efectivo pueden requerir dosis bajas de antipsicóticos, 2.- los pacientes que reciben las dosis convenientes de antipsicóticos, pueden tolerar formas más intrusivas y estimulantes de tratamiento psicosocial, que aquellos pacientes que están manejados con los antipsicóticos de manera inconveniente, 3.- Los pacientes que reciben tratamiento psicosocial pueden cumplir de una manera más efectiva con los antipsicóticos, 4.- La combinación de las dos intervenciones puede tener un efecto que no sea solamente sumatorio o aditivo, debido a que cada tratamiento incrementa la efectividad del otro, y 5.- Los antipsicóticos y los tratamientos psicosociales pueden afectar diferentes campos o aspectos de la intervención. Por ejemplo, los medicamentos antipsicóticos pueden ayudar o disminuir la sintomatología psicótica y los niveles de recaídas mientras que los tratamientos psicosociales pueden ayudar a incrementar las habilidades sociales, ocupacionales, vocacionales, etc, de los pacientes.

Anexos de tratamientos psicosociales en Latinoamérica

Tratamiento para pacientes agudos hospitalizados (Anexo 1)

Se llevó a cabo en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez, en México, D.F. Antes de implementar el programa para pacientes psicóticos agudos hospitalizados, se realizó una evaluación de los principales problemas psicosociales de los pacientes y se encontró que entre el 45-65%, no trabajaba, el 40-50% no tenía amigos, el 50-75%, carecía de recursos económicos propios, el 70-80% dependía económi-

mente de su familia, el 70-80% no tenía una relación de pareja, el 60-70% no tenía buenas relaciones familiares, el 95-100% desconocía las características de su enfermedad, el 90-95% desconocía su diagnóstico, el 90-95% pensaba que no necesitaba medicamentos, y el 95-100% consideraba que no necesitaba psicoterapia. Tomando en cuenta estos aspectos, se diseñó un programa de tratamiento psicosocial que incluía las siguientes áreas de intervención: 1.- autocuidado, 2.- control de síntomas y medicamentos, 3.- orientación ocupacional, 4.- habilidades sociales, 5.- orientación familiar, y 6.- actividades recreativas y deportes. Se trabajó bajo la modalidad de terapia grupal, durante cuatro semanas de tratamiento, mientras los pacientes se encontraban internados. Se compararon grupos experimentales que recibieron medicamentos neurolépticos y el tratamiento psicosocial, con grupos controles que recibieron únicamente el tratamiento tradicional del hospital consistente en tomar los medicamentos neurolépticos. Se evaluó a los pacientes antes y después de los tratamientos. Los resultados indicaron que los pacientes experimentales presentaron una mayor disminución de la sintomatología y un mejor funcionamiento global que los pacientes controles. Solamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas (prueba t de student) en los pacientes experimentales. Al realizar el seguimiento comunitario de seis meses después de su alta hospitalaria, se encontró que los pacientes experimentales presentaron un menor nivel de recaídas que los pacientes controles. (Ryan, Valencia y cols, 1982; Valencia, 1987, 1986, 1987, 1988, 1991, 1996, 1998, 2001).

Tratamiento para pacientes crónicos hospitalizados (Anexo 2)

Se llevó a cabo en dos hospitales psiquiátricos: en La Granja La Salud Tlazolteotl y en el Hospital Dr. Samuel Ramírez Moreno, en México. Incluyó dos programas de tratamiento psicosocial: Aprendizaje Social y Terapia Milieu que se estructuraron en las siguientes áreas de repertorios y destrezas conductuales: 1) Resocialización; 2) Conducta Instrumental; 3) Conducta Bizarra; y 4) Reintegración Comunitaria. Los pacientes recibieron el tratamiento cotidiano del hospital, consistente en la aplicación de los medicamentos neurolépticos, para la implementación de los programas se utilizaron técnicas individuales y grupales, durante dos años de tratamiento. Los porcentajes de mejorías en las áreas evaluadas en el Programa de Aprendizaje Social fueron los siguientes:

87.3% en el área de resocialización; 83.6% en el área de conducta instrumental; 49.5% en el área de control de conducta bizarra, y 75.7% en reintegración comunitaria. Por otro lado, en cuanto al Programa de Terapia Milieu se encontró un 80% de mejorías en el área de Resocialización: un 91% en el área de conducta instrumental y un 5% en el área de control de conducta bizarra. Al final del tratamiento los pacientes pasaban a la fase de reintegración comunitaria en la cual participaban los familiares durante 4 sesiones educativas para sensibilizarlos y darles orientación acerca de la enfermedad, los medicamentos, el manejo conductual enfatizando la importancia de la familia como un sistema de apoyo y aceptación del paciente. (Quiroga, Rodríguez, Cárdenas, Vite, Mata, Molina y Ayala, 1986).

LA INTERVENCIÓN FAMILIAR EN EL TRATAMIENTO DE LA PERSONA CON ESQUIZOFRENIA

a) Antecedentes

Los trastornos mentales y conductuales tienen un gran impacto sobre los individuos, las familias y las comunidades. La inclusión de la familia o del familiar responsable en el modelo de tratamiento médico-psico-social para pacientes con esquizofrenia se justifica por numerosas razones que a continuación se describen:

Se estima que una de cada cuatro familias tiene al menos un miembro afectado por un trastorno mental o del comportamiento. (Pai y Kapur 1982; Fadden et al. 1987; Winefield y Harvey 1994) citado en OMS, 2001.

Porque es el agente comunitario primario y cuidador informal ya que no recibe información, ni capacitación, en el manejo de la enfermedad. Alrededor del 85% de los pacientes viven con su familia en México. (Valencia, Rascón y cols; 1987).

En la mayoría de los casos provee la adherencia al tratamiento con los medicamentos antipsicóticos y así más del 80% de los enfermos con esquizofrenia pueden evitar recaídas al cabo de un año del mismo.

Aproximadamente el 1.71% (1'671,499.32) de las familias mexicanas (INEGI; 2000) tiene al menos un integrante con la enfermedad mental de esquizofrenia, y de dos familiares cuidadores uno está en riesgo de presentar algún trastorno emocional o físico relacionado con la enfermedad. (Rascón; 2004).

Por el impacto en todos los miembros de la familia y por el estrés grave y crónico asociado a la convivencia con el enfermo. (Anderson C y cols, 1984; Lebell y cols, 1993; MacCarthy y cols; 1988; Szmukler y cols. 1996).

Por la carga familiar que representa en promedio el 50.6% reportan carga emocional, económica, física y/o social. (Rascón y cols ; 1997).

El papel que juega la familia en la prevención del suicidio del paciente con esquizofrenia. (Rascón y cols; 2004).

Algunos de los estudios que entre otros plantean la importancia de integrar al tratamiento a los familiares de personas con esquizofrenia: (Platt y cols; (1980); Goldstein

(1984); Leff y cols.(1990); Falloon (1984); MacCarthy (1988); Kuipers (1993); Ballús (1991); Tarrier y cols (1998); Vaughn (1984)).

Objetivo

Este trabajo presenta las principales aportaciones de la investigación del funcionamiento familiar y la esquizofrenia, así como el modelo de intervención familiar dirigido a los cuidadores informales en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente de la ciudad de México. Al mismo tiempo de plantear las necesidades presentes para una reinserción funcional del paciente apoyado(a) por su familiar cuidador en la comunidad.

Resultados de investigación

Los resultados que brevemente se presentan provienen de diseños cuasi-experimentales con grupo control no equivalente, estudios prospectivos (con dos medidas en tiempo), transversales, de seguimiento, comparativos múltiples y estudios cualitativos por medio de grupos focales. Los sujetos de estudio fueron los familiares cuidadores que convivían cotidianamente con sus familiares enfermos que cumplieran con los criterios diagnósticos de esquizofrenia de acuerdo al DSM-IV y al CIE-10 (OMS,1992) que estuvieran tomando medicamentos antipsicóticos, estables clínicamente respecto al control de la sintomatología psicótica, que no se encontraran hospitalizados, que asistieran a la consulta externa, hombres y mujeres, con edades entre los 16 y 55 años, con educación primaria terminada.

Los hallazgos hasta el momento en la línea de estudio del funcionamiento familiar y la esquizofrenia han permitido incidir en varias vertientes: Primero, en el desarrollo de la metodología apropiada en la evaluación de programas de intervención para familiares, mediante técnicas confiables en nuestro medio, Rascón G. ML; (1997) Díaz y cols (1996), Rascón ML; (2001.a) Rascón ML y cols (2003). En segundo lugar en la identificación de puntos críticos para la planeación de la estrategia de intervención con los cuidadores.

Los resultados de la investigación del efecto de la intervención en los familiares cuidadores se evaluaron mediante diferentes indicadores, en esta ocasión solamente se incluyen algunos y brevemente.

Iniciaremos con la evaluación del costo o carga emocional, físico y económico que demostró que la convivencia con el paciente con esquizofrenia representa una carga y en algunos casos, no ocurre así, destaca, en primer lugar, el costo emocional (irritabilidad, angustia, problemas para dormir, diferentes emociones de culpa, enojo, frustración y resentimiento); en segundo lugar, el costo económico (gastos excesivos por los medicamentos, por su manutención y por las licencias laborales que se le conceden sin goce de sueldo); el costo físico originado por las enfermedades (diabetes, gastritis, colitis, herpes y otros trastornos) y el costo social (alejamiento, aislamiento social por vergüenza de tener un familiar enfermo y molestias por los tramites legales). Llama la atención que siete familiares hallan indicado que el paciente no representaba ninguna carga para ellos. (Rascón y cols; 1997).

Respecto a los cambios en la carga familiar se observó en un inicio carga emocional, económica, física y social en un 50.6% (Rascón y cols; 2001.b) destacando mejoría principalmente en la "carga subjetiva emocional" de los familiares después de participar en el taller psicoeducativo y en la psicoterapia familiar. (Rascón y cols 1998.a) (Valencia, Rascón y cols; 2003).

Al analizar la información sobre los efectos adversos en el familiar que cuida al paciente, se encontraron diferencias significativas al egreso del programa de tratamiento, disminución de los trastornos emocionales del familiar, T:2.94 con $p < .00$, mejoró su vida social (recibir y hacer invitaciones) con T:.001 $p < .00$; disminuyó la perturbación general en casa (problemas) T:2.18 $p < .04$, y la perturbación de la vida de los demás T:3.58 con $p < .00$. (Rascón y cols 2001.b).

En cuanto al estudio de la expresión emocional (EE) de crítica, hostilidad y/o sobreinvolucramiento emocional al inicio destacó el nivel alto del componente de sobreinvolucramiento, compuesto por aspectos de sobreprotección y autosacrificio por parte del cuidador, al término de la intervención se encontraron diferencias en el puntaje de este componente y en el puntaje global de la EE de los familiares. Encontramos similitudes en el estudio de la emoción expresada en Brasil, al encontrar el 59% de EE alta en los familiares, destacando el sobreinvolucramiento en ellos (Martins; Bebbington ;1992). Al estudiar diferentes grupos de tratamientos se observaron diferencias significativas entre la EE del inicio y la del final de la intervención. (Ver tabla 1).

Por otro lado, se encontró asociación entre la EE alta del familiar, y un pobre funcionamiento psicosocial del paciente y a su vez cuando el paciente se descuidaba en su aseo personal, manifestaba irritabilidad, violencia y/o aislamiento; también se observó en el grupo de familiares de EE alta, un mayor número de recaídas en sus pacientes a diferencia de los familiares de EE Baja. (Rascón y cols. (1998.b; 2001.a). En los familiares de EE baja se observó más tolerancia a la conducta sintomática del paciente y un mayor entendimiento y aceptación de la enfermedad a diferencia de los familiares de EE alta.

Tabla 1 ANOVA para medidas repetidas

Factor EE	F	Sig
Inter-sujetos (Grupo)	1.90	.164
Intra-sujetos (Tiempo)	4.96	.032
Interacción (Grupo – Tiempo)	0.24	.783

En relación a un estudio exploratorio sobre las atribuciones familiares respecto a la causalidad de la esquizofrenia, la principal fue por problemas familiares 55.5% (separación o divorcio de los padres, conflictos familiares, violencia intrafamiliar, etc) en segundo lugar, a los eventos adversos con 41.6% (abusos, encarcelamientos, problemas económicos, etc); en tercer lugar por presión, cambio o pérdida laboral o de estudio con 36.1%, y por último 11.1% al efecto de brujería o hechizos. Al estudiar los cambios en el segundo y tercer grupo, después de la intervención familiar se observaron cambios hacia delegar más la causalidad en las características propias de la persona enferma. (Rascón y cols; 2001.b).

Estos resultados dieron pie a evaluar los conocimientos percibidos por los familiares respecto a la enfermedad de su paciente y encontramos que 48.2% tienen un nivel medio de conocimientos, 32.1% un nivel bajo o nulo y 19.7 % un alto conocimiento. SE observó que tanto el tipo de atribuciones como el nivel de información se modificó al recibir la información psicoeducativa en los familiares.

Respecto al papel tan importante que tiene el cuidador en la prevención del intento suicida de su ser querido, ellos percibieron el intento en 33.7% de los pacientes, siendo más frecuente en las mujeres (42.5%) que en los hombres (30.9%). En esta muestra de familiares (n: 163) se pudo apreciar que desconocen las características de la enfermedad y el riesgo que se corre cuando su familiar está sumamente triste o ansioso y con ideación suicida. (Rascón G ML y cols, 2004).

El modelo de intervención familiar

Los programas fueron diseñados con la esperanza de que su enfoque directivo aumentara la capacidad de previsión y estabilidad del medio familiar al aumentar la confianza familiar y el conocimiento de la enfermedad, disminuyendo de esta manera, la ansiedad familiar ante los pacientes y aumentando su habilidad de manejo hacia ellos. Se consideraron los resultados de los modelos de propuestos por Leff (1990) y por Anderson (1984) El tratamiento que recibieron los familiares estuvo conformado por dos elementos: 1º el psicoeducativo y 2º el terapéutico. Se inició con un taller psicoeducativo multifamiliar que se dividió en dos partes, la primera consistió en la presentación de temas específicos relacionados con la enfermedad, expuestos por especialistas del equipo con un total de 12 sesiones educativas. Posteriormente, en una segunda parte, en grupos más reducidos se retomaban los temas de las sesiones y se favoreció el manejo de las emociones que la información despertaba en cada familiar y la solución de problemas. Al mismo tiempo se llevó a cabo la terapia unifamiliar, en donde se trabajó la problemática específica de cada familia y su paciente, aproximadamente 5 sesiones, fundamentalmente en cuanto a los límites, la jerarquía y la centralidad, así como el establecimiento de redes de apoyo para favorecer una mejor evolución de la enfermedad centrada en aspectos comunicacionales, interaccionales y estructurales. La duración del programa familiar fue de 6 a 14 meses dependiendo del diseño de cada grupo.

Otra aportación resultado de las intervenciones en los familiares, es que estas se motivaron a crear redes sociales de apoyo, a tal grado que hasta el momento se han formado diversas asociaciones de familiares que sirven de apoyo para los pacientes y sus familias AFAPE, AM'ARTE y a su vez el interés de participar e integrarse con Voz Pro Salud Mental.

b) Conclusiones

Si se considera a la familia como la instancia fundamental, es decir como el único agente comunitario en nuestro medio, ya que en ella se materializan las condiciones de vida, de consecución del tratamiento, de atención para prevenir crisis y de reinserción social de las personas con esquizofrenia, podemos concluir los siguientes puntos:

Los resultados revelan lo necesario que es considerar al cuidador en el proceso de la enfermedad como un socio activo indispensable y como una persona a la que se debe ayudar a enfrentar con habilidad la solución de problemas relacionados con la convivencia entre cuidador y enfermo. Como resultado de las intervenciones familiares la carga emocional percibida en los familiares fue menor así como los cambios en la expresión emocional .

La intervención familiar contribuye a menores tasas de recaídas y a un menor número de rehospitalizaciones que tienen efecto sustancial en el ahorro económico; tanto para las familias como para la institución de salud mental.

La mejoría se centra en el funcionamiento de todos los miembros de la familia, no solo del usuario.

Cuando la familia se involucra de manera informada mejora la adherencia a la medicación preescrita.

En México como en otros países de Latinoamérica, los diferentes tipos de intervención corresponden a características particulares, producto de su contexto histórico, político, social y cultural específico. En México se ha desarrollado el trabajo institucional central, como también en el avance en el trabajo comunitario.

Necesidades presentes para la reinserción social de la persona enferma

La reinserción social de la persona enferma conlleva la participación familiar y se propone no sólo como una respuesta pragmática a los aspectos psicológico y social de la problemática, sino un cambio en el marco filosófico desde el que hay que comprenderla y entenderla.

Dentro de estos factores de cambio destaca de forma notable la estigmatización o discriminación a quienes sufren esta patología. Transformar estas creencias es prioritario a través de normalizar la vida de quienes tienen una enfermedad mental. Desde los profesionales de la salud mental, la familia, hasta la sociedad en general, somos los responsables de la promoción y creación del fenómeno de la reinserción social de las personas con la enfermedad mental. Los objetivos de la rehabilitación psicosocial están condicionados preliminarmente por factores

socioestructurales y políticos.
Impugnar la inequidad en la salud mental.

Enfatizar la investigación y el desarrollo de la ciencia, estableciendo sistemas de información y monitorización de la salud mental abiertos a la comunidad.

Desarrollar una legislación de la salud mental basada en los derechos humanos.

Promover condiciones de vida más saludables, equitativas y de calidad para las personas afectadas por la esquizofrenia y para su familia, a través de un proceso integral de atención interinstitucional e interdisciplinario que comprenda acciones de carácter preventivo, de diagnóstico, de atención, de rehabilitación, de reinserción social y de investigación, que involucre la participación comunitaria y tenga cobertura nacional.

Como ejemplo de la participación familiar en la comunidad existen las siguientes Organizaciones Latinoamericanas que forman parte de la Coalición NAMI que se dedica a mejorar el acceso al tratamiento y la calidad del cuidado para todas las personas con enfermedades mentales y sus familias:

Alianza Nacional de Salud Mental (Chihuahua, México)
APOIAR (Brasil)
Asociación Argentina de Ayuda a la Persona que Padece de Esquizofrenia y su Familia (APEF)
Asociación Maníaco Depresivos (Colombia)
Asociación Salvadoreña de Familiares y Amigos de Pacientes Esquizofrénicos
Federación Colombiana para la Salud Mental
Fundación Contener (Argentina)
Fundación Costarricense para Personas con Esquizofrenia
Fundación Luz y Vida (Paraguay)
INGENIUM, Monterrey (México)
Voz Pro Salud Mental (México)

LA REHABILITACIÓN DEL PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA, PARTE FUNDAMENTAL DE LA ATENCIÓN CLÍNICA INTEGRAL

a) Introducción

Al ser la esquizofrenia una enfermedad crónica, no curable y que genera diversos grados de daño global en la vida del enfermo, ha sido considerada como una patología grave, progresiva y deteriorante, lo que por mucho tiempo condicionó que el enfermo fuera visto con muy poca visión de ayuda a futuro, enfocándose el tratamiento solamente a la atención y control clínico, llevando al paciente a vivir aislado y psicosocialmente anquilosado, recluso en su casa o en alguna institución de tipo asilar. Este manejo habitualmente empeoraba su situación, por lo que el individuo vivía como si no tuviera voluntad alguna, sin intención ni motivación.

La atención se centraba en la sintomatología conocida como positiva, la cual después de medio siglo se logró controlar con los antipsicóticos, pero se hizo más evidente la sintomatología que aunque menos florida, mostraba ser igual de grave, ya que son los problemas que mantienen al enfermo desconectado de su medio familiar y social, improductivo en todos los sentidos de la vida y en un proceso de deterioro discapacitante, por lo que en los últimos diez años el foco de interés cambió hacia estos fenómenos clínicos, que se han denominado negativos, descubriéndose así una serie de moléculas que han permitido mejorar los estados afectivos del esquizofrénico, mejorar su conducta apática e incluso promover cierto grado de motivación.

Ante esta historia de los antipsicóticos y el énfasis que actualmente se pone en la calidad de vida, se ha hecho necesario definir esquemas con un enfoque rehabilitatorio, que permitan al paciente reincorporarse a las actividades sociales, laborales o escolares y poder restituir los puentes que le mantengan en interacción lo más saludable posible con su medio familiar y social.

Siendo los pacientes con esquizofrenia individuos con cierto potencial y capacidad de desempeño, susceptibles de mejorar su rendimiento general y recuperar en alguna medida su funcionamiento social y su incorporación a la vida comunitaria, y que la reinserción psicosocial sea un objetivo factible de lograr.

Así se han ido incorporando al tratamiento de los pacientes modelos de rehabilitación, basados en ciertos principios básicos en el que se asientan esquemas generales de abordaje del paciente, ya que si bien no existe un modelo que se pueda considerar único ni que haya mostrado ser el mejor, se han buscado estrategias susceptibles de ser evaluadas con la intención de identificar las que mejores resultados aporten y conformar un proceso de mejora continua mediante el establecimiento dinámico de las que parezcan ser las mejores prácticas, repercutiendo ello en mejorar la calidad de vida de los enfermos, sus familias y los cuidadores principales.

Estos conceptos han trascendido a los esquemas terapéuticos integrales, que deben incluir la rehabilitación, como se refleja en el énfasis puesto en este tema en todas las propuestas, convenios y consensos internacionales y nacionales, así como en los esquemas normativos y regulatorios de cada país.

Como lo recomienda la Organización Mundial de la Salud, debemos considerar que es una obligación médica buscar que los enfermos conserven o recuperen la integridad estructural y funcional del organismo, se tenga una fortaleza en la integración de la autoimagen y de la autoestima, un concepto adecuado de sí mismo, de su entorno y en consecuencia la seguridad que le brinde la capacidad de vivir con autonomía y autodeterminación, que le permita integrarse a una vida social que le provea de los satisfactores para sus necesidades primarias y secundarias.

La rehabilitación es un proceso de largo plazo, con una duración que depende de las necesidades y capacidades del paciente. En este proceso se deben tener en cuenta los objetivos que se persiguen y su factibilidad, pensando que el objetivo ideal será alcanzar el desarrollo de las potencialidades que el individuo tiene.

Un enfoque rehabilitatorio exige que se definan lo más rápidamente posible las discapacidades que la enfermedad le ha provocado al paciente, la gravedad de ellas y la posibilidad del paciente para recuperar las funciones perdidas, sin perder de vista que esto debe ser una herramienta terapéutica conjuntamente con el tratamiento farmacológico y psicosocial.



De acuerdo a la recomendación del Dr. Liberman, debe tenerse presente la o las lesiones o anomalías consecuencia de la fisiopatología del trastorno, representando la pérdida o falla de una estructura o función mental, que genera en el enfermo la imposibilidad o falta de habilidad para desarrollar alguna actividad, que es finalmente la discapacidad en sí misma.

b) Bases biopsicosociales de la discapacidad.

Aunque no del todo clara la correlación con las manifestaciones clínicas que las anomalías neurobiológicas tienen, se han podido definir fallas en los circuitos neurológicos que explicarían las disfunciones y discapacidades que se convierten en el fundamento de los procesos de rehabilitación. De tal forma que los trastornos en la sensopercepción se asocian a fallas en el lóbulo temporal, los trastornos del pensamiento con fallas en el hipocampo y los síntomas negativos a las perturbaciones de la corteza prefrontal. Por otro lado los síntomas cognoscitivos se relacionan con disfunción en el tálamo, estructuras de la línea media, atrofía de los lóbulos frontales y temporales, fallas que predominan en el hemisferio izquierdo. Finalmente las alteraciones afectivas que condicionan síntomas depresivos, apatía, desmotivación y anhedonia, parecen estar relacionados con una hipofunción de las estructuras que conforman el sistema límbico.

Por lo que respecta a los factores del área psicosocial, los enfermos que padecen esquizofrenia, tienen una severa disfunción en los procesos de adaptación social, lo cual está relacionado con las reacciones del entorno hacia el paciente con esquizofrenia, por lo que se convierten en víctimas de la discriminación tanto familiar como social.

Dentro de este marco de perturbaciones es que se debe circunscribir un programa de rehabilitación.

c) Justificación del proceso de rehabilitación

Pensando en la clasificación más práctica y aplicativa para un programa de rehabilitaciones, adoptaremos la de Crow, que como es sabido, subdivide los síntomas en positivos y negativos.

De acuerdo a esta construcción conceptual, los síntomas positivos suelen ser muy evidentes e incapacitantes, sin embargo los pacientes responden a los antipsicóticos en forma notoria, reduciéndose relativamente rápido y

frecuentemente en su totalidad. No así los síntomas negativos, que aunque suelen ser menos evidentes y alarmantes en principio, condicionan también una discapacidad severa y a diferencia de los positivos es muy frecuente que no tengan una respuesta sustancial a los psicofármacos.

Sustentado en lo anterior, un programa de rehabilitación deben ser parte de la atención integral de los pacientes con trastornos esquizofrénicos, centrando los esfuerzos en lograr la integración de la conciencia de enfermedad, la aceptación del tratamiento farmacológico y la continuación del mismo, garantizar en la medida de lo posible la alianza o adherencia terapéutica y la protección o mejoría de las funciones cognoscitivas, afectivas y volitivas que dificultan la reincorporación del enfermo a la vida familiar y comunitaria.

d) Generalidades de la rehabilitación para esquizofrénicos

Según cifras internacionales la prevalencia anual de esquizofrenia corregida por la edad alcanza una media de 34 por 1000 personas en los países en vías de desarrollo y 6.3 en Europa y Norteamérica, Sólo la tercera parte de pacientes tratados logra mantenerse asintomático y con un proceso adaptativo aceptable, sin embargo el resto de los pacientes presentan persistentemente síntomas clínicos y por ende cierto grado de discapacidad.

De acuerdo a la OMS la enfermedad ha adquirido tintes de un problema de salud pública, provocando discapacidad que se refleja en la reducción del rendimiento global del enfermo y de su calidad de vida.

Se ha demostrado que las estrategias de tratamiento en las que se incorpora el componente de la rehabilitación psicosocial, reducen sustancialmente la discapacidad de los enfermos, por ejemplo en una población de pacientes con esquizofrenia no tratados en la India, se redujo el puntaje de discapacidad poco más de 75% en año y medio. Así mismo, se ha podido ponderar la participación del efecto psicosocial en la mejoría clínica de los esquizofrénicos, encontrándose que es de aproximadamente el 23%.

e) Objetivos de un programa de rehabilitación

Podríamos pensar que el objetivo ideal del tratamiento sería lograr el completo bienestar en los aspectos

biológicos, psicológicos y sociales del enfermo con esquizofrenia, situación por demás poco probable, al menos por el momento, por lo que es fundamental poder precisar los objetivos directos e indirectos que sean viables con un programa de rehabilitación.

i) Objetivos directos:

Un objetivo fundamental es lograr la alianza terapéutica entre los profesionales de la salud mental, el enfermo y su familia, que promueve que el paciente continúe su tratamiento integral.

Otro objetivo es que el paciente reaprenda un esquema de hábitos de autocuidado y búsqueda y mantenimiento de su supervivencia.

Un objetivo más es lograr que el paciente se incorpore a la organización familiar y sus esquemas de disciplinas, actividades y colaboración.

Otro es que el enfermo pueda desarrollar las actividades de la vida cotidiana.

Lograr que el paciente tenga una integración conciente de sus experiencias emocionales y pueda manifestarlas fluida y espontánea es otro objetivo.

Se debe buscar que el paciente restablezca las actividades dentro del entorno social, incorporándose a las actividades de esparcimiento y uso del tiempo libre.

Finalmente deberemos lograr la incorporación del enfermo a alguna actividad productiva, ya sea escolar o laboral.

Estos objetivos no están escalonados en un orden secuencial, deben abordarse integralmente, pudiendo lograrse mejoría en algunos aspectos y en otros no, pero el espíritu fundamental es procurar una mejor calidad de vida.

ii) Objetivos indirectos:

La reducción de las tasas y severidad de las recaídas, así como de la rehospitalización, que se reflejan en menor costo de la atención y menor desgaste emocional para el enfermo, su familia y la sociedad, la enfermedad, son objetivos indirectos pero igual de trascendentes que los anteriores.

En resumen la pretensión es que el enfermo logre un grado aceptable de autonomía, de integración del concepto de sí mismo y del entorno, para que logre una vida satisfactoria.

f) Esquema general de un modelo de rehabilitación

i) Planteamiento conceptual

Usaremos como guía el modelo diseñado por Liberman, que se basa en la visión de cuatro dimensiones de la incapacidad que genera la esquizofrenia.

La primera dimensión son las lesiones o anomalías neurocerebrales, que limitan o alteran el desempeño anatómico fisiológico con que el paciente cuenta.

La siguiente dimensión es el déficit o deterioro provocado por la enfermedad y que se refleja en las alteraciones en la funcionalidad física y mental.

La tercera está determinada por la restricción, limitación y falta de habilidad para desarrollar las actividades simples e instrumentales de la vida cotidiana.

La última dimensión es la minusvalía, relacionada íntimamente con las discapacidades que el paciente tiene y con la red de apoyo familiar y social con que cuenta, para que pueda adquirir, asumir y desempeñar un rol y desplegar todo el potencial posible.

ii) Características de un programa

La enfermedad es de origen multifactorial, por lo que debe ser atacada desde diferentes puntos de acción, para lo cual se plantean las siguientes políticas para su implementación:

- Debe ser general e incluyente
- Debe formar parte de un sistema integral de atención
- Debe contar con la posibilidad de particularizarse y adecuarse a las características clínicas de cada paciente
- Debe basarse en la evaluación integral del enfermo y del grado de discapacidad en las diversas áreas de la vida humana
- Debe evaluarse el potencial de la red social de apoyo

para contener y fortalecer al enfermo y su proceso de rehabilitación

β Debe tener un enfoque de atención al daño y restitución de las discapacidades

β Debe estar sustentado en los conocimientos científicos, tanto médicos como administrativos vigentes al momento de su aplicación, que permitan el desarrollo de programas de atención en salud eficientes y de calidad.

β Debe tener un sentido humano y mantener un estricto apego a los principios éticos de la práctica profesional, adecuándose a los valores del medio en que se instituya.

β Las actitudes personales del equipo de salud, del paciente y de la familia, aunque complementarias, deben considerarse de importancia primordial.

iii) Incorporación de los pacientes con esquizofrenia al programa

Considerando la integralidad de un programa de rehabilitación, para cumplir con los objetivos planteados se deben evaluar las características globales del enfermo. Hay que definir las circunstancias en las que se encuentra desde todos los enfoques clínicos, por lo que se debe contar con una evaluación de los siguientes rubros:

- Síntomas psiquiátricos
- Síntomas neurológicos
- Disfunción física
- Disfunción psicológica
- Disfunción social
- Estructura familiar y soporte básico

La evaluación integral exige que se siga un método, el cual tiene aspectos indispensables y otros secundarios que pueden ser definidos por el equipo de salud:

Indispensables

- Una historia clínica completa
- Un examen físico
- Exámenes paraclínicos necesarios (de rutina e intencionados)

Opcionales

- Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica.
- Escala de Impresión Clínica Global.
- Inventario de Discapacidad de Sheehan.
- Inventario de Actitudes hacia la Medicación

o Lista para evaluar la calidad de vida del esquizofrénico de Malm.

o Entrevista para evaluar la calidad de vida de Lehman.

o Evaluación del déficit esquizofrénico de Heinrichs.

o Evaluación de la calidad de vida de Bigelow.

o Evaluación del funcionamiento global del DSM.

iv) Propuesta general de actividades

Se han propuesto diversos esquemas para el abordaje rehabilitatorio, dependiendo del ámbito asistencial donde se implanten, por lo que puede tener el formato de medio hospitalario, de casa de medio camino o de hospitalización parcial, en cualquiera de los casos se deberá diseñar un cronograma específico para los pacientes, teniendo aquí algunas alternativas, que pueden variar de acuerdo a las necesidades y recursos con que cuente la institución en donde se desarrolle:

- Colaboración de los pacientes, el equipo de salud y la familia del enfermo en la logística para el desarrollo del día
- Supervisión de la toma de medicamentos
- Consumo de alimentos
- Actividades de integración grupal
- Terapia física
- Terapia ocupacional
- Actividades culturales y recreativas
- Orientación a familiares
- Psicoterapia individual y/o grupal
- Asamblea general de pacientes y profesionales
- Establecimiento conjunto de compromisos y metas concretas

Todas estas actividades deberán estar enmarcadas en un horario regular, que permita mantener una estructura general de la vida cotidiana del enfermo.

Así mismo deberán contar con una extensión dentro del medio familiar, donde se refuerce y amplíe la conformación de hábitos, la estimulación adecuada de expresiones emocionales e intereses y la inducción al medio social.

v) Evaluación del programa

Toda intervención clínica y en este caso el proceso de rehabilitación debe cumplir con un nivel de calidad, basado en la efectividad, eficiencia, oportunidad y

pertinencia, para ello es menester contar con un plan de supervisión y evaluación que conforme un sistema de gestión de la calidad, que a su vez deberá permitir la definición de indicadores de estructura, procesos y resultados, con los que se puedan establecer medidas específicas, a manera de indicadores de desempeño y mejora continua.

ASPECTOS TRANSCULTURALES DE LAS ESQUIZOFRENIAS

Es muy importante conocer el concepto de psiquiatría transcultural. Esta disciplina fue organizada por Eric Wittkower en 1950. Henry Murphy definió los principales objetivos de la disciplina: identificar, verificar y explicar las relaciones entre la enfermedad mental y las amplias características psicosociales que diferencian las naciones, personas y culturas. La variación cultural es más pronunciada en desórdenes reactivos y neuróticos pero la influencia de cultura es algo muy importante en las psicosis mayores y puede ser reconocido también en los síndromes cerebrales orgánicos (1).

Kroeber y Kluchohn definen así el concepto cultura: «La cultura consiste en modelos explícitos o implícitos, de y para el comportamiento, adquiridos y transmitidos mediante símbolos, que constituyen las realizaciones distintivas de los grupos humanos, incluyendo su encarnación en instrumentos; el núcleo esencial de la cultura lo constituyen ideas tradicionales y especialmente los valores adscritos a ellas; los sistemas culturales pueden ser considerados, en un aspecto, como productos de la acción, y en otro como elementos condicionantes de acciones futuras». La clase de conducta exhibida por el grupo, es llamada su cultura (2).

De la Fuente destaca: "No hay nada en el pensamiento biológico moderno que excluya o subestime la importancia de la cultura o de los sistemas sociales en el desarrollo de los seres humanos, incluyendo sus patrones de salud y enfermedad" (3).

En un estudio, Loewenthal y Cinnirella (4) entrevistaron a mujeres de diferentes religiones que radicaban en Gran Bretaña, para obtener sus comentarios sobre cuáles eran las opciones que consideraban para obtener ayuda frente a los padecimientos psiquiátricos, teniendo como resultado que hacían oración para pedir alivio a su padecimiento, o acudían con su guía espiritual, dependiendo de su religión, entre otras cosas. Las tres formas de intervención que consideraban para el tratamiento de la esquizofrenia fueron: medicamentos, vistos como el tratamiento más importante ofrecido por médicos generales o por psiquiatras; psicoterapia; y oración, que es la intervención religiosa más usual que refirieron las entrevistadas ("Si tú sabes que existe un Dios que está escuchando tus plegarias, está bien, no obtienes una respuesta, pero sólo al hablarle pienso que puede

ayudar, sí... Cristiana negra). Ellos concluyeron que para las entrevistadas, era igual de útil o incluso más útil, el hacer oración que los medicamentos ofrecidos por el profesional (4).

Neimeyer y Mahoney (5) dicen que la perspectiva narrativa-constructivista se enfoca en que ciertas formas de malestar surgen de las historias que la gente cuenta entre ellos mismos, entonces, si esas historias se reescribieran, los síntomas y el malestar se aliviarían (6).

En nuestra cultura, y en general en toda América Latina, existe la difusión de un paradigma no clínico, que es la hibridación que hacen muchos dolientes de la locura entre un conocimiento "médico" e ideas de corte religioso Judeocristiano, viejas prácticas chamánicas amerindias, nociones de brujerías, maleficios y agresiones mágicas, y aún elementos transplantados de sistemas religiosos del Oriente; es una comprensión de la locura que se sustenta en creencias y lógicas culturales peculiares de nuestra población. No se habla de comunidades científicas reunidas, sino de un conjunto heterogéneo de sanadores, curanderos, chamanes, sacerdotes y especialistas religiosos de variados credos y confesiones, y sus seguidores (7).

En el servicio de psiquiatría del hospital civil "Fray Antonio Alcalde" de la ciudad de Guadalajara aplicamos una serie de entrevistas semiestructuradas a 41 familiares de pacientes psiquiátricos con diferentes diagnósticos. Respecto a la concepción etiológica de la enfermedad, el 27% consideró que el padecimiento se debía a la ingestión de drogas; el 22% respondió que era por "nervios"; el 20% señaló un traumatismo craneoencefálico y el 12% pensó en la brujería (8). Queda claro que una parte importante de nuestros pacientes comparten estos conceptos etiológicos vinculados a la Hechicería.

La originalidad del avance de Witzum y Goodman radica en su atención sistemática al fondo cultural de los pacientes, para comprender las expresiones sintomáticas de malestar y como una manera de tener intervenciones culturalmente apropiadas (6,9). La noción de trabajar dentro del mito del paciente o la metáfora tiene una larga historia en terapia estratégica y hace un sentido intuitivo a los psiquiatras culturales. Simplemente se involucran usando el propio lenguaje del paciente; mientras que la psicoterapia psicodinámica ofrece a los pacientes maneras de ver el mundo que tienen implicaciones

lejanas en torno al problema presente; las intervenciones enfocadas en el síntoma y contextualizadas en el idioma personal y cultural propios del paciente tienen mayor alcance para brindar alivio (6).

Es un error pensar que solo la gente del pueblo mantiene estas formas de conceptualización y tratamiento ritual de enfermedad mental. Hay situaciones que demuestran que pacientes provenientes de todos los estratos sociales y condiciones culturales recurren a estos rituales de curación o aflicción cuando su salud mental y su vida en general se ven seriamente afectados (7).

Los aymaras y quechuas (Andinos) creen que el cuerpo humano es vulnerable a la penetración de espíritus malignos que se apoderan del cuerpo ocupando el lugar del alma. Estos son los presuntos causantes de muchas enfermedades a través de emanaciones invisibles que afectan a las personas (10).

a) Esquizofrenia

Los reportes de la World Psychiatric Association (WHO) sobre el curso y la mejoría de los pacientes esquizofrénicos, investigados en Japón, Hong Kong y Singapur, demostraron un curso más favorable y mejor resultado en la evolución de la enfermedad que en Europa y Norte América (1). En su consideración de las realidades clínicas de la esquizofrenia, el DSM-IV advierte a los lectores que la evaluación de los síntomas de esta enfermedad mental "en situaciones culturales o socioeconómicas diferentes de las propias, debe tomar en cuenta tales diferencias culturales". Más aún, que "ideas que pueden parecer delirantes en una cultura (por ejemplo, la magia y la brujería) bien pueden ser comunes en otra. En algunas sociedades las alucinaciones visuales o auditivas con contenido religioso pueden ser parte normal de la experiencia religiosa (por ejemplo, ver a la Virgen María u oír la voz de Dios)". Estas advertencias aparecen en una sección específica de la discusión en torno a los síntomas de la esquizofrenia: "Rasgos específicos de la cultura, la edad y el género" (11).

En el examen psiquiátrico los síntomas universales de la esquizofrenia se deben contrastar con las particularidades culturales y personales que exhibe el enfermo. En términos generales los síntomas son

delirios, alucinaciones de varios tipos, lenguaje desorganizado e incoherente, comportamiento catatónico o arresado, y síntomas negativos (aplanamiento afectivo, alogia y abulia), acompañados por disfunción social y ocupacional del enfermo en el tiempo mínimo ya establecido en otro capítulo (11).

Según Sartorius y Jablensky (12,13), los pacientes esquizofrénicos de los países occidentales desarrollados muestran una mayor frecuencia de síntomas depresivos, alucinaciones primarias, inserción del pensamiento y retransmisión del pensamiento, mientras que en los países no Occidentales y menos desarrollados las alucinaciones visuales y auditivas fueron más frecuentes (1).

Katz, et al. (14) encontraron que hay diferencias importantes en las manifestaciones de la esquizofrenia, en las cuales, su equipo concluyó que el contenido de los síntomas psicóticos tendía a identificar los problemas críticos existentes en una cultura particular. Ndetei y Vadher (15) observaron que la predominancia de delirios de persecución y alucinaciones auditivas en desórdenes no esquizofrénicos sugerían que no eran necesariamente indicativos de esquizofrenia en personas con antecedentes culturales africanos (1).

De acuerdo a Torrey (16), las sociedades que tienen mayor exposición a la influencia occidental tienen más número de casos. Murphy (17) notó cuatro diferencias en la incidencia de casos entre las culturas. Sin embargo, concluyó que "las formas de vida no occidentales no ofrecen protección contra la enfermedad mental como punto para hacer una marcada diferencia en frecuencia". De acuerdo con Wittkower y Rin (18), la prevalencia de esquizofrenia se encontraba entre 0.9/1000 pobladores en Taiwán en comparación de 9.5 en Suecia (19).

Algunos reportes tempranos de reportes clásicos de diferencias transculturales en cosas sobresalientes consideradas típicas de esquizofrenia es como sigue:

India.-

Rigidez catatónica, negativismo y estereotipia han sido reportados como más comunes en India (18). Por lo tanto son síntomas somáticos, uso de lenguaje corporal, comportamiento callado, control de enojo o agresión. La confusión y perplejidad son más comunes; casi nunca se observa intensa ansiedad emocional.

Hoch (20) comentó una retirada emocional como un mecanismo sancionado socialmente. Formaciones paranoicas son menos sistematizadas en Europeo-americanos.

África.-

Gordon [citado en Wittkower (21)] habló sobre las alucinaciones francas, bizarras y sociales en la esquizofrenia en África y las llamó una pobre imitación de las formas europeas. También notó una identificación grandiosa con Dios.

Japoneses.-

Enright y Jaecle (22) reportaron que tienen más ideas de referencia y disturbio del pensamiento que los filipinos. Los cambios en el contenido de los delirios también han sido reportados en japoneses, antes y después de la segunda guerra mundial; el enfoque de delirios grandiosos siendo retirados los americanos y la CIA por el emperador.

Americanos.-

Schooler y Caudill (23) reconocieron en un reporte una interrupción generalmente mayor del examen de realidad, alucinaciones e ideas bizarras en americanos más que en japoneses.

Italianos Vs Irlandeses.-

En comparación, los italianos mostraron mayor hostilidad, actuar hacia fuera, euforia y manierismos bizarros, sin sentimiento de culpa y pecado y expresión más directa en el área de la sexualidad; homosexualidad latente, culpa sobre la sexualidad, ansiedad ambivalente, miedo y hostilidad en los irlandeses (24).

Cristianos y musulmanes.-

Delirios de destrucción y religiosos han sido más referidos entre cristianos y musulmanes (25).

Los investigadores de la WHO concluyeron que el resultado puede ser más favorable en situaciones caracterizadas por la economía agrícola, poca movilidad vertical, familias grandes, servicios psiquiátricos que incluyen la participación activa de la familia y la ausencia de estereotipos específicos comunes de la enfermedad mental (19).

Al adentrarnos más al estudio de las sociedades occidentales, encontramos estas manifestaciones, estudiadas personalmente y con resultados impresionantes:

Veamos algunas expresiones de la enfermedad mental propias de los pueblos latinoamericanos:

a) Cultura maya:

Moxrik :Su traducción más sencilla es "locura", el Imox, es uno de los 20 días del calendario maya que significa, locura. En el Moxrik están agrupadas principalmente una serie de conductas que en la vida del ser humano se deben evitar para vivir en armonía con los demás, tales como la envidia, el rencor, la desconfianza, la venganza, el autoritarismo, la discriminación, los celos, la violencia, la irresponsabilidad, el robo, la mentira, la deuda, los chismes, la ambición, el orgullo, la cólera, la rabia, etc. Como se puede apreciar, en su mayoría son actitudes irreflexivas, impulsivas y que se oponen a valores como la honradez, la verdad, la modestia, la humildad, el perdón, el respeto, la equidad, etc.

Cuando varias de estas conductas se presentan sistemáticamente en los individuos se tiene como consecuencia un Moxrik, ya que son conductas que no son consideradas normales en los individuos. Algunas de estas conductas estarían tipificadas como delitos por occidente, delitos que se castigan, que se sancionan. En la cosmovisión maya estas conductas son consideradas una enfermedad que puede ser corregida con el debido tratamiento, el cual incluye desde la psicoterapia hasta la reparación de daños causados por el enfermo y la reconciliación con los afectados.

Este caos en la vida trae consigo manifestaciones físicas como dolor de cabeza constante, síncope, convulsiones, desmayos, entre los más frecuentes. Las personas con Moxrik pierden las nociones culturales de orden, por ejemplo, "se desnudan en las calles, se quitan la ropa y gritan", hay una pronunciada agresividad física y verbal para consigo mismo y para con los demás, "pelean o rematan con cualquiera", "amenaza con suicidarse", "están muy irritables o histéricos, coléricos", "reaccionan como rabiosos: k'lu'm"; pareciera que quieren desahogarse amenazando a los demás. Asimismo, tienen síntomas paranoides tales como (en caso de los hombres) dudas de que sus hijos son suyos, si es mujer piensa que el marido la engaña con otra mujer, constantes celos injustificados o celopatía, por lo que desconfían de su pareja y siempre piensan o toman mal las cosas; tienen alucinaciones visuales de que objetos o animales los persiguen y huyen.

Este desorden, confusión o caos también lleva a las personas con Moxrik a tomar actitudes muy violentas, "pegan y maltratan sin razón a sus hijos", se vuelven

delinquentes, roban, violan, se endeudan y luego se niegan a pagar, pueden volverse asesinos; son en general muy agresivos, "peleoneos y chismosos, hablan mal de los demás", discriminan.

La frontera entre causas y consecuencias es en este caso muy difusa, es un círculo vicioso que está en constante movimiento, en el que lo único claro es que es un problema que no proviene únicamente del individuo, proviene de su entorno y es el entorno también, el que sufre las consecuencias. Este problema se presenta principalmente en las personas mayores de 15 años, puede afectar a familiares o personas muy cercanas del enfermo; se puede transmitir de padres a hijos si durante la concepción o el embarazo los padres padecían Moxrik (26).

b) Cultura Nahua:

Mirando al pasado prehispánico recordaremos que a las personas que estaban locas las llamaban cuatlahueliloc o yollotlahueliloc (27). Ambos términos hacían referencia a la disminución de las funciones orgánicas.

Podríamos decir, a grosso modo, que había tres tipos de médicos:

- a) Los sacerdotes de los diferentes dioses, que debían conocer y tratar las enfermedades enviadas por el dios al cual servían; por ejemplo, Tezcatlipoca enviaba las enfermedades epidémicas y quizás la locura. Aquí podría incluirse a un grupo especial de sacerdotes quienes, aunque no realizaban acciones de tipo curativo, tenían una función que podría asimilarse a la del psicoanalista moderno. Se trata de los tonalpouhque o tonalpouhqui (aquel que cuenta el destino), que eran los adivinos más importantes. Gracias a sus interpretaciones la gente podía sentirse aliviada o no. También se les llamaba temiciximatini o temicnamictiani (intérprete de los sueños).
- b) Los médicos o brujos marcados por su fecha de nacimiento.
- c) El grupo de los titici, quizás el más numeroso, que cultivaba, aplicaba y transmitía los conocimientos empíricos. Sus miembros eran los más técnicos. Parres y Wasserman consideran que los tlamatini (médicos aztecas) eran verdaderos psiquiatras que poseían una "verdadera psicoterapia". Opinión que toma con mucha reserva Pérez-Rincón (28).

Algunos tipos de locura se debían a enfermedades por posesión. Las cihualpipiltin o cihuateteo, es decir, el espíritu de las mujeres muertas durante el parto, que se volvían diosas así llamadas, poseían a los enfermos y les robaban su belleza. La locura y diversos tipos de parálisis eran causados por ellas. Una enfermedad muy típica, provocada por los dioses menores de la lluvia que enviaban rayos a sus víctimas, era una especie de locura confundida con una clase de maldad o de mala intención como único proceso psicopatológico.

Esto puede explicar por que a algunos locos furiosos les llamaban aacquiaw, aquel que sufre de intrusión. Curiosamente, en la actualidad les llamamos alienados.

Las "limpias" eran muy utilizadas para curar a las personas poseídas por las cihualpipiltin, por otros dioses o por los malos aires. Se hacían figurillas de papel o de maíz para transferirles los malos espíritus y luego se colocaban en los cruceros de los caminos para que quien pasara se los llevara (29).

b) Bouffée délirante

Una variedad de etiquetas diagnósticas han sido aplicadas por autores anglófonos para designar algunos desórdenes psicóticos transitorios, como el término Bouffée délirante, introducido por Magnan en 1886, usado para designar reacciones psicóticas transitorias. Ataques repentinos de breve duración con delirios paranoides y alucinaciones concomitantes, precipitadas típicamente por un miedo intenso o persecución mágica a través de algún hechizo o embrujo. Se caracterizan por estado confuso y comportamiento altamente emotivo y, después del ataque, amnesia. En esta sintomatología, la Bouffée délirante recuerda las reacciones psicóticas durante las primeras fases de industrialización y urbanización en masa en Europa en el siglo 19° descritos bajo los nombres de folie hystérique en París, y amentia transitoria en Viena (30,31).

Los temas delirantes son variables y múltiples, pudiendo combinar ideas de persecución, grandeza, transformación de sí mismo o del mundo, así como ideas de influencia o posesión (32). Bajo esta definición podemos observar variadas presentaciones de Bouffée delirante entre las diversas culturas que se han estudiado. El diagnóstico se funda principalmente

en: carácter brutal de inicio, aspecto polimorfo y variable de la experiencia, la adhesión inmediata al delirio intensamente vivido y la evolución en algunas semanas, sin dejar secuelas, aunque las recaídas sean posibles (33).

La Organización Mundial de la Salud, ha incluido en su clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) (34) el grupo de las Psicosis cicloides, juntamente con la Bouffée délirante, bajo el rótulo de trastorno psicótico agudo polimorfo (F23.0 y F23.1), que dice:

- F23.0 Trastorno psicótico agudo polimorfo (sin síntomas de esquizofrenia). "Las alucinaciones, las ideas delirantes y las alteraciones de la percepción son evidentes, pero marcadamente variables y cambiables de un día para otro e incluso de una hora a otra. También suele estar presente un estado de confusión emocional, con intensos sentimientos fugaces de felicidad y éxtasis o de angustia e irritabilidad. Este cuadro clínico cambiante polimorfo e inestable... suele tener un comienzo súbito (menos de 48 horas) y una rápida resolución de los síntomas. En un elevado número de casos no existe un claro estrés precipitante..." (34,35).

- F23.1 Trastorno psicótico agudo polimorfo (con síntomas de esquizofrenia). "Se satisface las pautas diagnósticas del trastorno psicótico agudo polimorfo y en el que están presentes de forma consistentes síntomas típicos de la esquizofrenia. Si los síntomas esquizofrénicos persisten más de un mes el diagnóstico debe ser cambiado por el de esquizofrenia (F 20.0)..." (34,35).

c) Terapéuticas empleadas

En las culturas occidentales, particularmente en el México prehispánico, encontramos estos datos rescatados de los códices encontrados, donde la herbolaria era la herramienta curativa más poderosa; se encuentran las semillas y hojas de epazote (Teloxys ambrosioides) empleadas para el espanto, y el los frutos de la granadilla (Passiflora spp.) se usaron para padecimientos del corazón, nervios, presión arterial. Entre las plantas que "alteran la mente" se encuentran las flores de tabaco (Nicotiana tabacum), el ololuhqui (Turbina corymbosa), el sinicuichi (Heimia salicifolia) y la flor de cacao (Quararibea funebris). A la llegada de los españoles, algunas plantas se sustituyeron por otras de origen europeo; tal es el caso del pericón o yauhtli (Tapetes lucida) utilizado para el espanto, que vino a reemplazarse por la ruda (Ruta

chalepensis). Del mismo modo el estafiate o iztáhuatl (Artemisia mexicana) utilizado para el susto, reemplazado por el romero (Rosmarinus officinalis) (36).

El grupo de alucinógenos que la antropología moderna ha relacionado con procedimientos chamánicos y ha asociado a situaciones de curación religiosa, era considerado por las culturas prehispánicas como celeste y de naturaleza caliente, a pesar de que algunos de ellos fueran plantas acuáticas. Por ello, además de por sus efectos sobre la mente, eran ampliamente utilizados en el tratamiento de las enfermedades febriles y para aliviar problemas reumáticos (37).

d) Psicoterapia metacultural

Explica Devereux, fundador de la Etnopsiquiatría (38,39) que los orígenes del término psicoterapia "metacultural" se remontan al momento en que él trataba de distinguir este tipo de psicoterapia como una útil herramienta que permitiera al psiquiatra tratar sin limitaciones lo mismo a un marqués francés, que a un esquimal, que a un africano, y que esta actitud terapéuticamente neutra con respecto a la cultura del paciente era una psicoterapia neutra, por la actitud y la aceptación del terapeuta, que se basa para su trabajo en los principios de la cultura en sí y de sus categorías culturales universales, y esto la hace una psicoterapia "metacultural", distinguiéndola de una psicoterapia "intercultural" que es la que se realiza cuando el terapeuta trabaja con pacientes de una cultura tribal determinada (40).

Considera que es imposible disociar el estudio del psiquismo y de la cultura; ninguna puede ser considerada como derivada de la otra, ya que ambas son "coemergentes". Es imposible concebir una cultura que no sea vivida por un psiquismo (la primera sólo existe en la segunda) (41).

Distintas creencias míticas influyen en los contenidos del pensamiento de personas con trastornos mentales referidos desde su sistema cultural. La falta de conocimiento sobre las mismas, crea dificultades al psiquiatra monocultural para determinar si es un síntoma de un trastorno mental, considerado desde la patología mental de la psiquiatría académica, o si se trata de una creencia cultural (patoplastia). El desconocimiento de la cultura trae consigo otra percepción mental de la realidad (9).

La terapia intercultural capacitará al terapeuta para atender con éxito y prevenir enfermedades psiquiátricas en individuos de otras culturas. El equipo perfecto de terapia intercultural sería una pareja: el psicoterapeuta con el terapeuta folklórico o tradicional, así podrían complementarse.

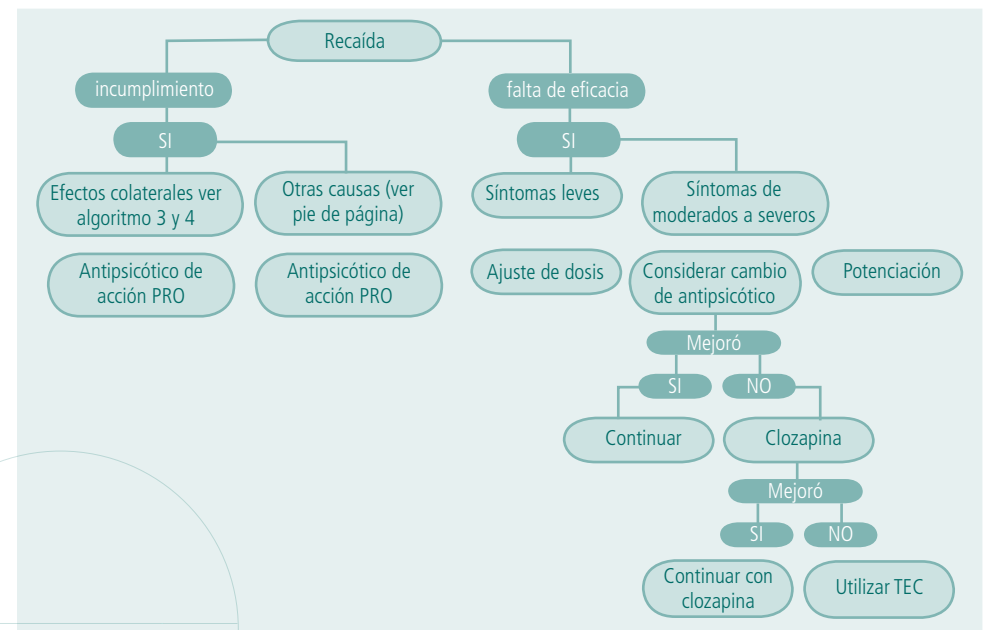
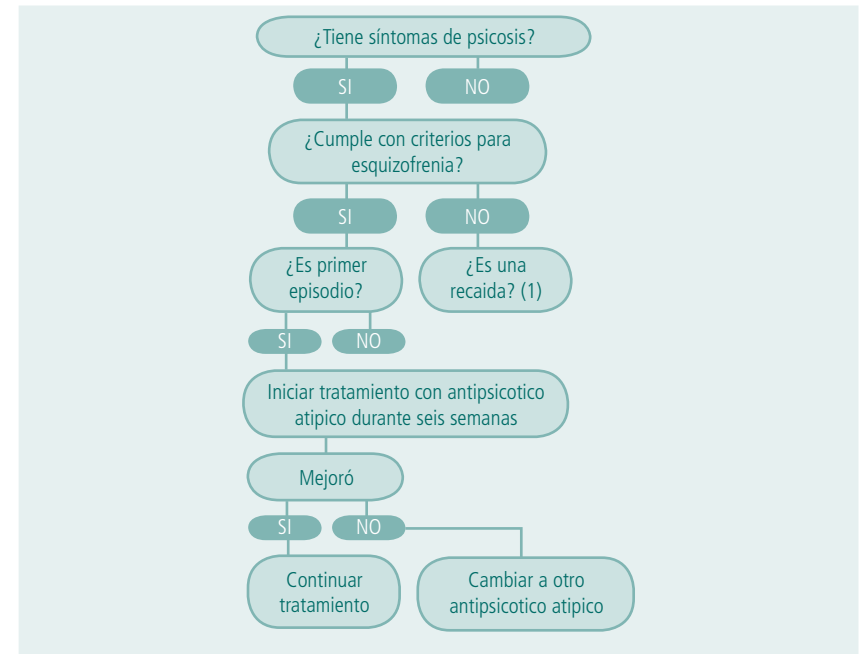
Errores comunes que se cometen por los terapeutas que no comparten la psicoterapia intercultural (40):

- 1) Ignorar la queja del paciente, no aceptan el mal que el paciente refiere, sino que lo caracterizan como psicótico.
- 2) No oír la opinión de los oficiantes sincréticos, no tener en cuenta las referencias de la cultura del paciente.
- 3) Por prejuicios racistas y culturales antireligiosos, no querer atender al paciente con estos síntomas.
- 4) No hacer trabajo de terreno o de campo, todo terapeuta que trabaje dentro de una comunidad religiosa debe conocer su cultura y religión.

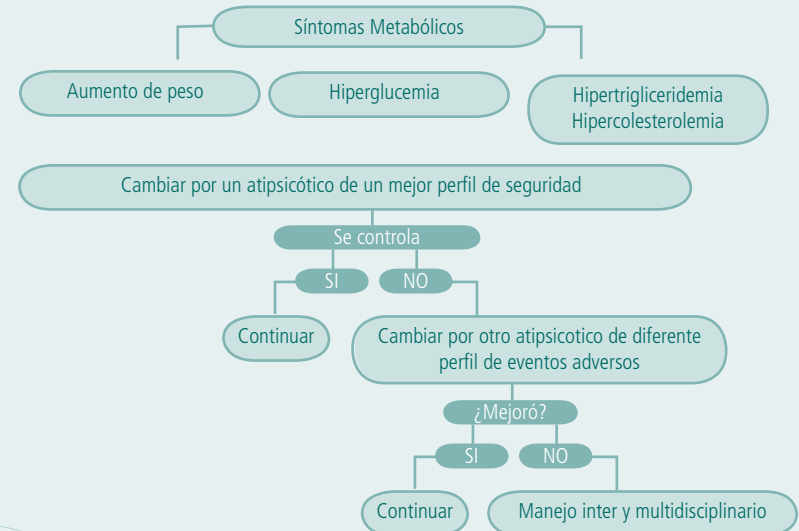
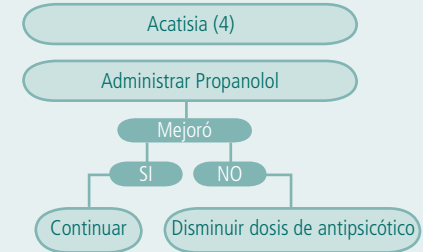
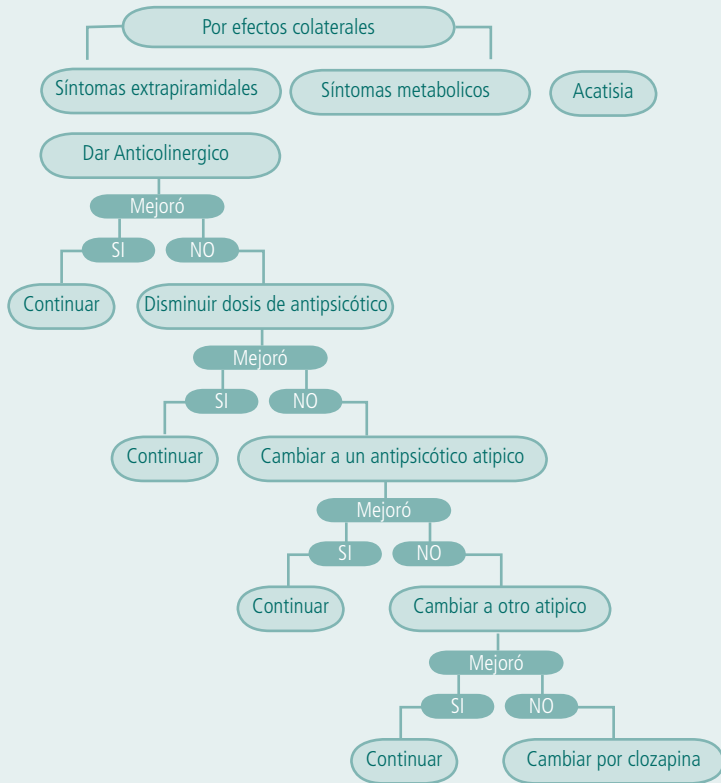
Condiciones para acceder a los pacientes con características culturales diferentes a la nuestra (9):

- 1) Superar nuestra visión occidental.
- 2) Ubicarse en el sistema de referencia cultural del paciente.
- 3) La psicoterapia intercultural funciona más eficazmente con la contribución participativa del coterapeuta: persona procedente de la misma cultura del paciente (conocedor del idioma, del sistema de valores, mitos etc.), que puede ser un familiar o religioso.
- 4) La formación del terapeuta en etnografía y psicología transcultural o intercultural para poder abordar el contexto de realidad del mundo de valores y significantes culturales de estos casos, que depende mucho de la experiencia antropológica y flexibilidad del terapeuta.

ALGORITMOS



XXIII



REFERENCIAS

1. Abrams, R; Swartz, CM. Electroconvulsive therapy apparatus and method for automatic monitoring of patient seizures. U. S. Patent 1989 ; 4, 878, 898.
2. Abrams, R: Electroconvulsive Therapy. 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1992.
3. Abrams, R; Colin, R. Aplicación clínica del monitoreo convulsivo electroencefalográfico durante Terapia Electroconvulsiva. Salud Mental 1995; 18:3 235-249.
4. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, Joyce J: Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. Schizophr Res 1992; 6(3):201-8.
5. Addington D, J. A, Patten S: Depression in people with first-episode schizophrenia. British Journal of Psychiatry 1998; 172(Suppl 33):90-92
6. Alexander MP, Naeser MA. Cortical-subcortical differences in aphasia. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis. 1988;66:215-28.
7. Alvir JMJ, Lieberman Ja, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA (1993). Clozapine-induced agranulocytosis: Incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med 329, 162-67.
8. American Psychiatric Association. (1980). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.). Washington, DC: Author.
9. American Psychiatric Association. (1987). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed., rev.). Washington, DC: Author.
10. American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, DC: Author
11. American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th-TR ed.). Washington, DC: Author. American Psychiatric Association. The practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training and Privileging. A Task Force report. Washington, DC: APA Press, 1990.
12. American Psychiatric Association. DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, D. C: American Psychiatric Press, 1994.
13. Anderson Cm, Hogarty G, Bayer G, Needleman R: Expressed emotion and the social networks of parents of schizophrenic patients. British Journal of Psychiatry, vol 144, 247-255, 1984.
14. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M: Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. Arch Gen Psychiatry 1995; 52(5):341-51
15. Andreasen NC, Grove WM: Thought, language, and communication in schizophrenia: diagnosis and prognosis. Schizophr Bull 1986; 12(3):348-59
16. Apiquian R, Fresán A, Ulloa RE: Diagnosis and treatment of patients with first psychotic episode. Salud Mental 1999; 22:79-87
17. Apiquian, R .Escala de evaluación de Movimientos Anormal en : Apiquian, R., Fresán A., Nicolini H. Evaluación de la Psicopatología. Escalas en español. (2000), JGH editores. 89-95.
18. Apiquian R, Fresán A, Ulloa RE, García-Anaya M, Lozaga C, Nicolini H, Ortega-Soto HA: Comparative study of schizophrenic patients with and without depression. Salud Mental 2001; 24(5):25-29
19. Apiquian R, Ulloa RE, Paez F: The Mexican first-episode psychotic study: clinical characteristics and premorbid adjustment. Schizophr Res 2002; 53(1-2):161-3
20. Apiquian R, Fresan A, García-Anaya M, Lozaga C, Nicolini H: Impacto de la duración de la psicosis no tratada en pacientes con primer episodio psicótico: Estudio de seguimiento a un año. Gac Med Mex 2006; 142(2)
21. AYALA H, CHISM K, CÁRDENAS G. Una alternativa al tratamiento y rehabilitación de enfermos mentales crónicos. Salud Mental, 5:1-10, 1982
22. Bachrach L: Psychosocial rehabilitation and psychiatry in the treatment of schizophrenia. Acta Psychiatrica Scandinavica 2000;102 supp 407:6-10

23. Bae SW, Brekke J, Bola J: Ethnicity and treatment outcome variation in schizophrenia: a longitudinal study of community-based psychosocial rehabilitation interventions. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:623-628.
24. Balbo E. Salud mental e inmigración magrebí. *Salud Global*, 2004;4(4):2-7.
25. Ballus C, Llovet Jm, Boada Jc. La orientación terapéutica familiar en la esquizofrenia: Un modelo psicoeducativo sistémico. Reflexiones tras un año de seguimiento. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna*, 18: 71-8, 1991
26. Bannon MJ RR. 1983. Pharmacology of mesocortical dopamine neurons. *Pharmacol Rev*; 35:63-68
27. BELLACKAS, MUESER KT. A comprehensive treatment program for schizophrenia and chronic mental illness. *Community Mental Health J*, 22: 175-89, 1993
28. Berman I, Sapers B, Chang H, Losonzy M, Schmilder J, Green A. Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1995; 15: 206-210.
29. Bermanzohn PC, Porto L, Arlow PB. Are some neuroleptic refractory symptoms in schizophrenia really obsessions?. *CNS spectrum*. 1997. 2: 51-57.
30. Bermanzohn P. Prevalence and prognosis of obsessive-compulsive phenomena in schizophrenia: A critical View. *Psychiatric Annals*. 1999; 29: 5508-512, 1999.
31. Berrettini WH. 2000. Are schizophrenic and bipolar disorders related? A review of family and molecular studies. *Biol Psychiatry* 15;48(6):531-8.
32. Berrios GE. Obsessive compulsive disorder: Its Conceptual History in France during the 19th century, *Comprehensive Psychiatry* 30, 4: 283-295, 1989.
33. Berrios GE. *The History of Mental Symptoms*. First edition. Great Britain Cambridge University Press. 1996
34. Blouin JL, Dombroski BA, Nath SK, Lasseter VK, Wolyniec PS, Nestadt G, Thornquist M, Ullrich G, McGrath J, Kasch L, Lamacz M, Thomas MG, Gehrig C, Radhakrishna U, Snyder SE, Balk KG, Neufeld K, Swartz KL, DeMarchi N, Papadimitriou GN, Dikeos DG, Stefanis CN, Chakravarti A, Childs B, Pulver AE, et al. 1998. Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. *Nat Genet*, 20(1):70-3.
35. Bottas A, Cooke RG, Richter MA: Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30(3):187-93
36. Bradford DW, Chakos MH, Sheitman BB, Lieberman JA (1998). Atypical antipsychotic drugs in treatment-refractory schizophrenia. *Psychiatric Annals* 28, 618-626.
37. BROWN GW. The mental hospital as an institution. *British J Psychiatry*, 130: 1-18. 1977.
38. Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS. 2000. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 28;288(5466):678-82
39. Brady K, Anton R, Ballenger JC, Lydiard RB, Adinoff B, Selander J: Cocaine abuse among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1990; 147(9):1164-7
40. Brunner E., Ortega HA, Apiquian, R. (1995) Utilidad de la Escala para Acatísia de Barnes en población mexicana. Comunicación personal.
41. Brown S, Inskip H, Barraclough B: Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177:212-7
42. Bye R, Linares E. Plantas medicinales del México prehispánico. *Arqueología mexicana*, 1999;7(39):4-11.
43. Cannon TD, Kaprio J, Lonqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population based modeling study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(1):67-74.
44. Cannon M, Jones P, Murria R: Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159(7):1080-1092
45. Cantor-Graae E, Nordstrom LG, McNeil TF: Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophr Res* 2001; 48(1):69-82
46. Carlsson A LM. 1963. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol*;20:140-144
47. Carr V, Lewin T, Neil A, Halpin S, Colmes S: Premorbid, psychosocial and clinical predictors of the cost of schizophrenia and other psychoses. *British Journal of Psychiatry* 2004;184:517-525
48. Cassano G, Pini S, Rucci P, Dell'Osso L. Occurrence and clinical correlates of psychiatric co morbidity in patients with psychotic disorders. *Journal Clinical Psychiatry*; 1998; 59 2: 60- 68.
49. Castle DJ, Murray RM. The epidemiology of late onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993, 19(4): 691-700.
50. Chakos MH, Mayerhoff DI, Loebel AD, Alvir JMJ, Lieberman JA (1992). Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacology Bull* 28,81-86.
51. Chávez-Alvarado C, Pol-Morales F, Villaseñor-Bayardo SJ. Otros conceptos de enfermedad mental. *Investigación en salud*, 2005;7(2):128-134.
52. CIE-10. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research, OMS, 1992.
53. Colli AM. Psicoterapia intercultural con los espiritistas y practicantes de religiones de origen africano: los aportes de la psicología transpersonal, la etnopsiquiatría, y la antropología cultural para su práctica. Ponencia al I Evento Franco-Cubano de Psiquiatría y Psicología, Seminario de Transculturación, Academia de Ciencias de Cuba. Consultado el 13-12-05 en: <http://www.click.vi.it/sistemiculture/Mario%20Colli%20Alonso.html>
54. Contopoulos-Loannidis D, Phil S, Trikalinos T, Churchill R, Wahlbeck K, Loannidis J: Comparison of large versus smaller randomized trials for mental health-related interventions. *Am J Psychiatry* 2005;162:578-584
55. Cunningham Owens, D.G., A Guide to the Extrapiramidal Side- Effects of Antipsychotic Drugs. (1999) Cambridge University Press , 18-238.
56. Dassori AM, Miller AL, Saldaña D. Schizophrenia among Hispanics: epidemiology, phenomenology, course and outcome. *Schizophr Bull* 1995, 21(2): 303-12.
57. Davis KL, Ko G, Davidson M. 1991. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*;148:1474-1486
58. Dawkins K, Lieberman JA, Lebowitz BD, Hsiao JK (1999). Antipsychotics: Past and Future. *Schizophrenia Bull* 25, 395-405.
59. De la Fuente JR. Los fundamentos biológicos de la psiquiatría en perspectiva. *Rev Residente de Psiquiatría*, 1992;3(3):7.
60. Delisi LE. 1995. First-episode schizophrenia and depression. *Am J Psychiatry*. 1995 Mar;152(3):476-7.
61. Deniker P (1983). Discovery of the clinical use of neuroleptics. In: Parnham MJ, Bruinvels J, editors. *Discoveries in pharmacology*, Vol. I. Psycho- and neuropharmacology. Amsterdam: Elsevier, 163-80.
62. Devereux G. Les facteurs culturels en therapeutique psychanalytique. En *Essais d'Etnopsychiatrie*. Ed. Gallimard, Paris. 1970.
63. Díaz, R, Murow, E., Ortega, H., Valencia, M., Rascón ML., Ramírez, I. (1996). El manejo integral del paciente esquizofrénico. Un modelo del Instituto Mexicano de Psiquiatría. *Salud Mental*, 19(4):1-7.
64. Díaz R., López JL., Reyes R C. "Necesidad de dar atención a los familiares responsables del cuidado de pacientes esquizofrénicos". *Suplemento de la Revista Salud Mental*, n°2, pp 55-64. 1997
65. Díaz R; Ma. RASCÓN ML; Ortega H; Murow E; Valencia M; Ramírez I. "Evaluación de un programa de rehabilitación del paciente esquizofrénico". *Rev. Facultad de Medicina, UNAM Vol. 41 N° 2*, pp. 51-59. Marzo-Abril, 1998
66. DIAZ R, RASCÓN ML, VALENCIA M, UNIKEL C, MUROW E, RASCÓN D, LEAÑOS C, ORTEGA H: El programa de rehabilitación integral del paciente esquizofrénico del Instituto Mexicano de Psiquiatría. Seguimiento a dos años. *Salud Mental*, 22:104-113, 1999.

67. Díaz R; Ramos L. La violencia doméstica en familiares de pacientes con esquizofrenia. *Gaceta Médica de México* Vol 139 Núm. 4, 371-376; 2003
68. Drake RE, Osher FC, Wallach MA: Alcohol use and abuse in schizophrenia. A prospective community study. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177(7):408-14
69. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona, Masson, 1998.
70. Edwards J, Maude D, McGorry PD, Harrigan SM, Cocks JT: Prolonged recovery in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 172(33):107-16
71. Eisen JL, Beer D, Pato M, Venditto TA, Rasmussen SA. Obsessive compulsive disorder in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry* . 1997; 154: 271-273.
72. Ekelund J, Hovatta I, Parker A, Paunio T, Varilo T, Martin R, Suhonen J, Ellonen P, Chan G, Sinsheimer JS, Sobel E, Juvonen H, Arajärvi R, Partonen T, Suvisaari J, Lonnqvist J, Meyer J, Peltonen L. 2001. Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Hum Mol Genet*, 15;10(15):1611-7.
73. Enright JB, Jaekle WR. Psychiatric symptoms and diagnosis in two sub-cultures *International Journal of Social Psychiatry*, 1963;9:12-17.
74. Escobar A, Weidenheim K: Esquizofrenia. Circuitos nerviosos anormales. *Rev Mex Neuroci* 2004;5(1):50-55
75. Falloon, I.R.H., Boyd, J.L., Y Mcgill, C. (1984). Family care of schizophrenia. Nueva York: Guilford Press.
76. Farde L WF-A, Halldin C, Sedvall G. 1988. Central D2 dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*;45:71-76
77. Farde L WF-A, Stone-Elander S, Halldin C, Nordström A-L, Hall H, Sedvall G. 1990. D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients: a positron emission tomography study with [¹¹C] raclopride. *Arch Gen Psychiatry*;47:213-219.
78. Farde LF, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G (1992). Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 49, 538-544.
79. Fenton WS, McGlashan TH: The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1986; 143(4):437-41
80. Fenton WS, McGlashan TH: Prognostic scale for chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13(2):277-86
81. Fink, M: Indications for the use of ECT. *Psychopharmacol Bull* 1994; 30(3):269-280.
82. Fitton A, Heel R (1990). Clozapine: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs* 40, 722-747.
83. Fleischhacker W (1999a). Clozapine: A comparison with other novel antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 12), 30-34.
84. Fleischhacker W: Negative symptoms in patients with schizophrenia with special reference to the primary versus secondary distinction. *Encephale* 2000; 26 Spec No 1:12-4
85. Fleischhacker WW, Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, Lieberman J, Pollack S, Safferman A, Kane J (1994). Clozapine dose in the US and Europe: Implications for therapeutic and adverse effects. *J Clin Psychiatry* 55 (Suppl B), 78-81.
86. Fresán A, Apiquian R, Loizaga C, García-Anaya M, Ulloa RE, Nicolini H: Functional recovery in first-episode psychosis. *Psiquiatría y Salud Integral* 2002; 2(2):40-44
87. Girón M, Gómez-Beneyto M: Relationship between family attitudes and social function in schizophrenia: a nine-month follow-up prospective study in Spain. *J Nerv Ment Dis* 2004;192 (6):414-420
88. Glynn S, Marder S, Liberman P, Blair K, Wirshing W, Wirshing Cross D, Mintz J: Supplementing clinic-based skills training with manual-based community support sessions: effects on social adjustment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159(5):829-837
89. Goldman-Rakic PS. 1994. Working memory dysfunction in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*;6(4):348-57.
90. Goldstein M "Family Intervention Programs" en: Bellack, A: Schizophrenia, Treatment, Management and rehabilitation. Orlando, Fl: Grunes & Stratton, inc. Cap. 10, pp.281-305. 1984
91. Goodwin RD, Amador XF, Malaspina D, Yale SA, Goetz RR, Gorman JM: Anxiety and substance use comorbidity among inpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 61(1):89-95
92. Gottesman II, Gould TD. 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160(4):636-45
93. Green MF, Kern RS, Heaton RK: Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004; 72(1):41-51
94. Greenblatt SH: The development of Hughlings Jackson's approach to diseases of the nervous system 1863-1866: unilateral seizures, hemiplegia and aphasia. *Bull Hist Med* 1977; 51(3):412-30
95. Gupta S, Hendricks S, Kenkel AM, Bhatia SC, Haffke EA: Relapse in schizophrenia: is there a relationship to substance abuse? *Schizophr Res* 1996; 20(1-2):153-6
- Hafner H, Heiden W. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997, 42(2):139-51.
96. Gutiérrez L María de Lourdes; Valencia C Marcelo; Clarisa; Leños G Rodríguez V Soledad. "Percepción de los familiares del intento y la ideación suicida en sus parientes con esquizofrenia" *Rev. Salud Mental* vol. 27, no. 5, Octubre de 2004
97. Hafner H, Maurer K, Löffler W, Fatkenheuer B, an der Heiden W, Riecher-Rössler A, Behrens S, Gattaz WF. The epidemiology of early schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. *Br J Psychiatry Suppl* 1994, Apr(23): 29-38.
98. Hafner H, Nowotny B. Epidemiology of early onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995, 245(2): 80-92.
99. Hall J, Harris J, Sprengelmeyer R, Sprengelmeyer A, Young A, Santos I, Johnstone E, Lawrie S: Social cognition and FACE processing in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2004;185:169-170
100. HARVARD MEDICAL SCHOOL: The Harvard Mental Health Letter. The psychosocial treatment of schizophrenia- Part I, 18 (2): 1-4, 2001.
101. Harvey PD: Introduction to special issue "4th biennial mt. Sinai conference on cognition in schizophrenia". *Schizophr Res* 2000; 43(1):1-2
102. Harvey PD, Geyer MA, Robbins TW, Krystal JH: Cognition in schizophrenia: from basic science to clinical treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 169(3-4):213-4
103. HAUG HJ, WIRZ-JUSTICE A, ROSSLER W: Actigraphy to measure day structure as a therapeutic variable in the treatment of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*, 102 (Suppl. 407): 91-5, 2000.
104. Haukka JK, Suvisaari J, Lönnqvist J. Family structure and risk factors for schizophrenia: case-sibling study. *BMC Psychiatry* 2004, 4:41
105. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Wateraux C, Oepen G: One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994; 151(10):1409-16
106. Heinrichs RW: The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol* 2005; 60(3):229-42
107. Heinz A, Knable MB, Weinberger DR (1998). Dopamine D2 receptor imaging and neuroleptic drug response. *J Clin Psychiatry* 57 (Suppl 11), 84-88.
108. Herz M: Prodromal symptoms and prevention of relapse in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1985; 46(11 Pt 2):22-5
109. HERZ MI. Early interventions in schizophrenia. En *Psychosocial treatment of schizophrenia* Vol 4 de Herz MI, Keith SJ, Docherty JP, Edit. Elsevier Science Publishers. Amsterdam; 25-44, 1990.
110. Herz MI, Lamberti JS, Mintz J, Scott R, O'Dell SP, McCartan L, Nix G: A program for relapse prevention in

schizophrenia: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(3):277-83

111. Hietala J, Syvalahti E, Vuorio K, Nagren K, Lehtikainen P, Ruotsalainen U, et al. 1994. Striatal D2 dopamine receptor characteristics in neuroleptic-naive schizophrenic patients studied with positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry*;51(2):116-23

112. Hoch EM. Comments of special issue on schizophrenia. *Transcultural Research in Mental Health Problem*, 1961;11:6571.

113. HOGARTY G, ULRICH RF. The limitations of antipsychotic medication on schizophrenia relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment. *Journal of Psychiatric Research*, 32, 243-250, 1998.

114. Hollweg MG. Técnicas del manejo psiquiátrico en una región policultural (Bolivia). *Rev Neuro-Psiqui*, 2001;64:165-171.

115. HUXLEY N, RENDALL M, SEDERER LL. Psychosocial treatments in schizophrenia. A review of the past 20 years. *The J of Nervous and Mental Disease*, 188: 187-201, 2000.

116. Hwang M.Y, Opler L.A, Schizophrenia with obsessive-compulsive features: assessment and treatment. *Psychiatric Annals.*; 1994; 9: 468-472.

117. Hyman S. 2003. Diagnosing Disorders. *Scientific American*, 2893:76:83

118. Insel TR, Akiskal H.S. Obsessive-compulsive disorder with psychotic features a phenomenological analysis. *American Journal of Psychiatry*; 1986; 143: 1527-1533.

119. Inskip HM, Harris EC, Barraclough B: Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172:35-7

120. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, México. INEGI, 2000.

121. International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10), Second Edition, WHO

122. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different countries - A World Health Organization Ten Country Study. *Psychological Medicine*, 1992; Monograph Supplement 20.

123. Jablensky A. The 100 year epidemiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997, 28(2-3): 111-25.

124. Jahrreis W. Obsessions during schizophrenia. *Arch Psychiatric Nevenkr* 1926; 77: 740-88

125. Jarskog L, Selinger E, Lieberman J, Gilmorel: Apoptotic proteins in the temporal cortex in schizophrenia: high Bax/Bcl-2 ratio without caspase-3 activation. *Am J Psychiatry* 2004;161:108-115

126. Jilek W. Cultural factors in psychiatric disorders. Presented at the 26th Congress of the World Federation for Mental Health, July 2001. Consultado el 10-12-05, en: www.mentalhealth.com/mag1/wolfgang.html

127. Johnstone E, Ebmeier K, Millar P, Owens D, Lawrie S: Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh high-risk study. *British Journal of Psychiatry* 2005;186:18-25

128. Jorgensen P: Early signs of psychotic relapse in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172:327-30

129. Kahn RS, Davis KL (1995). New development in dopamine and schizophrenia. En: Bloom FF, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Cuarta edición, Raven Press, Nueva York.

130. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer J, Meltzer HY, and the Clozaril Collaborative Study Group (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Archives of General Psychiatry* 45, 789-796.

131. Kane JM, Marder SR, Schooler NR, Wirshing WC, Umbricht D, Baker RW, Wirshing DA, Safferman A, Ganguli R, Borenstein M (1999). Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: A six month double-blind comparison. *Archives of General Psychiatry*, in press.

132. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Sinopsis de Psiquiatría. 7a. ed. Buenos Aires, Panamericana, 1996, 1272 pp.

133. Kapur S, Remington G, Zipursky RB, Wilson AA, Houle S (1995). The D-2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: A PET study. *Life Sci* 57, 103-107.

134. Karno M, Golding J, M, Soreson S.P, Burnam M:A, The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five U.S. communities. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45, 1094-1099.

135. Katschnig H, Freeman H, Sartorius N (eds) (1997). Quality of life in mental disorders. Chichester, New York, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto: John Wiley & Sons.

136. Katz MM, Marsella A, Dube KC, Olatawura M, Takahashi R, Nakane Y, Wynne LC, Gift T, Brennan J, Sartorius N, Jablensky A. On the expression of psychosis in different cultures: Schizophrenia in an Indian and in a Nigerian community. *Culture, Medicine and Psychiatry*, 1988;12:331-355.

137. Kern S, Liberman P, Kopelowicz A, Mint J, Green F: Applications of errorless learning for improving work performance in persons with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1921-1926

138. Kern R, Green M, Mitchell S, Kopelowicz A, Mintz J, Liberman P: Extensions of errorless learning for social problem-solving deficits in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:513-519

139. Keshavan M, Duggal H, Veeragandham G, McLaughlin N, Montrose D, Haas L, Schooler N: Personality dimensions in first episode psychoses. *Am J Psychiatry* 2005;162:102-109

140. Kim J, Mohamed S, Andreasen N, O'Leary D, Watkins L, Boles Ponto L, Hichwa R: Regional neural dysfunctions in chronic schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 2000;157(4):542-548

141. Kinney DK, Levy DL, Yurgelun-Todd DA, Medoff D, LaJonchere CM, Radford-Paregol M. 1994. Season of birth and obstetrical complications in schizophrenics. *J Psychiatr Res*, 28(6):499-509

142. Kirmayer L. Myth and ritual in psychotherapy. *Transcult Psychiatry*, 1999;36(4):451-460.

143. Klosterkotter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F: Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(2):158-64

144. Kopala LC, Good KP, Honer WG (1997). Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: Response to low-dose risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 17, 308-13.

145. KOPELOWICZ A. ZARATE R, GONZALEZ V, MINTZ J, LIBERMAN RP. Disease management in latinos with schizophrenia: A family-Assisted skills training approach. *Schizophrenia Bulletin*, 29 (2), 211-227, 2003.

146. Korean AR, Siris SG, Chakos M, Alvir J, Mayerhoff D, Lieberman J: Depression in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; 150(11):1643-8

147. Korf (1997). Imaging of receptors in clinical neurosciences. *Acta Neurol Belg* 97, 200-205.

148. Kramer, BA. Maintenance electroconvulsive therapy in clinical practice. *Convulsive ther.* 1990; 6:279-286.

149. Kufferle B, Tasucher J, Asenbaum S et al (1997). IB2M SPECT imaging of striatal D2 receptors in psychotic patients treated with quetiapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychoopharmac* 133, 323-328.

150. Kuipers, L. Family burden in schizophrenia: implications for services. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiology*, 28:207-210. 1993.

151. Kurz M, Hummer M, Oberbauer H, Fleischhacker WW (1995). Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology* 118, 52-56.

152. Landy, DA. Combined use of Clozapine and electroconvulsive therapy (Case Report). *Convulsive ther.* 1991; 7:218-221.

153. Larsen TK, McGlashan TH, Johannessen JO, Vibe-Hansen L: First-episode schizophrenia: II. Premorbid patterns by gender. *Schizophr Bull* 1996; 22(2):257-69

154. Lebell M. Marder Re., Mintz J., Mintz I L. Tompson M. Wshing W. Johnston-Cronk K. Mckenzie J.. Patients, perceptions family emotional climate and outcome in

schizophrenia. *British Journal of psychiatry*. 162. 751-754. 1993

155. Leff, J., Berkowitz, N.; Shavit, N.; Strachan, A., Glass, I.; & Vaughn. A trial of family therapy versus relatives' group for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 157, 571-577. (1990)

156. Leysen JE, Gommeren W, Eens A, et al (1988). Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp Ther* 247,661-70.

157. Leysen JE, Janssen PMF, Schotte A et al (1993). Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: Role of 5HT2 receptors. *Psychopharmacology* 112, 540-54.

158. Lieberman J, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymanski S, Woerner M, Borenstein M: Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(5):369-76

159. LIBERMAN RP. Psychosocial treatment for schizophrenia. *Psychiatry*, 57: 104-14, 1994.

160. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, Kronig M, Bookstein P, Kane JM (1994). Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: Response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 151, 1744, 1752.

161. Lieberman JA (1996). Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: A rationale and hypothesis. *Journal of clinical Psychiatry* 57 (Suppl 11), 68-71.

162. LIBERMAN RP. Biobehavioral therapy: Interactions between pharmacotherapy and behavior therapy in schizophrenia. En: *Outcome and Innovation in Psychological Treatment of Schizophrenia*, de Wykes T, Tarrier N, Lewis S, Edit.Wiley, Chichester; 179-199, 1998.

163. Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos MH, Nichols DE, Kraus J (1998). Serotonergic basos of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 44, 1099-1117.

164. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J: The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 2001; 50(11):884-97

165. Liberman RP, Kopelowicz A: Recovery from schizophrenia: a concept in search of research. *Psychiatr Serv* 2005; 56(6):735-42

166. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR: Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149(9):1183-8 Lóyzaga C. "Una aproximación al Trastorno obsesivo-compulsivo con síntomas psicóticos". *Psicología Iberoamericana*, 2000; 8, 1: 34-39.

167. Loewenthal KM, Cinnirella M. Beliefs about the efficacy of religious, medical and psychotherapeutic interventions for depression and schizophrenia among women from different cultural-religious groups in Great Britain. *Transcult Psychiatry*, 1999;36(4):491-504.

168. Lóyzaga C. Evaluación del Fenómeno esquizo-obsesivo en pacientes con diagnósticos de esquizofrenia y trastorno obsesivo-compulsivo. Tesis para obtener el grado de Maestra en Ciencias. UNAM. INP. Noviembre 2001.

169. Lóyzaga C, Nicolini H, Apiquián R, Fresán A. Una aproximación al fenómeno esquizo-obsesivo. *Salud Mental* 2002. 25, 3: 12-18.

170. Lóyzaga C, Nicolini H, Apiquián R, Fresán A. Fenómeno Esquizo-obsesivo en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia: prevalencia y variables sociodemográficas. *Psiquiatría y Salud Integral*. 2003, 3 (2) 48-55.

171. McCarthy B (1988). The role of relatives, In Lavender A, Holloway F eds *Community care in practice*. Wiley, Chichester

172. McDonald A, Carter C, Kerns J, Ursu S, Barch D, Holmes A, Stenger V, Cohen J: Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2005;162:475-484

173. McGlashan TH: A selective review of recent North American long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 14(4):515-42

174. McGlashan TH, Fenton WS: The positive-negative distinction in schizophrenia. Review of natural history validators. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(1):63-72

175. McGlashan TH: Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry* 1999; 46(7):899-907

176. McGorry PD: Evaluating the importance of reducing the duration of untreated psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34 Suppl:S145-977.

177. McGrath J, Saha I S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine* 2004, 2:13

178. McNulty S, Duncan L, Semple M, Jackson G, Pelosi A: Care needs of elderly people with schizophrenia. Assessment of an epidemiologically defined cohort in Scotland. *British Journal of Psychiatry* 2003;182:241-247

179. Malaspina D, Harlap S, fennig S, Herman D, Nahon D, Feldman D, Susser E: Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(4):361-367

180. MALM U. Group therapy. En *Handbook of Schizophrenia*, Vol 4 Psychosocial treatment of schizophrenia, Elsevier Science Publishers. Amsterdam; 191-211, 1990.

181. Mandel MR; Welch CA; Mieske M, et al: Prediction of response to ECT in tricyclic-intolerant of tricyclic-resistant depressed patients. *Mc Lean Hosp Journal* 1977; 2:203-209.

182. Marder SR, Meibach RC (1994) Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatric* 151,825-35.

183. MARDER SR. Integrating pharmacological and psychosocial treatments for schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 407: 87-90, 2000.

184. Martinot JL P-MP, Huret JD & Mazoyer B. 1990. Striatal D2 dopaminergic receptors assessed with Positron Emission Tomography and (76 Br

bromospiperone in untreated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*;147:44-50

185. Martinot JL, Paillere-Martinot ML, Poirier MF, Dao-Castellana MH, Loc'h C, Maziere B (1996). In vivo characteristics of dopamine D2 receptor occupancy by amisulpride in schizophrenia. *Psychopharmacology* 124, 154-158

186. Martins C de Lemos A.I; Bebbington PB; A Portuguese/Brazilian study of Expressed Emotion, Soc. *Psychiatr Epidemiol* 27:22-27; 1992.

187. Mathalon D, Sullivan E, Lim K, Pfefferbaum A: Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: A longitudinal magnetic resonante imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(2):148-157

188. Meats P (1997) Quetiapine: an effective and well-tolerated atypical antipsychotic. *International Journal of Psychiatric in Clinical Practice* 1:231-239.

189. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonnett D.1988. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*, 5; 189-92.

190. Meltzer HY (1989). Duration of a clozapine trial on neuroleptic-resistant schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 46, 672.

191. Meltzer JY, Cola P, Way L, Thompson PA, Bastani B, Davies MA, Snitz (1993). Cost-effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *American Journal of psychiatry* 150, 1630-1638.

192. Meltzer HY: Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options. *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4(4):279-83

193. Meynert T. Amentia, die VerwirrtheK. *Jahrbuch der Psychiatrie (Vienna)*, 1889 ;9:1-112.

194. Miles P, Ho B-C, Arndt S, Andreasen N: Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2005;162:495-506

195. Miller CH, Mohr F, Umbricht D, Woerner M, Fleischhacker WW, Lieberman JA (1998). The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone and conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 59, 69-75.
196. Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, Hoffman R, Davidson L: Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q* 1999; 70(4):273-87
197. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Ventura J, McFarlane W, Perkins DO, Pearlson GD, Woods SW: Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 2003; 29(4):703-15
198. MOJTABI R, NICHOLSON R, CARPENTER B. Role of psychosocial treatments in the management of schizophrenia: A meta-analytic review of controlled outcome studies. *Schizophrenia Bull*, 24: 569-87, 1998.
199. Molina Fray Alonso. Vocabulario en lengua castellana y mexicana y mexicana castellana. Edición Facsímil. México, Ed. Porrúa, 1970.
200. Möller HJ (1995). The negative component in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 388 (Suppl 91), 11-14.
201. Morel BA. *Traité des maladies mentales*. Masson: Paris. 1860.
202. Murphy HBM, Raman AC. The chronicity of schizophrenia in indigenous tropical people. *British Journal of Psychiatry*, 1971;118:489-497.
203. Murphy HBM. *Comparative Psychiatry: The International and Intercultural Distribution of Mental Illness*. Berlin: Springer, 1982
204. Murray RM, Lewis SW. 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J*. 295; 681.
205. Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. 1992. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 18(2):319-32.
206. Ndeti DM, Vadhver A. Frequency and clinical significance of delusions across cultures. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1984;70:73-76.
207. Neimeyer RA, Mahoney MJ. *Constructivism in Psychotherapy*. American Psychological Press, Washington, DC. 1995.
208. Nestler EJ. 1997. An emerging pathophysiology. *Nature*;358:578-579.
209. Niznikiewicz M, Sentón M, Voglmaier M, Nestor P, Dickey Ch, Frumin M, Seidman L, Allen Ch, McCarley R: Semantic dysfunction in women with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1767-1774
210. Nobler, MS; Sackeim, HA; Solomou, M; Luber, B; Devanand, DP; Prudic, J. EEG manifestations during ECT: Effects of electrode placement and stimulus intensity. *Biol. Psychiatry* 1993; 34:321-330.
211. Nordström AL FL, Eriksson L & Halldin C. 1995. No elevated D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients revealed by Positron Emission Tomography and (11C) N-methylspiperone. *Psychiat. Res. Neuroimag.*;61:67-83.
212. Norstrom AL, Farde L, Nyberg S et al (1995). D1, D2 and 5HT2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: A PET study schizophrenic patients. *Am J Psychiatr* 152, 1444-1449.
213. Nordstrom A-L, Nyberg S, Olsson H, Farde L (1998). Positron emission tomography finding of a high striatal D2 occupancy in olanzapine-treated patients. *Arch Gen Psychiatry* 55, 283-84.
214. Nuechterlein KH, Robbins TW, Einat H: Distinguishing separable domains of cognition in human and animal studies: what separations are optimal for targeting interventions? A summary of recommendations from breakout group 2 at the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophr Bull* 2005; 31(4):870-4
215. Oka M, Otsuka K, Yokohama N, Mint J, Hocino K, Niwa, S, Liberman P: An evaluation of a Irbid occupational therapy and supported employment program in Japan for persons with schizophrenia. *American Journal of Occupational Therapy* 2004;58:466-475
216. O'Leary DS, Flaum M, Kesler ML, Flashman LA, Arndt S, Andreasen NC: Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12(1):4-15
217. Olin SC, Mednick SA: Risk factors of psychosis: identifying vulnerable populations premorbidly. *Schizophr Bull* 1996; 22(2):223-40
218. OMS; Informe sobre la salud en el mundo 2001, Salud mental: nuevos conocimientos nuevas esperanzas. Ginebra Suiza.
219. OMS: CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripción clínica y pautas para el diagnóstico. OMS, España; 1992.
220. Oosthuizen P, Emsley RA, Keyter N, Niehaus DJ, Koen L: Duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. Perspective from a developing country. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111(3):214-9
221. Opler M. *Culture and Mental Health*. New York: Macmillan, 1959.
222. Ortega-Soto, H.A. (1985) El síndrome extrapiramidal con el uso de psicofármacos. *Psiquiatría (Méx)*, 1, 141-150
223. Ortega-Soto, H.A. (1986) Niveles séricos de Neurolepticos. *Salud Mental*. 9,30-42 .
224. Ortega-Soto, H.A. (1986) Mecanismos de acción de los Neurolepticos. *Psiquiatría (Méx)*, 2, 150-160.
225. Ortega-Soto, H.A., Paéz A. F., Fernández, S.A. y cols. (1991) El efecto terapéutico de las dosis umbrales de haloperidol: Resultados preliminares. *Anales del Instituto Mexicano de Psiquiatría*, 4, 20-34.
226. Ortega-Soto, H.A., Jasso, A, Ceceña G., Hernández C.A., (1991) La validez y reproducibilidad de dos escalas para evaluar síntomas extrapiramidales inducidos por neurolepticos. *Salud Mental*. 14(3)1-5.
227. Ortega-Soto, H.A. (1993) Clozapina. Estado actual del conocimiento. *Salud Mental* , 16, 1-2
228. Ortega-Soto H, Gracia S, Imaz B, Pacheco J, Brunner E, Apiquian R, De la Torre M: Validez y Reproducibilidad de una escala para evaluar la depresión en pacientes esquizofrénicos. *Salud Mental* 1994; 17(3):7-14
229. Ortega-Soto, H.A. (1998) Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. *Psicología Iberoamericana*, 6, 4-17.
230. Ortega-Soto, H.A., Valencia C. M. editores, (2001). *Esquizofrenia*. Estado actual y perspectivas. Publicaciones del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. 358- 377.
231. Ortega-Soto, H.A. , Rodríguez V., M.S. Diagnóstico y Clasificación en: Ortega-Soto, H.A., Valencia C. M. editores, (2001). *Esquizofrenia*. Estado actual y perspectivas. Publicaciones del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. 33-60.
232. ORTEGA H, VALENCIA M. El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. En: *Esquizofrenia: Estado actual y perspectivas*, de Ortega H y Valencia M, Edit. Colección de libros del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México, D.F.; 349-398, 2001.
233. Otani K, Kondo T, Kaneko S, et al (1992). Steady-state serum kinetics of zotepine. *Human Psychopharmacol* 7, 331-6.
234. Pallanti S, Quercioli L, Hollander E: Social anxiety in outpatients with schizophrenia: a relevant cause of disability. *Am J Psychiatry* 2004;161:53-58
235. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM: The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(3):247-53
236. Paul, SM; Extein I; Calil HM et al: Use of ECT with treatment resistant depressed patients at the National Institute of Mental Health. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 486-489.
237. Paz CR, Amarilla AC. Las psicosis cicloides: una propuesta terapéutica. *Psicomundo*. Consultado el: 24-12-05, en: <http://www.herrerros.com.ar/melanco/paz.htm>

238. PENN DL, MUESER KT. Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153: 607-17, 1996.
239. Peralta V, Cuesta MJ, Martínez-Larrea A, Serrano JF: Differentiating primary from secondary negative symptoms in schizophrenia: a study of neuroleptic-naive patients before and after treatment. *Am J Psychiatry* 2000; 157(9):1461-6
240. Pérez-Rincón H. Le Mexique. Pp. 563-572. En: Postel & Quétel. *Histoire de la Psychiatrie*. 1994. pp. 647.
241. Perrault GH, Depoortere R, Morel E, Sanger OJ, Scatton B (1997). Psychopharmacological profile amisulpride: An antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopaminergic receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J. Pharmacol Exp Therap* 280, 73-82.
242. Pickar D, Owen RR, Litman RE, Konicki E, Gutierrez R, Rapoport MH (1992). Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 49, 345, 353.
243. Platt S, Weyman A, Hirsh S, Hewett S.: The Social Behaviour Assessment Schedule (Sbas): Rationale Contents, Soring And Reliability Of A New Interview Schedule. *Social Psychiatry* 15, 43-55. 1980
244. Portwich P, Barocka A: [The concept of negative and positive symptoms in a historical perspective]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999; 67(10):448-55 Pycok CJ KR, Carter CJ. 1980. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature*;286:74-77
245. Potkin SG, Alphas L, Hsu C, Krishnan KR, Anand R, Young FK, Meltzer H, Green A: Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial. *Biol Psychiatry* 2003; 54(4):444-52
246. Poyurovsky M, Isakov V, Hromnikov S. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients: an add-on open study. *International Clinical Psychopharmacology*. 1999; 14,2: 95-100.
247. Poyurovsky M, Fuchs C, Weizman A. Obsessive-Compulsive disorder in patients with first episode schizophrenia. *American Journal Psychiatry*. 1999; 156: 1998-2000.
248. Poyurovsky M, Weizman A, Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia. *Clinical Characteristics and treatment*. *CNS Drugs*. 2004; 18 14: 989-1010.
249. Prudic J; Devanand, DP; Sackeim, HA; Decina, P; Kerr, B. Relative response of endogenous and non-endogenous symptoms to electroconvulsive therapy. *J. Affective Disord*. 1989; 16:59-64.
250. QUIROGA H. La rehabilitación del paciente mental crónico hospitalizado. I Reunión sobre Investigación y Enseñanza. Instituto Mexicano de Psiquiatría, 203-215, 1982.
251. QUIROGA H, RODRÍGUEZ M, CARDENAS G, VITE A, MATA A, MOLINA J, AYALA H. Programas de tratamiento psicossocial para la rehabilitación del paciente mental crónico hospitalizado en México: Descripción, resultados y perspectivas. *Revista mexicana de Psicología*, 3 (1): 44-58, 1986
252. Raguram R, Raghu T, Vounatsou P, Weiss M: Schizophrenia and the cultural epidemiology of stigma in Bangalore, India. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:734-744
253. Rascón D.; Díaz M LR., López J JL; "Consecuencias familiares por el cuidado del paciente esquizofrénico" En: Familia: una construcción social. Compilador Raúl Jiménez Guillén Universidad Autónoma de Tlaxcala, Depto de Educación Especializada, Centro Universitario de Estudios para la Familia, p 413-429. Noviembre, 1998. a
254. Rascón G. D; Díaz M. L Rosa; Valencia M. "Relación entre la emoción expresada y la opinión afectiva de familiares y pacientes esquizofrénicos" *Rev Psicología Iberoamericana -Nueva Epoca-* vol. 6 , N°4, 56-65, Dic de 1998.b
255. Rascón G. ML; "Estudio de familias de pacientes con esquizofrenia" tesis de doctorado en psicología por investigación; Facultad de Psicología. Universidad Nacional Autónoma de México, Abril-2001.a
256. Rascón D.y Valencia M. "Los Factores Familiares en la Esquizofrenia" en el libro: Esquizofrenia estado actual y perspectivas. Colección del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente". Cap. VIII, p 301-348, 2001.b
257. Rascón-Gasca ML, Díaz-Martínez RL, Ramos-Lira L. La violencia doméstica en familiares de pacientes con esquizofrenia. *Gac Méd Méx* 2003, 139 (4): 371-76
258. Readler TJ, Knable MB, Lafargue T et al (1999). In voto determination of strial dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with olanzapine. *Psychiatr Res* 90, 81-90.
259. Reed R, Harrow M, Herbecer E, Martin E: Executive function in schizophrenia: is it linked to psychosis and poor life function?. *J Nerv Ment Dis* 2002;190 (11):725-732
260. Remington G, Chong SA, Kapur S: Distinguishing change in primary and secondary negative symptoms. *Am J Psychiatry* 1999; 156(6):974-5
261. Remington GS, Kapur S (1999). D2 and 5HT2 receptor effects on antipsychotics: Bridging basic and clinical findings using PET. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 10), 15-19.
262. Ritsner M: The attribution of somatization in schizophrenia patients: a naturalistic follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(11):1370-8
263. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA: Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(3):241-7
264. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Bilder R, Goldman R, Lieberman JA: Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156(4):544-9
265. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA: Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2002; 57(2-3):209-19
266. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM: Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161(3):473-9
267. Rodríguez V. M.S., Brunner R., Ortega-Soto, H.A. (1996) La percepción de los síntomas extrapiramidales por el paciente y sus familiares. Tesis de especialidad. Departamento de Psicología y Salud Mental, Facultad de medicina, UNAM – IMP. 4-24.
268. Rosen R. The clinical significance of obsessions in schizophrenia. *Journal of Mental Science*. 1957; 103: 778-785
269. Rossi A, Bustini M, Prosperini P, Marinangeli M, Splendiani A, Daneluzzo E, Stratta P: Neuromorphological abnormalities in schizophrenic patients with good and poor outcome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000;101(2):161-166
270. Rössler W, Salize HJ, Cucchiari G, Reinhard I, Kerning C: Does the place of treatment influence the quality of life of schizophrenics?. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1999;100(2):142-148
271. Rosenthal D. 1970. Genetic theory and abnormal behavior. New York: McGraw Hill.
272. Roth R, Flashman L, Saykin A, McAllister Th, Vidaver R: Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits. *Am J Psychiatry* 2004;161:157-159
273. Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS, et al (1992). Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 268, 1403-10.
274. Rousseau C. Playing around with a story. *Transcult Psychiatry*, 1999;36(4):447-450.
275. Royal College of Psychiatrists: ECT Report. 2nd. Edition. London. Elsevier LTD. 1995.
276. RYAN P: Un programa experimental psicossocial para pacientes agudos hospitalizados. I Reunión sobre Investigación y Enseñanza. Instituto Mexicano de Psiquiatría, 196-202, 1982.
277. RYAN P, VALENCIA M, OTERO BR, NÚÑEZ M, GONZÁLEZ N, RASCÓN ML. Alternativas al hospitalismo. *Rev Salud Mental*, 5: 8-15, 1982.
278. Sackeim, HA; Central issues regarding the mechanisms of action of electroconvulsive therapy: Directions for future research. *Psychopharmacol. Bull*. 1994; 30 (3): 281-308.

279. Sackeim, HA; Prudic, J; Devanand, DP; Decina, P; Kerr, B; Malitz, S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1990; 10:96-104.
280. Sainfort F, Becker M, Diamond R: Judgments of quality of life of individuals with severe mental disorders: patients self-report versus provider perspectives. *Am J Psychiatry* 1996;153(4):497-502
281. Sajatovic, M; Meltzer, HY. The effect of short-term electroconvulsive treatment plus neuroleptics in treatment resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. *Convulsive Ther.* 1993; 9:167-175.
282. SANCHEZ, MA, MARES ML. Modelo de intervención multifamiliar y unifamiliar con pacientes esquizofrénicos. *Psicología Iberoamericana*, 6, 34-39, 1998.
283. Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, Day R. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. *Psychological Medicine*, 1986;16:909-928.
284. Sawa A, Snyder SH. 2002. Schizophrenia. *Diverse Approaches to a Complex Disease.* Science;296: 692-695.
285. Scharfetter C: [Dissociation and schizophrenia. Schizophrenias--a dissociative nosopoeitic construct?]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998; 66(11):520-3
286. Schooler E, Caudill W. Symptomatology in Japanese and American schizophrenics. *Ethnology*, 3:172-178, 1964.
287. Seeman P, Chau-Wong M, Wong K. 1976. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*;261:717-719
288. Sheitman BB, Lieberman JA (1998). The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *Jour of Psychiatr Research* 32, 143-50.
289. Shern D, Tsemberis S, Anthony W, novell A, Richmond L, Felton Ch, Winarski J, Cohen M: Serving street-dwelling individuals with psychiatric disabilities: outcomes of a psychiatric rehabilitation clinical trial. *Am J Public Health* 2000;90(12):1873-1878
290. Small, JG; Klapper, MH; Kellams, JJ; Miller, MJ; Milstein, V; Sharpley, PH; Small, IF. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988;45:727-732.
291. Small, JG. Efficacy of electroconvulsive therapy in schizophrenia, mania and other disorders. *I Schizophrenia. Convulsive Ther.* 1985; 1:263-270.
292. Siever L, Davis K: The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectivas from the spectrum. *Am J Psychiatry*;161:398-413
293. Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur R: Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:1809-1816
294. Sipsos A, Rasmussen F, Harrison G, Tynelius P, Lewis G, Leon DA, Gunnell D. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ* 2004; 329; 1070-75
295. Siris SG, Addington D, Azorin JM, Fallowell IR, Gerlach J, Hirsch SR: Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophrenia Research* 2001; 47(2-3):185-197
296. Skarsfeldt T (1995). Differential effects of repeated administration of novel antipsychotic drugs on the activity of midbrain dopamine neurons in the rat. *Eur J Pharmacol* 281, 289-94.
297. Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, Burke J, Murphy B, Duke F, Shinkwin R, Webb BT, Zhang J, Walsh D, et al. 1995. A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22: evidence for genetic heterogeneity. *Nat Genet* 11(3):287-93.
298. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, Gorman J. 1996. Schizophrenia after prenatal famine. *Arch Gen Psychiatry*, 53; 25-31.
299. Szmukler G; Burgers P; Y Cols). Caring for relatives with serious mental illness: The Experiences of caregiving inventory. *Soc-Psychiatry-Psychiatr-Epidemiol.* Jun; 31(3-4): 137-48. 1996
300. Tarrier, N., Haddock, G., Barrowclough, C. (1998). Training and dissemination: Research to practice in innovative psychosocial treatments for schizophrenia. Cap. 12. En Wykes, T., Tarrier, N., Lewis, S. (eds.): Outcome and innovation in psychological treatment of schizophrenia. John Wiley & Sons.
301. Thomas H, Dalman C, David A, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Obstetric complications and risk of schizophrenia. Effect of gender, age at diagnosis and maternal history of psychosis. *Br J Psychiatry* 2001, 179: 409-14.
302. Torrey EF, Torrey BB, Burton-Bradley BG. The epidemiology of schizophrenia in Papua New Guinea. *American Journal of Psychiatry*, 1974;131:576-578.
303. Tsuang M, Stone W, Faraone S: Genes, environment and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2001;178 suppl 40:18-24
304. Tsuang J, Fong TW: Treatment of patients with schizophrenia and substance abuse disorders. *Curr Pharm Des* 2004; 10(18):2249-61
305. Twamley E, Jaste D, Lehman A: 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
306. Uribe CA. El ritual y la "locura": Psiquiatría y cultura en Colombia. *Rev Col Psiquiatría*, 1998;27(1):40.
307. Uribe CA. La controversia por la cultura en el DSM-IV. *Rev Col Psiquiatría*, 2000;29(4):345-365.
308. Uzun O, Cansever A, Basoglu C, Ozsahin A: Smoking and substance abuse in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up study in Turkey. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70(2):187-92
309. VALENCIA M, OTERO BR, RASCON ML. Un modelo de intervención clínica en un hospital mental. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina*, 32:41-51, 1986.
310. VALENCIA M. El hospital mental como instrumento terapéutico: El rol del psicólogo en la práctica clínica institucional. *Revista Mexicana de Psicología*, 8: 99-107, 1991.
311. VALENCIA M. El manejo comunitario de la esquizofrenia. En *Esquizofrenia: Estado actual y perspectivas*, de Ortega H, Valencia M, Edit, Colección de libros del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México, D.F.; 547-607, 2001.
312. VALENCIA M, ORTEGA H. El tratamiento psicosocial en los pacientes con esquizofrenia. En: *Esquizofrenia: Estado Actual y Perspectivas*, de Ortega H y Valencia M. Edit. Colección de libros del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México, D.F. 399-454, 2001.
313. VALENCIA M. Formulación de principios de tratamiento y rehabilitación del paciente psicótico. *Rev Mexicana de Psicología*, 3: 37-43, 1986.
314. VALENCIA M. Funcionamiento psicosocial en pacientes con esquizofrenia: treinta meses de seguimiento comunitario. *Rev Salud Mental*, 20: 28-37, 1997.
315. VALENCIA M. Manejo psicosocial del paciente esquizofrénico. *Rev. Psiquiatría*, 12:72-86, 1996.
316. VALENCIA M, OTERO BR, RASCÓN ML. Un modelo de intervención clínica en un hospital mental. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina*, 32: 41-51, 1986.
317. VALENCIA M. Programa de intervención psicosocial para pacientes esquizofrénicos crónicos. *Rev. Salud Mental*, 22: 128-137, 1999
318. VALENCIA M, ROJAS E, GONZÁLEZ C, RAMOS L, VILLATORO, J. Evaluación del funcionamiento psicosocial en pacientes de un centro de salud. *Rev Salud Pública de México*, 31: 674-87, 1989.
319. VALENCIA M. Tratamiento psicosocial en pacientes esquizofrénicos del Instituto Mexicano de Psiquiatría. *Salud Mental*, 2: 31-40, 1999.
320. VALENCIA M. Un programa de tratamiento psicosocial para pacientes psicóticos agudos. *Rev Psiquiatría*, 12: 72-86, 1988
321. VALENCIA M, RASCON ML. Abordaje psicoterapéutico de la esquizofrenia en pacientes agudos y crónicos. *Revista Iberoamericana de Psicología*, 8 (4):18-33, 1998.

322. VALENCIA M, ORTEGA H, RASCON ML, GOMEZ L. Evaluación de la combinación de los tratamientos psicossocial y farmacológico en pacientes con esquizofrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 30 (6):358-369, 2002.
323. VALENCIA M, LARA MC, RASCON ML, ORTEGA H. La importancia de los tratamientos farmacológico y psicossocial de los pacientes con esquizofrenia. *Revista Latinoamericana de Psiquiatría*, 2 (1):6-21, 2002.
324. Valencia M, Ortega-Soto H, Rodríguez M, Gómez L: Estudio comparativo de consideraciones clínicas y psicoterapéuticas en el tratamiento biopsicosocial de la esquizofrenia. Primera parte. *Salud Mental* 2004;27 (3):47-53
325. Valencia M, Ortega-Soto H, Rodríguez M, Gómez L: Estudio comparativo respecto a consideraciones clínicas y psicoterapéuticas en el tratamiento biopsicosocial de la esquizofrenia. segunda parte. *Salud Mental* 2004;27 (4):35-43
326. Valencia M., Rascón Ml. Otero R., Ryan P: (1987) Descripción de la conducta de pacientes Psiquiátricos hospitalizados. *Salud mental*, 10: 81-89.
327. Valencia M, Rascón, M.L y Quiroga H. "Aportaciones de la investigación respecto al tratamiento psicossocial y familiar de pacientes con esquizofrenia". *Rev. Salud mental* 26 (5): Octubre 1-18, 2003
328. Van der Stelt O, Frye J, LiebermanJ, Belger A: Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:237-248
329. Varma VK. Transcultural perspective on schizophrenia: Epidemiology, manifestations and outcome. *Transcultural Psychiatry Section. World Psychiatric Association*. 2000;18(1). Consultado el: 24-12-05, en: http://www.mentalhealth.com/newslet/tp0001.html#Head_9
330. Vaughn CE, Snyder KS, Jones S, Freeman WB, Faloon IR, (1984). Family Factors In Schizophrenic Relapse: Replication In California Of British Research In E.E., *Arch Gen Psychiatry*, Vol. 41, N° 11, 1169-1177
331. Vella D. Comorbidity in Psychiatry. *Psychopathology*. 2000. 11;1: 46-52
332. Viesca-Treviño C. Usos de las plantas medicinales mexicanas. *Arqueología mexicana*, 1999;7(39):30-35.
333. Villaseñor BSJ. L'elaboration du concept de bouffée delirante. *Mémoire E.H.E.S.S. Paris*, 1992. pág. 95.
334. Villaseñor-Bayardo SJ. El concepto de la "bouffée delirante" dentro de las clasificaciones de las enfermedades mentales. *Rev Residente de Psiquiatría*, 1993;4(1):26-30. Villaseñor-Bayardo, SJ. La etnopsiquiatría. Nociones generales sobre su origen y desarrollo. *Salud Mental*, 1994;17(2):16-20.
335. Villaseñor-Bayardo SJ, Díaz-Martínez A. Observaciones etnopsiquiátricas Nahuas. *Psiquiatría*, 1995;11(1):1-5.
336. Villaseñor-Bayardo SJ. De la variabilidad nosológica: el caso de los Nahuas de Guerrero en México. *Inv Salud*, 1999;1(2):87-93.
337. Villaseñor Bayardo SJ, Baena Zúñiga A, Virgen Montelongo R, Aceves Pulido MP, Moreno M, González IP. La participación de la familia del paciente en la hospitalización psiquiátrica de "Puertas Abiertas". Un modelo de atención etnopsiquiátrica. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 2003;66(3):185-194.
338. Volkow ND, Fowler JS: Neuropsychiatric disorders: investigation of schizophrenia and substance abuse. *Semin Nucl Med* 1992; 22(4):254-67
339. Volpe JJ. 2001. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 7(1):56-64.
340. von Knorring L, Lindstrom E: Principal components and further possibilities with the PANSS. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1995; 388:5-10
341. Wahlbeck K, Osmond C, Forsén T, Barrer D, Ericsson J: Associations between childhood living circumstances and schizophrenia: a population-based cohort study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2001;104(5):356-360
342. Walker E, Kestler L, Bollini A, Hochman K: Schizophrenia: etiology and course. *Annu Rev Psicol*. 2004;55:401-430
343. Weinberger DR. 1995. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet*: 348; 552-57.
344. Weiner, RD y Coffey, CE. Indications for use of electroconvulsive therapy. En: Frances, AJ, y Hales, RE, eds. *Review of Psychiatry*, Volume 7. Washington, D.C: American Psychiatric Press, Inc., 1988; pp. 458-481.
345. Weiner, RD; Coffey, CE, Krystal, AD. The monitoring and management of electrically induced seizures. *Psychiatr. Clin. North Am*. 1991; 14:845-869.
346. Weiner, RD; Rogers, HJ; Davidson, JR; Khan, EM. Effects of electroconvulsive therapy upon brain electrical activity. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 1986; 462:270-281.
347. Weiner, RD. The role of stimulus waveform in therapeutic and adverse effects of ECT. *Psychopharmacol. Bull*. 1982; 18:71-72.
348. Weiss F, Danzl C, Hummer K, Kemmler G, Lindner C, Reinstadler K, Fleischhacker WW (1998). Weight gain induced by olanzapine. *Schizophren Res* 29, 179. Weinberger DR. 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 44; 660-667.
349. Werner A: Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154(11):1635-6
350. WHO heads of Centres Collaborating in WHO Co-Ordinated Studies on Biological Aspects of Mental Illness (1990). Prophylactic Use of Anticholinergics In Patients on Long-Term Neuroleptic Treatment. *British Journal Of Psychiatry*, 156, 412.
351. WHO. The World Health Report. Life in the 21st Century: A vision for all. Geneva: WHO, 1998.
352. Wiersma D, Wanderling J, Dragomirecka E, Ganev K, Harrison G, Der Heiden W, Nienhuis F, Walsh D: Social disability in schizophrenia: its developmental and prediction over 15 years in incidente cohorts in six european centres. *Psychological Medicine* 2000;30(5): 1155-1167
353. Williams GV G-RP. 1995. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature*;376:572-575.
354. WING JK, BROWN GW. Institutionalism and schizophrenia. Cambridge University Press. London; 1970.
355. Wittkower ED, Rin H. Transcultural psychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 1965;13:387-394.
356. Wittkower ED. Transcultural Psychiatry. In: John G Howells (Ed.): *Modern Perspectives in World Psychiatry*, Blunner/Mazel, New York, 1971.
357. WYKES T, TARRIER N, LEWIS S. Outcome and innovation in psychological treatment of schizophrenia. Wiley & Sons. Chichester; 1998.
358. Yung AR, McGorry PD: The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry* 1996; 30(5):587-99
359. Yung AR, McGorry PD: The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996; 22(2):353-70
360. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD: Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* 2004; 67(2-3):131-42
361. Zohar J, Kaplan Z, Benjamin J. Clomipramine treatment of obsessive compulsive symptomatology in schizophrenic patients. *Journal of Clinic Psychiatry*; 54, 10: 385-388, 1993.