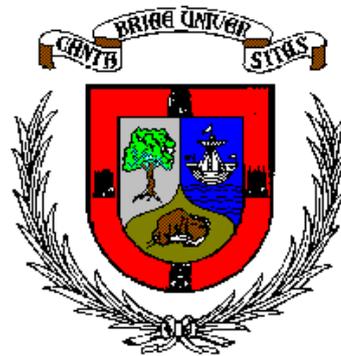


UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRIA



TESIS DOCTORAL

Estudio longitudinal a tres años de la evolución clínica en pacientes que, tras un único episodio de psicosis no afectiva, han alcanzado una recuperación completa mantenida y deciden retirar la medicación antipsicótica.

Realizada por:

Dña. Jacqueline Mayoral van Son

Dirigida por:

Prof. Benedicto Crespo Facorro

Para Bene, Sofía, Sara y Jorge

“Pon tu corazón, mente, intelecto y alma incluso en tus actos más pequeños. Ese es el secreto del éxito”. Swami Sivananda

“Si no puedes sobresalir con talento, triunfa con esfuerzo” Dave Weinbaum.

Agradecimientos

Me gustaría expresar mi agradecimiento más sincero a las siguientes personas, cuya ayuda ha sido fundamental para la realización de la presente tesis doctoral:

En primer lugar a, Benedicto Crespo-Facorro, director de esta tesis. De manera muy especial agradecerle su confianza en mí, su ejemplo de entusiasmo, tesón, afán de superación y sabiduría que han sido esenciales para la realización de esta tesis. Su apoyo y supervisión a lo largo de los 9 años desde el inicio del estudio han sido fundamentales para la conclusión de este trabajo de investigación.

A mis compañeras y amigas las Dras. María Parrilla Escobar y Teresa Moreno Calle, que iniciaron conmigo el seguimiento de los pacientes y que con su trabajo de campo han contribuido de manera inestimable a la realización de la investigación.

Al equipo humano de PAFIP al completo, por su dedicación y colaboración en este proyecto y en especial a Duly y Gema por su extraordinaria implicación en recopilar información clínica muy valiosa para el desarrollo de la investigación. Sin su ayuda no hubiera sido fácil obtenerla.

A Víctor Ortiz por su inestimable y decidida ayuda técnica en los aspectos estadísticos.

A los pacientes, agradecerles las horas de consulta extras. Su colaboración y participación activa ha hecho posible que este estudio saliera adelante.

A mi familia, Bene, Sofía, Sara y Jorge, por las horas robadas (alguno de ellos aún sin saberlo) para la elaboración de esta Tesis, por su apoyo constante y motivación en los momentos más duros.

A mis padres, por inculcarme el esfuerzo como valor fundamental en la vida.

ABREVIATURAS

AMSP:	Amisulpride
ANCOVA:	Análisis de la covarianza
ANOVA:	Análisis de la varianza
AP:	Atención Primaria
APA:	American Psychiatric Association
APS:	Antipsicótico
ARIP:	Aripiprazol
BDNF:	Brain Derived Neurotrophic Factor
BPRS:	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI-S:	Escala de impresión clínica global-gravedad de la enfermedad
CIBERSAM:	Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental
CIE:	Clasificación Internacional de las Enfermedades
CNR1:	Receptor cannabinoide 1
COMT:	Cathecol-O-Metil-Transferasa
CSM:	Centro de Salud Mental
DAS:	Escala de Evaluación de Discapacidad
DISC1:	Gen interrumpido en esquizofrenia 1
DSM:	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.
DTNBP1:	Proteína 1 de unión a la distrobrevina
DUP:	Duración de psicosis sin tratar
EES:	Escala de Señales Tempranas de Birchwood.
HAL:	Haloperidol
IDIVAL:	Instituto de Investigación Valdecilla
MATRICES:	Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
NICE:	The National Institute for Health and Care Excellence
NIMH:	National Institute of Mental Health
NRG1:	Neuregulina
OLZ:	Olanzapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAFIP:	Programa de Atención de las Fases Iniciales de Psicosis
PEP:	Primeros episodios de psicosis
QUET:	Quetiapina
RISP:	Risperidona

RM:	Resonancia Magnética
RMN:	Resonancia Magnética Nuclear
SANS:	Escala para la Valoración de los Síntomas Negativos
SAPS:	Escala para la Valoración de los Síntomas Positivos
SCID:	Escala estructurada de discapacidad de la Organización Mundial de la Salud
SNC:	Sistema nervioso central
SPSS:	Software Estadístico para las Ciencias Sociales.
ZIP:	Ziprasidona

ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción	7
2.1. La(s) Esquizofrenia(s).....	7
2.1.1. Historia	8
2.1.2. Epidemiología.....	13
2.1.3. Etiopatogenia	17
2.1.4. Clínica y diagnóstico	22
2.1.5. Curso y Pronóstico.....	31
2.1.6. Tratamiento.....	35
2.2. Primeros episodios de psicosis no afectiva.	38
2.2.1. Programa PAFIP - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	47
2.3. Estrategias de tratamiento farmacológico a largo plazo en primeros episodios.....	50
2.4. ¿Hasta cuándo mantener el tratamiento antipsicótico en pacientes con recuperación completa tras un primer episodio de psicosis?.....	52
3. Justificación e hipótesis de trabajo	65
3.1 Justificación del trabajo.....	65
3.2 Hipótesis de trabajo	66
4. Objetivos	69
4.1.- Estudiar la tasa de recaídas.....	69
4.2. Estudiar el tiempo hasta la recaída.	69
4.3.- Evaluar posibles factores predictores de recaída.	69
4.4. Investigar diferencias en funcionalidad.	69
5. Material y método.....	73
5.1 Ámbito del estudio	73
5.2 Diseño del estudio y muestra	77
5.2.1 Pacientes que discontinuaron tratamiento	80
5.2.2. Pacientes que NO discontinuaron tratamiento (grupo control)	81
5.2.3. Evaluaciones y Escalas.....	82
5.2.4. Estabilización del tratamiento previo a la inclusión.....	83
5.2.5. Definiciones de remisión clínica, remisión funcional y recaídas.....	88

5.2.6. Fase de seguimiento, protocolo	92
5.2.7 Medición de los Resultados	94
5.3 Análisis estadístico	99
6. Resultados	105
6.1. Perfil del estudio	105
6.2. Descripción de la cohorte del estudio.....	106
6.2.1. Variables Socio-demográficas	109
6.2.2. Variables Clínicas.....	112
6.2.3. Consumo de tóxicos	120
6.2.4. Variables de tratamiento.....	122
6.3. Recaídas: tasa y tiempo hasta la recaída.....	129
6.3.1. Tasa de recaídas a los 18 meses.....	130
6.3.2. Tasa de recaídas a los 36 meses.....	134
6.3.3. Tiempo hasta la recaída	139
6.3.4. Causas precipitantes de recaída.....	143
6.3.5. Aspectos clínicos, evolutivos y funcionales asociados en el grupo de pacientes que sufrieron recaída.	145
6.4. Sintomatología y funcionalidad a los tres años.....	150
6.5. Predictores de recaída en el grupo de discontinuación.....	154
7. Discusión	161
7.1. Porcentaje de pacientes que alcanzaron los criterios.....	162
7.1.1 Criterios clínicos y funcionales:	163
7.1.2. Criterios de Adherencia Terapéutica:.....	166
7.1.3. Descenso gradual de la medicación antipsicótica.....	167
7.2. Tasa de recaídas en ambos grupos	168
7.3. Tiempo hasta la recaída	172
7.4. Factores predictores de recaída.....	173
7.5. Recuperación clínica y funcional a los tres años.....	175
7.6. Limitaciones y fortalezas del estudio.	177
7.7. Líneas futuras de investigación	178
8. Conclusiones.....	181
9. Bibliografía	185
10. Anexos	3
10.1. Anexo 1 (escalas y consentimiento informado).....	3

10.2. Anexo 2 (criterios DSM-IV y CIE-10)	14
10.3. Anexo 3 (tablas).....	16
10.4. Anexo 4 (Artículo).....	24

1. RESUMEN

1. Resumen

Hoy en día todavía no existe a nivel internacional un consenso clínico acerca de cuándo suspender el tratamiento antipsicótico en aquellas personas que han sufrido un primer episodio de psicosis y que han alcanzado una recuperación funcional y clínica completa después del mismo.

Así, el objetivo de este estudio es, evaluar la tasa de recaídas durante los tres años posteriores a haber suspendido el tratamiento antipsicótico en una muestra de pacientes que tras un único episodio de psicosis del espectro de esquizofrenia se han recuperado por completo a nivel funcional y clínico, y así dar respuesta a este interrogante clínico.

Los participantes en el estudio provenían del Programa de Intervención a las Fases Iniciales de las Psicosis (PAFIP) del Hospital Marqués de Valdecilla, en Santander. Desde Julio del 2004 hasta Febrero del 2011 se incluyeron en el estudio los pacientes que habiendo tenido un único episodio de psicosis no afectiva cumplían los siguientes criterios de inclusión: 1) haber recibido tratamiento antipsicótico de forma mantenida durante un mínimo de 18 meses; 2) presentar una remisión clínica al menos durante 12 meses; 3) cumplir criterios de recuperación funcional de al menos 6 meses, y 4) estar estabilizados con la dosis mínima eficaz de antipsicótico los 3 meses previos a la inclusión.

Hemos realizado un estudio prospectivo abierto y no aleatorizado, estableciendo dos grupos de seguimiento: 1) Un primer grupo que decidió voluntariamente suspender la medicación antipsicótica (grupo de discontinuación) y; 2) un segundo grupo de

pacientes que, cumpliendo los criterios de inclusión antes expuestos, decidieron mantener dicho tratamiento (grupo control) durante el periodo de seguimiento.

De este modo, se incluyeron 46 pacientes que quisieron retirar el tratamiento antipsicótico en el grupo de discontinuación de la medicación (grupo de discontinuación), y 22 pacientes decidieron mantener el tratamiento antipsicótico con las mínimas dosis, y por ello fueron incluidos en el grupo de mantenimiento de la medicación (grupo control). A ambos grupos se les realizó el mismo período de seguimiento de 36 meses. Las medidas de resultado primarias fueron, la tasa de recaídas a los 18 y a los 36 meses de seguimiento y el tiempo hasta la recaída.

Como resultados, la tasa de recaídas a los tres años de seguimiento fueron del 67.4% (31 de 46) en el grupo de discontinuación y del 31.8% (7 de 22) en el grupo de control (mantenimiento). El tiempo medio hasta la recaída fue de 209 (mediana=122) días y 608 (mediana=607) días, respectivamente (Log Rank=10.106; $p=0.001$). La reintroducción del tratamiento antipsicótico tras la recaída se asoció con una remisión clínica y con la ausencia de nuevas recaídas posteriores.

Cuando tomamos en consideración el conjunto de los pacientes que recayeron, independientemente del grupo asignado (N=38), y fueron comparados con los que no recayeron a los tres años (N=30), se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones totales de las escalas SANS, CGI y DAS (todas las $p<0.05$), siendo dichos resultados mejores en el grupo que no presentó recaídas a los tres años del seguimiento.

En conclusión, la discontinuación del tratamiento antipsicótico, en pacientes con una recuperación completa tras un único episodio de psicosis no afectiva se asoció con un aumento significativo del número de recaídas de la enfermedad durante los tres años de seguimiento. Globalmente, los individuos que recayeron mostraron al finalizar el

seguimiento (tres años) un peor estado funcional y mayor gravedad en los síntomas al compararlos con pacientes que no sufrieron ninguna recaída durante ese periodo.

2. INTRODUCCIÓN

2. Introducción

2.1. La(s) Esquizofrenia(s)

El término Esquizofrenia fue descrito por primera vez Eugen Bleuler y ya entonces, lo definía como “*el grupo de las esquizofrenias*” para describir una enfermedad muy heterogénea en cuanto a sus características clínicas y su evolución.

Hoy en día, la Esquizofrenia (o “*esquizofrenias*”) es considerada un síndrome clínico más que una enfermedad, que muestra una gran variabilidad en su clínica, con una psicopatología que afecta a la cognición, emoción, percepción y al comportamiento con una presentación, respuesta a tratamiento y evolución clínica muy distinta de unos pacientes a otros.

Debido a la temprana edad de inicio, en general debuta en los adultos jóvenes, puede llegar a ser una enfermedad devastadora por las consecuencias personales, familiares y sociales, por el estigma que se asocia a ella y por los altos costes a nivel socio-sanitarios que conlleva una enfermedad que comienza en edad tan temprana y que puede llegar a impedir a la persona desarrollarse plenamente.

La enfermedad suele ser crónica, pero, actualmente, las mejoras en la intervención, sobre todo la intervención y detección temprana y los nuevos tratamientos han ayudado a alcanzar unos resultados más esperanzadores, siendo en muchos pacientes una enfermedad más benigna de lo que siempre se ha considerado.

2.1.1. Historia

Jonh Haslam (1764-1844) y, de forma independiente, Philippe Pinel (1745-1826), ambos a comienzos del siglo XIX, fueron los primeros que describieron casos de pacientes que padecían la enfermedad que actualmente se reconoce, según los criterios de la nosología psiquiátrica, como esquizofrenia.

Sin embargo, existen datos que indican que la esquizofrenia ha existido desde siempre y en todas las sociedades (Jeste et al. 1985; Palha and Esteves 1997). Estos autores han descrito la presencia de la enfermedad, que hoy se conoce como esquizofrenia, en la antigüedad en Mesopotamia, Egipto, Grecia, India y China, al menos en el siglo I d.C.

Galeno, ya en el siglo IId.C, sostenía que los trastornos mentales se originaban en el cerebro, una idea que entendía la enfermedad desde un punto de vista muy actual.

En la Edad Media se crearon asilos para acoger a las personas que sufrían enfermedades mentales graves.

En el siglo XVIII se comienza a hablar de tratar a las personas con enfermedad mental con “humanidad y moralidad”, un hito para la psiquiatría. Esta filosofía terapéutica supuso un intento de poner fin al trato negligente y punitivo que existía hasta esos momentos en los asilos de los denominados “alienados” que se extendían por toda Europa. William Tuke en Inglaterra y Philip Pinel en Francia lideraron este movimiento, y se esforzaron para que los pacientes psiquiátricos pudieran recibir un tratamiento, en la medida en que se pudiera, en su entorno social. Estos principios han vuelto a aparecer en nuestra sociedad: actualmente la sociedad se esfuerza por dar a los enfermos mentales el máximo de autonomía y dignidad, y la psiquiatría sigue

trabajando para conseguir que el conocimiento y la terapéutica de los trastornos mentales tenga una sólida base científica.

Más tarde, en el año 1852, Morel crea el término de “*dementia praecox*” para definir una enfermedad que incidía en sujetos jóvenes y evolucionaba hacia un deterioro progresivo. Posteriormente, el estudio de la esquizofrenia se desplazó desde Francia a Alemania, surgiendo figuras clave de la psicopatología.

Wilhelm Griesinger (1817-1868) integró las enfermedades mentales en las enfermedades médicas, propuso explícitamente que las enfermedades mentales se consideraran enfermedades del cerebro, e indicó que una patología difusa de este órgano podía formar una base unitaria que permitiría explicar los trastornos psicóticos.

Kahlbaum, al que algunos le consideran padre de la psicopatología descriptiva, estudió el curso de los pacientes con *dementia praecox*, utilizando los mismos métodos que se utilizaban para el estudio de las enfermedades médicas. Además, clasificó los síntomas y creó distintos subtipos de la enfermedad, como la “catatonía”, cuadro que cursaba con trastornos motores y del comportamiento.

En 1871, Hecker describe la “hebefrenia”, cuadro clínico de inicio en la juventud y caracterizado por un deterioro mental y conductas regresivas.

Posteriormente, surgen tres autores que, continuando la obra de la escuela alemana de psiquiatría, han tenido una gran influencia en la descripción y comprensión de la esquizofrenia, influencia que dura hasta nuestros días.

El primero de ellos fue Emil Kraepelin (1856-1926), el cual, observando la evolución de los cuadros anteriores, los agrupó bajo el concepto de “*dementia precoz*” y a la vez estableció criterios sintomatológicos y evolutivos (deterioro) y separó el tipo de trastorno anterior de la psicosis maniaco-depresiva y de la parafrenia. Kraepelin ha tenido la mayor influencia en la concepción actual de las psicosis esquizofrénicas, como se observa en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia actuales (DSM). Kraepelin dio mucha importancia a los factores hereditarios, a las complicaciones obstétricas y a las alteraciones físicas, factores que hoy en día continúan siendo de gran importancia en el estudio de la etiopatogenia de la esquizofrenia. La conceptualización de Kraepelin sobre la enfermedad mental fue evolucionando a lo largo del tiempo, como lo demuestran las nueve ediciones de su manual de Psiquiatría. Utilizó por primera vez el término *dementia praecox* en la cuarta edición de su manual (1893), reflejando que la mejoría clínica de estos pacientes era solo transitoria, quedando siempre síntomas residuales y que la recaída era inevitable. Sin embargo, en la octava edición de su manual, señalaba que en algunos pacientes el comienzo de la enfermedad era más tardío y otro grupo de pacientes presentaban una recuperación cuasi completa (Adityanjee et al. 1999). Kraepelin identificó entre el grupo de síntomas, los que hoy denominamos síntomas negativos, considerándolos la alteración fundamental de la enfermedad. (Andreasen 1997).

E. Bleuler (1857-1939) concede menos importancia al curso evolutivo, criterio de agrupación y definición utilizado por Kraepelin, y se centra en síntomas presentes en la exploración del paciente. De esta forma, en 1911, basándose en la existencia de una disociación o desconexión de las funciones psíquicas, principalmente del pensamiento, introduce el nombre de “*grupo de las esquizofrenias*” (esquizofrenia del griego Ξίψ, escindir, y ρήν, inteligencia). Bleuler criticó el concepto de *dementia praecox*, porque

había observado que el inicio precoz y el deterioro progresivo no estaban presentes en todos los pacientes.

Bleuler consideraba que la esquizofrenia constituía un grupo heterogéneo de trastornos que tenían en común “la debilidad asociativa de los actos psíquicos”. Para Bleuler, los síntomas fundamentales de la esquizofrenia eran el autismo, la ambivalencia, la afectividad embotada y la pérdida de asociación de ideas. Otros síntomas como los delirios y alucinaciones los consideró accesorios, ya que también podían encontrarse en otros trastornos. Esta conceptualización destaca principalmente los aspectos cognitivos, como se observa en el nexo entre el término esquizofrenia (que significa mente dividida) y el trastorno del pensamiento que se manifiesta por la alteración de las asociaciones. Pero, Bleuler también, prestó atención a las emociones y a la motivación, dos aspectos que no se habían tenido en cuenta anteriormente. Aunque estos aspectos se consideraron como características nucleares de la enfermedad y se proponían como criterios diagnósticos de la misma, Bleuler nunca los consideró como patognomónicos. En cambio, los delirios y alucinaciones, los consideraba síntomas accesorios, en cuanto constituían reacciones psicológicas a los síntomas primarios. Esta dicotomía de síntomas establecida por Bleuler es similar a la que hoy se considera entre síntomas positivos y síntomas negativos. También es importante destacar que la insistencia de Bleuler en el carácter heterogéneo de la enfermedad así como su énfasis en la naturaleza cognitiva de la disfunción de las esquizofrenias, sigue desempeñando un papel fundamental en la forma de concebir y estudiar la enfermedad hoy en día.

La tercera gran figura de la psiquiatría europea, cuyas aportaciones siguen teniendo una gran influencia en nuestra concepción actual de la esquizofrenia es Kurt Schneider (1887-1967).

Schneider, en su libro de *Psicopatología Clínica* (1950) diferencia entre síntomas de primer rango, causados directamente por el proceso esquizofrénico y de segundo rango, aquellos que representan las reacciones al proceso morboso. (Ver tabla 2.1.).

Tabla 2.1. **Criterios de Kurt Schneider**

<u>Síntomas de primer rango</u>	<u>Síntomas de segundo rango</u>
Sonoridad del pensamiento	Ocurrencia delirante
Voces comentadoras de actividad	Perplejidad
Voces dialogadas	Engaños sensoriales
Intervención del pensamiento	Empobrecimiento afectivo
Divulgación del pensamiento	Distimias
Vivencias de influencia corporal	
Percepción delirante	
Sentimientos y acciones inferidos o interferidos.	

Kurt Schneider incluía en sus “síntomas de primer rango” gran parte de las manifestaciones extremas de la pérdida de sentido de la realidad, como inserción y sustracción de pensamiento, difusión del pensamiento, audición de voces en forma de diálogo, y otras experiencias delirantes y de pasividad referidas por los pacientes.

Éste fue uno de los primeros intentos de establecer unos criterios diagnósticos para la enfermedad. A Schneider se le reconoce por su enfoque diagnóstico pragmático,

haciendo hincapié en síntomas que son más fáciles de definir y evaluar que los de Bleuler.

Así, se estrecharon las posibilidades para el diagnóstico de la esquizofrenia, porque los síntomas de primer rango eran claramente patológicos, a diferencia de los de Bleuler que eran más equívocos y podían distribuirse en la población general. Estos síntomas schneiderianos fueron posteriormente incorporados en las entrevistas diagnósticas estructuradas elaboradas a partir del DSM-III (American Psychiatric Association, 1980), como los criterios de Feighner (Feighner et al. 1972) y los criterios diagnósticos para la investigación (CDI, (Endicott et al. 1978).

Hoy en día contamos con los criterios de los sistemas internacionales de clasificación de las enfermedades mentales como la CIE y el DSM que serán descritos más ampliamente en el apartado 4 de clínica y diagnóstico.

2.1.2. Epidemiología

La esquizofrenia afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo. Según diferentes estudios, la esquizofrenia tiene una incidencia que oscila entre 8 y 43 nuevos pacientes por cada 100.000 habitantes/año.

Los estudios estadísticos realizados anteriormente indicaban que el 1 % de la población mundial padecía esquizofrenia, prevalencia que parecía se mantenía estable a lo largo de la historia con escasas variaciones entre países (Jablensky et al. 1992).

Revisiones posteriores dan a entender que esta cifra no es tan exacta. En el apartado de esquizofrenia, del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos

Mentales, ya se indica que la probabilidad en los adultos de padecer la esquizofrenia oscila entre el 0,5 y 1,5%.

Sin embargo, una revisión sistemática se describe una prevalencia de vida de 0,55 %.(Goldner et al. 2002). Desde entonces, también se ha documentado una prevalencia menor de esquizofrenia en países en vías de desarrollo (Bhugra 2005).

Los inmigrantes en los países desarrollados muestran un aumento de las tasas de esquizofrenia, riesgo que se extiende a la segunda generación (Selten et al. 2007).

El análisis de un total de 1.721 estimaciones de 188 estudios que abarcan 46 países, calculó la mediana de las estimaciones de prevalencia en 4,6 por 1000 para la prevalencia puntual, definida como la prevalencia durante cualquier intervalo de menos de un mes; 3,3 para la prevalencia de período, definida como la prevalencia durante un período de 1 a 12 meses; 4,0 para la prevalencia de vida o la proporción de individuos en la población que alguna vez manifestará la enfermedad y que están vivos en un día determinado; y el 7,2 de cada 1000 individuos para el riesgo mórbido de por vida, el cual intenta incluir toda la vida de una cohorte de nacimientos, tanto del pasado como del futuro, e incluye a los fallecidos en el momento de la encuesta. Estas cifras sugieren que el estimado de 0,5-1 % para la prevalencia publicada en muchos libros de texto es una sobreestimación. El análisis sistemático de la realidad sugiere que es algo inferior, y los autores sugieren que es más preciso decir que alrededor de 7 a 8 por cada 1000 personas se verán afectadas. Más aún, algunos estudios han demostrado que la prevalencia de la esquizofrenia varía dentro de los países (Kirkbride et al. 2006) y a nivel local y de suburbios (Kirkbride et al. 2007).

La prevalencia de la esquizofrenia se incrementa al 10 % en los familiares de primer grado de sujetos con esquizofrenia, índice aún más alto en familias con varios

miembros que presentan la enfermedad. La incidencia de la esquizofrenia aumenta cuando la consanguinidad es más estrecha; cuando la similitud genética es del 50 %, la incidencia oscila entre 8 % y 14 %; pero cuando la similitud es mayor, la incidencia se eleva hasta alcanzar entre 39 % y 47 %.(Cardno et al. 1999). Hay evidencia de que la heredabilidad de la esquizofrenia está por aproximadamente el 80 %.(O'Donovan et al. 2003; Gratten et al. 2014) .

La edad media de la primera aparición de la enfermedad es a los 26 años, y es significativamente más alta en las mujeres que en los hombres

Numerosos autores han observado que la prevalencia de las personas con esquizofrenia es mayor en las ciudades que en el campo, es decir, el riesgo de padecer esquizofrenia se multiplica por dos cuando se vive en un entorno urbano(van Os 2004).

Clásicamente se ha descrito que existe una influencia de la estacionalidad del nacimiento: personas nacidas en invierno y primavera tendrían entre un 5 y un 8% más de posibilidades de desarrollar la enfermedad, esto se explicaría por un mayor riesgo de tener infecciones virales durante el embarazo, clima frío durante la concepción. Actualmente, en un meta-análisis reciente de todos los datos existentes en la literatura, los autores describen que no parece existir tal relación en la población adulta general, aunque sí puede ser un factor de riesgo para la aparición de síntomas psicóticos en niños de 12-15 años (OR=1.12, 95%CI:1.03-1.21). En todo el conjunto nuevo de datos para adultos (n=481, edad media=22.8 años) no se detectó asociación ni siquiera ajustando por edad y género. (Cordova-Palomera et al. 2015)

La esquizofrenia tiene una prevalencia discretamente más alta en hombres que en mujeres (relación 1,4:1) (Picchioni and Murray 2007). A su vez, existen evidencias de que el pronóstico es mejor en mujeres, relacionándose este dato con una tendencia a

un inicio más tardío en ese sexo y probablemente por el efecto antidopaminérgico de los estrógenos. Generalmente aparece antes en los hombres: el pico de aparición son las edades 20-28 años para los hombres y 26-32 años para las mujeres.(Castle et al. 1991). Las mujeres también suelen tener mejor respuesta a los tratamientos. La influencia del sexo también se evidencia en la evolución, que suele ser más favorable y con menor deterioro en el caso de la mujer. Aunque, en estudios recientes en primeros episodios de psicosis, no se han encontrado diferencias en cuanto a los resultados en pruebas neuropsicológicas al inicio de la enfermedad a pesar de que las mujeres presentaban un inicio más tardío de la misma y un nivel educativo más alto que los hombres (Ayesa-Arriola et al. 2014).

El inicio de la esquizofrenia antes de los 10 años de edad y después de los 55 años es excepcional. Los niños mayores de cinco años pueden desarrollar esquizofrenia, pero es muy raro que esta enfermedad se presente antes de la adolescencia,(Kumra et al. 2001) como lo es también su inicio en la tercera edad.

Un hallazgo estable y reproducible demostró una asociación entre vivir en un medio ambiente urbano y el diagnóstico de esquizofrenia, incluso después de controlar factores de sesgo estadístico tales como el uso de drogas, el grupo étnico y el tamaño del grupo social.(van Os 2004; van Os et al. 2004).

El padecer esquizofrenia confiere un riesgo de mayor mortalidad que la población general. Estudios longitudinales han encontrado un número de muertes no naturales (suicidio, homicidio, accidentes) superior al esperado tanto en hombres como en mujeres, con un índice elevado, también, para las enfermedades como enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria, metabólica...

Globalmente el riesgo de muerte es el doble que en la población general. Sin embargo, estudios recientes señalan que los pacientes con esquizofrenia presentar menor comorbilidad con algunos tipos de cáncer como el melanoma y el cáncer de próstata(Catala-Lopez et al. 2014).

La esquizofrenia, a pesar de los avances en las últimas décadas en las intervenciones farmacológicas y psicosociales, sigue siendo una de las principales causas de discapacidad en el mundo en personas jóvenes (Murray and Lopez 1997).

2.1.3. Etiopatogenia

En la etiopatogenia de este síndrome tan heterogéneo están implicados distintos factores siendo una enfermedad de un origen multifactorial y muchos aspectos todavía desconocidos. La hipótesis de la interacción gen- ambiente es la más extendida.

Claro está que la esquizofrenia tiende a manifestarse dentro de algunas familias y por ello parece existir un componente genético que confiere mayor vulnerabilidad a padecerla (Giusti-Rodriguez and Sullivan 2013; Kendler 2015).

Hay evidencia sobre la heredabilidad de la esquizofrenia,(O'Donovan et al. 2003) que ha llegado a estimarse por sobre un 80% y hasta un 87%(Cardno et al. 1999). Aun así, la investigación actual estima que el ambiente juega un considerable rol en la expresión de los genes involucrados en el trastorno. Esto es, poseer una carga genética importante no significa que la condición vaya a desarrollarse necesariamente (Owen et al. 2005). La mejor prueba de ello son las tasas de concordancia genética, es decir, la proporción de parejas de gemelos en que ambos tienen la condición, que se han estimado en alrededor de un 48% para gemelos monocigóticos y un 4% para gemelos

dicigóticos.(Onstad et al. 1991) Esto es, en el 48% de las parejas de gemelos monocigóticos los dos coinciden en el diagnóstico. Esto indica la alta heredabilidad de la esquizofrenia, pero también muestra la enorme influencia del ambiente, ya que el resto de las parejas gemelas sólo tienen a un miembro con la condición, a pesar de que los gemelos monocigóticos comparten la casi totalidad de sus genes. Los estudios aún están sujetos a interpretación (Crow 2007).

El estudio de esta heredabilidad se ve dificultado por la diversidad de síndromes que se agrupan dentro de la Esquizofrenia, pudiendo dichos genes no influir en el trastorno en sí, pero sí en determinados síndromes observados en éste. La influencia de factores de confusión (p. ej: medicación, tiempo de evolución de la enfermedad) puede dificultar también el conocimiento de esta heredabilidad, al modificar las manifestaciones de este trastorno y falsear los resultados obtenidos en los estudios. La influencia de estos factores puede disminuirse en los estudios con muestras de primeros episodios de psicosis.

Se han estudiado distintos genes que se han relacionado con la esquizofrenia, son genes implicados en procesos del neurodesarrollo, neurodegenerativos y de neurotransmisión como la Neuroregulina, BDNF o la COMT respectivamente, encontrándose alteraciones en los cromosomas 6 (disbindina), cromosoma 8 (neuroregulina) y cromosoma 22 (COMT con haplotipo Val/Val que le confiere mayor riesgo)(Crow 2007; Owen et al. 2007) (Ripke et al. 2013; Bramon et al. 2014; Juraeva et al. 2014).

A nivel neuroquímico se detectan alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica, hipótesis que fue primeramente descrita, pero posteriormente también se han ido descubriendo alteraciones en otros sistemas de neurotransmisión como el

serotoninérgico, glutamatérgico, acetilcolina...(Juraeva et al. 2014). Consecuencia de estas alteraciones aparece la sintomatología de la enfermedad y a través del conocimiento de estas alteraciones se han desarrollado los fármacos antipsicóticos que tienen como diana estos receptores y sistemas de neurotransmisión (Frank et al. 2015).

A nivel estructural se han descrito aumento en el volumen de ventrículos laterales y disminución del tamaño de la amígdala e hipocampo en pacientes en comparación con controles, además de alteraciones funcionales con hipofrontalidad (Shenton et al. 2001; Steen et al. 2006).

Los estudios en primeros episodios de psicosis, que no han recibido tratamiento previo con antipsicótico, son de gran importancia como punto de partida para evaluar la progresión de las alteraciones del cerebro y para valorar la anatomía y la función cerebral antes de que puedan influir en ellas posibles factores de confusión como la medicación o la progresión de la enfermedad. También son importantes para poder especificar mejor las áreas cerebrales en las que se observan cambios funcionales y anatómicos al inicio de la enfermedad, a fin de proporcionar nueva e importante información para los modelos de patogénesis (Crespo-Facorro et al. 2009). Se han descrito alteraciones que ya se hallan presentes desde el inicio de la enfermedad, en comparación con controles sanos, en la sustancia blanca cerebral (Perez-Iglesias et al. 2010), así como disminución en el volumen del tálamo(Crespo-Facorro et al. 2007), aumento del volumen de los ventrículos laterales...y la correlación de estas alteraciones neuroanatómicas con el funcionamiento cognitivo de los pacientes que han sufrido un primer episodio(Ayesa-Arriola et al. 2013).

El componente ambiental en la esquizofrenia tiene una gran relevancia. Los estudios con gemelos monocigóticos y dicigóticos demuestran que, la genética, por sí

misma, no es suficiente para producir la enfermedad. Así, en diversos estudios, los gemelos monocigóticos tienen entre un 46% y un 53% de posibilidades de desarrollar esquizofrenia si su gemelo la padeciera, mientras que, los gemelos dicigóticos tienen un 4% más de posibilidad, a pesar de que ambos gemelos comparten carga genética y ambiente perinatal. (Onstad et al. 1991; Crow 2007; Castellani et al. 2015; Melka et al. 2015).

Se describen como factores ambientales relacionados con la aparición de la enfermedad, los factores prenatales, perinatales y obstétricos estresantes, el estrés familiar, las pérdidas parentales, infecciones virales durante el embarazo, las alteraciones conductuales durante la primera infancia, el consumo de tóxicos y el estrés ambiental; (van Os et al. 2010) (Henquet et al. 2005), pero sobre todo la interacción gen- ambiente (Moore et al. 2007; Decoster et al. 2011) (van Os et al. 2014; Kendler et al. 2015) (Pishva et al. 2014).

Actualmente la hipótesis que mejor explica la etiología de la enfermedad es que se desarrollaría en dos fases: en la primera se encontraría con el componente genético-biológico que sería necesario, pero no suficiente para desarrollarla y el otro, ambiental, que afectaría en cuanto la aparición de la enfermedad pero sólo en la presencia del primer componente. De este modo, la vulnerabilidad genética ante la enfermedad se contemplaría como un rasgo persistente, que se inicia antes de cualquier sintomatología clínica, y que se modela según las experiencias ambientales que vaya teniendo cada persona a lo largo de su desarrollo vital.(Bergen et al. 2014)

En el meta-análisis realizado por Cannon y cols (Cannon et al. 2002) se observó que existían diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con esquizofrenia y los controles, por orden de efecto : diabetes durante el embarazo, peso al

nacimiento inferior a 2000g, realización de cesárea de urgencias, malformaciones congénitas, atonía uterina, incompatibilidad Rh, asfixia, pérdidas hemáticas durante el embarazo y pre eclampsia. Como se observa, todas estas situaciones de riesgo son muy inespecíficas y están presentes en la etiopatogenia de muchas otras enfermedades.

La hipótesis autoinmune propugna la relación de un grupo concreto de esquizofrenia con un grupo de enfermedades que tienen en común la desregulación del reconocimiento autoheteroinmune, como el asma, diabetes, la miastenia grave o la artritis reumatoide.

Dentro de la etiopatogenia aparecen las teorías psicogenéticas. Desde la década de los 1950s se han publicado múltiples estudios sobre las familias de pacientes con esquizofrenia y a partir de los trabajos de Fromm- Reichmann, en los que se acuña el término “*madre esquizofrenógena*” (agresiva, dominante, pero insegura), se inician diversas escuelas con un enfoque psicodinámico común. En realidad, se tratan más de estudios de una nueva dimensión que hay que tener en cuenta en la multiplicidad de este cuadro, más que de estudios sobre etiopatogenia. Resulta relevante conocer las conductas familiares patológicas, por la posibilidad de incrementar de forma significativa el estrés emocional, que para una persona con vulnerabilidad a la esquizofrenia puede ser difícil de soportar. Sumamente interesantes resultan las aportaciones de Brown, al sugerir que las recaídas psicóticas se dan más en pacientes en los que las familias habían expresado hostilidad y comentarios críticos los meses siguientes al ingreso y tratamiento. Waughn y Leff denominan a las familias que expresan rechazo al enfermo “*familias de alta expresividad emocional*”, hallando una clara relación entre el mayor número de recaídas y un mayor tiempo de exposición del paciente al grupo familiar (Gonzalez-Blanch et al. 2010; Cechnicki et al. 2013).

2.1.4. Clínica y diagnóstico

Es un síndrome polimorfo con distintas formas clínicas. Se describen un periodo previo, en el que aparecen síntomas y signos prodrómicos que aparecen entre 2 y 5 años antes de iniciarse la enfermedad, en el que puede existir un deterioro laboral o escolar injustificado.

El término de “esquizofrenia latente”, en uso desde hace un siglo, y el más reciente “*pródromo de la esquizofrenia*” surgieron de la reconstrucción retrospectiva del curso inicial de la enfermedad en personas con esquizofrenia. La constelación de los síntomas que constituyen el pródromo de la esquizofrenia tiende a ser muy inespecífica, especialmente en los primeros estadios. Por lo que los síntomas prodrómicos no son determinantes desde el punto de vista prospectivo. Los síntomas compatibles con un pródromo de esquizofrenia pueden ser antecedentes prolongados de dificultad de atención, antecedentes de declive cognitivo reciente, retraimiento social... El pródromo está definido por la duración en el tiempo, empezando con el inicio del declive en el nivel basal de funcionamiento y acabando en el momento en que se cumplen los criterios diagnósticos del espectro de la esquizofrenia. Este periodo de tiempo puede considerarse como un continuo, aumentando el nivel de riesgo a medida que surgen o evolucionan los síntomas durante el pródromo.

Los síntomas de la enfermedad se agrupan en tres dimensiones:

a) Sintomatología positiva

Dentro de la sintomatología que denominamos positiva se encuentran:

- Las alteraciones en el pensamiento, tanto en su curso (bloqueo, alogia, tangencialidad, disgregación) como en el contenido (ideas delirantes), así como alteración de la vivencia del yo (fenómenos de divulgación, eco, sonorización, robo, inserción y lectura del pensamiento).

La alteración más característica de la esquizofrenia es la idea delirante. Ésta se define como una creencia falsa derivada de una interpretación incorrecta de la realidad, que no está producida por una alteración de la capacidad intelectual del individuo y que tampoco se deriva de las creencias culturales del sujeto. Existen diferentes tipos de delirios: de perjuicio y persecución (suelen ser los más frecuentes), de referencia, místico o religioso, mágico, megalomaniaco o de grandeza, celotípico, control, ruina, nihilista (“Síndrome de Cotard”) e hipocondríaco (aunque estos últimos suelen ser más frecuentes en depresiones psicóticas).

La alteración de la vivencia del yo son los síntomas que Schneider describía como de primer rango. Fenómenos de divulgación (el paciente tiene la sensación que sus pensamientos son conocidos por otros sin la necesidad de ser expresados), eco o sonorización del pensamiento, robo (alguien sustrae sus pensamientos), inserción (los pensamientos no son vividos como propios, sino impuestos por terceras personas) y lectura del pensamiento.

-Las alteraciones en la percepción aparecen frecuentemente, alucinaciones o fenómenos de desrealización o despersonalización.

Las alucinaciones auditivas son las alucinaciones más frecuentes en la esquizofrenia, pueden ser verbales o no verbales. Las verbales son descritas por los pacientes en forma de voces que critican o amenazan; si ordenan determinados actos se denominan imperativas y en ocasiones el paciente puede dialogar con ellas, dando lugar

a los soliloquios. Las no verbales se refieren a ruidos inespecíficos, murmullos ininteligibles, campanas, puertas...y se denominan acoasmas.

Las alucinaciones olfativas y cenestésicas también pueden estar presentes en la esquizofrenia y suelen tener una clara relación con la temática delirante. Las alucinaciones visuales son poco frecuentes en la esquizofrenia, de forma que su presencia hace más indicado un correcto diagnóstico diferencial con psicosis de origen exógeno.

Otras alucinaciones como gustativas, cinestésicas y autoscópicas también pueden estar presentes aunque son menos frecuentes.

-Trastornos en la psicomotricidad como catatonía, estupor, flexibilidad cética, estereotipias, manierismos. En un subtipo de esquizofrenia predominarían estas alteraciones de tipo psicomotor, la *esquizofrenia catatónica*, en la que el síntoma fundamental sería el estupor, entendido como la disminución o falta de contacto con el mundo exterior, pero que no implica la falta de alteraciones del pensamiento o la sensopercepción, de forma que en ocasiones el paciente es capaz de expresar ideas delirantes y alucinaciones muy intensas y ricas en contenido, alternando con episodios de agitación psicomotriz que aparecen y desaparecen de forma brusca. Otra característica es la flexibilidad cética, en el que el enfermo mantiene una postura de forma fija y maleable, pudiéndose mantener así durante horas. Otros trastornos son la ecopraxia, las estereotipias o los manierismos, más típicos de las formas crónicas y residuales.

Existen algunas alteraciones de la psicomotricidad que están íntimamente relacionadas con el tratamiento neuroléptico, como son el temblor, la acatisia, la distonía, el parkinsonismo y la discinesia.

-Trastornos del lenguaje: paralogismos, neologismos, perseveraciones. Estos pacientes tienden a dar nuevos significados a palabras ya existentes (paralogismos) o pueden crear nuevos vocablos (neologismos); también pueden presentar una alteración grave del pensamiento que se traduzca en un lenguaje incoherente o disgregado o un empobrecimiento tal, que el discurso sea parco en palabras llegando en ocasiones al mutismo total. Otras veces se pueden realizar respuestas absurdas o extravagantes (pararrespuestas) o ideas repetitivas continuadas (perseveraciones).

b) Sintomatología negativa

Comprende síntomas como el aplanamiento afectivo, la frialdad emocional, la anhedonia, apatía, abulia y alogia, a veces difícil de diferenciar de sintomatología depresiva y con la que hay que hacer un diagnóstico diferencial. Expresan una ausencia de elementos normales del funcionamiento cerebral. Suelen ser menos llamativos que los síntomas positivos, pero igual de incapacitantes e importantes cuando nos referimos al pronóstico de la esquizofrenia. Esta sintomatología confiere un deterioro en el funcionamiento psicosocial del paciente y en general, los fármacos antipsicóticos con los que contamos en el arsenal terapéutico de la esquizofrenia, no son tan eficaces en el control y recuperación de estos síntomas que son muy deteriorantes e interfieren en gran medida en la vida del paciente y de sus familiares.

c) Sintomatología cognitiva

Los pacientes que padecen esquizofrenia presentan alteraciones cognitivas ya en el inicio de la enfermedad en comparación con controles sanos, como demuestran los estudios realizados en el Programa PAFIP de este hospital. Este deterioro es evidente en distintas áreas, existiendo limitación en la capacidad atencional, memoria, fluidez

verbal, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas(Rodriguez-Sanchez et al. 2013).

La sintomatología cognitiva ya se identifica anteriormente al desarrollo y diagnóstico de la enfermedad y se presenta también en los familiares de primer grado de los sujetos con esquizofrenia que no han desarrollado la enfermedad.

Los déficits neuropsicológicos son considerados como una expresión clara de un mal funcionamiento cerebral, incluso, se han relacionado con una disfunción metabólica de los lóbulos frontales, con los endofenotipos que precederían al desarrollo de la enfermedad o con el grado de adaptación psicosocial que presentan los pacientes.

Esta sintomatología le confiere una gravedad y un peor pronóstico a medio-largo plazo y donde los fármacos todavía no han podido actuar mejorándola, incluso, los fármacos más antiguos, empeoraban estos síntomas, confiriendo una peor evolución y un mayor deterioro funcional.

Sobre la base de los hallazgos en otros trastornos neuropsiquiátricos, estudios recientes han examinado la relación existente entre el desempeño neuropsicológico y el estado funcional. Los meta-análisis que han revisado estos estudios iniciales han demostrado claramente una relación correlativa transversal entre el deterioro neuropsicológico y varios dominios del estado funcional.(Green 1996) (Green et al. 2000), estos hallazgos se han reproducido también en estudios longitudinales.(Green et al. 2004). El descubrimiento de estas relaciones invariables ha llevado a la hipótesis de que los tratamientos potenciadores cognitivos pueden producir mejores resultados.(Hyman and Fenton 2003).

Además, la relación entre el desempeño neuropsicológico y el resultado funcional en toda su amplitud debe ser objeto de estudio, en el que, las habilidades funcionales pueden conceptualizarse en términos de capacidad (funcionamiento en

condiciones óptimas: lo que la persona puede hacer) frente a desempeño (resultados en el mundo real: lo que la persona hace). A diferencia de la capacidad funcional, el desempeño funcional en la vida cotidiana puede estar influido no solo por las capacidades cognitivas, entre otras, sino también por diversos factores motivacionales y ambientales (oportunidad y apoyo social para realizar actividades como gestión económica y de la medicación, búsqueda de empleo...). Se han elaborado estrategias de valoración para abordar todos estos dominios. La iniciativa del National Institute of Mental Health (NIMH) Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) (Green and Nuechterlein 2004; Marder and Fenton 2004) se creó para ayudar a perfeccionar las medidas de valoración neuropsicológicas y funcionales para estudios de potenciación cognitiva farmacológica. Esta iniciativa llevó una valoración cognitiva de vanguardia para el uso de estudios terapéuticos de la cognición en la esquizofrenia. Los problemas importantes que persisten son: cómo deben conceptualizarse y medirse la capacidad funcional y el desempeño neuropsicológico y la relación entre los dominios de la competencia y el desempeño, por un lado y el desempeño neuropsicológico por el otro.

d) Otros síntomas:

Trastornos en la apariencia externa (pueden aparecer con vestimentas extravagantes y estrafalarias, así como un abandono importante en el aseo y cuidado personal. Evitan el contacto ocular, pueden mostrar una actitud ausente y un contacto receloso.

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y nos servimos de unos criterios diagnósticos que se reflejan en este cuadro del manual DSM-IV-TR (American Psychiatric Association) o del CIE 10 (OMS).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-IV-TR:

A. Síntomas característicos: dos (o más) de los siguientes, cada uno por un periodo significativo durante más de un mes:

-Ideas delirantes

-Alucinaciones

-Lenguaje desorganizado

-Comportamiento severamente desorganizado o catatónico

-Síntomas negativos

Nota: solo se requiere un síntoma del criterio A si las ideas delirantes son extrañas o si las alucinaciones consisten en una voz que hace un comentario continuo sobre el comportamiento o los pensamientos del individuo, o dos o más voces que conversan entre sí.

B. Disfunción social / laboral: durante un periodo significativo desde el comienzo de la alteración, una o más áreas de funcionamiento, como trabajo, relaciones interpersonales o cuidado personal, se encuentran muy por debajo del nivel alcanzado antes del comienzo del trastorno (o si éste se inicia en la infancia o la adolescencia, no se alcanza el nivel esperado de desempeño interpersonal, escolar o laboral).

C. Duración: los signos continuos de la alteración persisten no menos de 6 meses. Este periodo de 6 meses debe incluir por lo menos 1 mes de síntomas (o menos si son tratados con éxito) que cumplen el criterio A (síntomas de fase activa) y puede comprender periodos de síntomas

prodrómicos o residuales. Durante estos periodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración se pueden manifestar solo por síntomas negativos, 2 o más síntomas enumerados en el criterio A, en forma atenuada (p.ej. creencias raras, experiencias perceptivas poco habituales).

- D. Exclusión de trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo con características psicóticas se han descartado debido a (1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maniaco o mixto concurrentemente con los síntomas de fase activa o (2) si hubo episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, su duración total ha sido breve respecto de la duración de los episodios activo y residual.
- E. Exclusión de sustancias/enfermedad médica general: la alteración no es secundaria a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej. droga de abuso, una medicación) ni a una enfermedad médica general.
- F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: Si hay antecedentes de autismo u otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia solo se efectúa si también hay ideas delirantes o alucinaciones notorias durante no menos de un mes (o menos si son tratados con éxito).

Clasificación de la evolución longitudinal (se puede aplicar sólo después de que haya transcurrido, por lo menos un año del inicio de los síntomas de fase activa):

- Episódica con síntomas residuales interepisódicos (los episodios se definen por la reaparición de síntomas psicóticos notorios); especificar también si: con síntomas negativos notorios
- Episódica sin síntomas residuales interepisódicos
- Continua (síntomas psicóticos notorios durante todo el periodo de observación); especificar también si: con síntomas negativos notorios
- Episodio único en remisión parcial; especificar también si con síntomas negativos notorios
- Episodio único en remisión completa
- Otro patrón o patrón no especificado

En el actual DSM_V se han realizado algunas modificaciones que hay que resaltar en el caso de las psicosis: 1) el cuestionamiento del dogma Kraepeliniano, 2) la inclusión de dimensiones, 3) una notable reducción de la importancia clínico-predictiva de los Síntomas de primer rango de Schneider y 4) unas definiciones psicopatológicas mejor elaboradas que el manual precedente.

En la sección II (criterios diagnósticos y códigos) se realiza una breve descripción del concepto de Espectro de la Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En el DSM-IV-TR no aparecía este concepto en primer plano. Este término sugiere la posible continuidad entre las diversas formas de psicosis, junto a la idea de la existencia de síntomas denominados psicóticos en poblaciones no clínicas.

En lo referente a los criterios de esquizofrenia, el DSM-5 establece seis criterios propiamente dichos (de la A hasta la F) y 12 apartados complementarios (criterios diagnósticos, rasgos de diagnóstico, rasgos asociados que apoyan el diagnóstico,

prevalencia, desarrollo y curso, factores de riesgo y pronóstico, aspectos asociados a la cultura y género, riesgo de suicidio, consecuencias funcionales, diagnóstico diferencial y comorbilidad) la mayoría de ellos ausentes en el DSM-IV-TR. El criterio A hace referencia a los delirios, alucinaciones, el lenguaje desorganizado, la conducta desorganizada (incluyendo la catatonía) y los síntomas negativos (disminución de la expresión emocional y abulia). No se han modificado los criterios B, C, D y E del DSM-IV-TR. En el criterio F se hace referencia a los posibles antecedentes del espectro autista y de los trastornos de comunicación. Este tipo de aproximación ofrece una visión ampliada de la esquizofrenia basada en los recientes avances científicos.

Otro aspecto importante del nuevo DSM-5 es la inclusión de distintas medidas de evaluación inexistentes en el DSM-IV-TR. En lo referente a las psicosis, se sugiere la utilización de medidas de gravedad para ocho dominios clínicos (alucinaciones, delirios, lenguaje desorganizado, conducta psicomotora anormal, síntomas negativos, cognición alterada, depresión y manía) (Clinician- Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity). Las instrucciones a este nivel de análisis nos proponen que, según nuestro juicio clínico, determinemos la gravedad de los síntomas que el paciente ha experimentado en los últimos siete días (0, ausente; 4, presente y grave).

2.1.5. Curso y Pronóstico

Existen variaciones en el curso de la esquizofrenia, siendo un síndrome muy heterogéneo también en su evolución clínica. En general, es una enfermedad que va a cursar con recaídas y que va a producir un deterioro en el funcionamiento del paciente produciendo gran repercusión a nivel social, familiar, laboral y económico.

Al iniciarse en edades tempranas (adolescencia tardía) va a producir mucho impacto en la persona y entorno, ya que, la persona no ha podido llegar a realizar y alcanzar sus hitos vitales, como puede ser trabajar, formar una familia, estudiar....lo que le confiere una mayor gravedad y un mayor impacto en la calidad de vida de estos pacientes y de su entorno más cercano, además de un gasto sanitario elevado a lo largo de la vida de estos pacientes.

A pesar de los 50 años de intervención farmacológica y psicosocial, la esquizofrenia sigue siendo una de las principales causas de discapacidad en el mundo. (Murray and Lopez 1997). La esquizofrenia se asocia a un deterioro de varios dominios durante toda la vida (Wiersma et al. 2000). Esto es especialmente cierto en los adultos jóvenes (Ho et al. 1997) y de mediana edad, e incluso en los pacientes que responden al tratamiento antipsicótico y sólo presentan síntomas psicóticos residuales. Estas alteraciones funcionales atañen a las actividades sociales, laborales y de la vida independiente, y durante los primeros años de la era del tratamiento antipsicótico, entre la década del 1950 y la de 1980, los resultados funcionales permanecieron esencialmente inalterados (Hegarty et al. 1994), estudio de referencia.

Ningún factor ha contribuido tanto en la polémica sobre la esquizofrenia como su curso. Contrastando las revisiones más antiguas del seguimiento a largo plazo de cohortes de pacientes con esquizofrenia (Bleuler, 1950) con las más recientes, en los que los pacientes fueron tratados farmacológicamente, no parece que la introducción del tratamiento modifique a largo plazo la evolución de estos enfermos. A pesar de ello, Wyatt (Wyatt 1991) señala, que, cuanto más pronto se inicie el tratamiento antipsicótico, mejor será el pronóstico a largo plazo y cualquier recaída, en especial las provocadas por abandono del tratamiento, redundarán en un peor pronóstico. Möller (Moller 1996) se plantea la necesidad de poder obtener estudios de seguimiento

superiores a 5 años para poder asegurar que las recaídas, que en ocasiones se presentan varios meses después de la supresión farmacológica, sean recogidas en la evolución de la enfermedad.

El curso varía entre un curso continuo en un 20% de los pacientes, a un curso con episodios y defecto progresivo 40% y otro 40% cursan con episodios con remisión interepisódica o un solo episodio.

La tendencia a recaídas en la esquizofrenia nos obliga a diferenciar la posibilidad de establecer un pronóstico del primer episodio frente a si hay indicadores que faciliten una mayor tendencia a presentar episodios sucesivos.

En cuanto al primer episodio existen algunas valoraciones clínicas en estudios impulsados por la OMS o el IPPS, como sexo masculino, inicio temprano de la enfermedad, inicio insidioso, aislamiento social después del primer episodio, existencia de antecedentes psiquiátricos y estado civil separado/viudo/a.

Como signo de buen pronóstico, que consideran de muy alta especificidad y relevancia sobre cualquier otro, aparece poseer un buen insight antes de la aparición del cuadro clínico.

Con la misma falta de fiabilidad que confiere la impresión clínica no contrastada, el perfil que se propone en una evolución de buen pronóstico estaría caracterizado por: un buen ajuste premórbido, el inicio agudo de la enfermedad, la edad más avanzada de inicio, sexo femenino, presencia de acontecimientos precipitantes, alteraciones del estado de ánimo asociadas, duración breve de la fase activa, buen funcionamiento social interepisodios, síntomas residuales mínimos, ausencia de anomalías estructurales cerebrales, función neurológica normal, historia familiar de alteración del estado de ánimo y no tener antecedentes familiares de esquizofrenia.

Respecto a las recaídas, importante reseñar la mayor tendencia que presenta el paciente si forma parte de una familia con alta emoción expresada, y, Hogarty (Hogarty et al. 1991), por otra parte, relaciona este aspecto con la relevancia del tratamiento de mantenimiento con neurolépticos. Se considera que el perfil típico de pacientes con alto riesgo de recaída sería el que presenta un bajo nivel de insight, que vivencian la toma de medicación con gran ansiedad, y con familias de alta expresividad emocional. Otros factores asociados son: el abuso comórbido de sustancias (Malla et al. 2008), un funcionamiento premórbido pobre, menor nivel intelectual, síntomas de depresión (Geddes et al. 1994) y menor severidad de la psicopatología en el momento basal (Altamura et al. 2001), todos ellos parece que aumenta el riesgo de recaída en los primeros años de la enfermedad.

La prevención de recaídas en los primeros años de la enfermedad parece tener un gran impacto en el pronóstico a lo largo de la vida de estos pacientes que padecen esquizofrenia, dado que las consecuencias personales, familiares, sociales, sanitarias y económicas de las recaídas son devastadoras (Weiden and Olfson 1995). La tasa acumulada para la primera recaída se incrementa de forma progresiva en los primeros años (desde el 16.2% al final del primer año de seguimiento hasta el 81.9% al final de los 5 primeros años de seguimiento)(Robinson et al. 1999).

Aunque se han observado tasas menores de recaídas en pacientes que han realizado seguimiento en programas específicos de atención a primeros episodios de psicosis,(Craig et al. 2004; Malla et al. 2008; Crespo-Facorro et al. 2011; Caseiro et al. 2012), todavía quedan muchas incógnitas sobre los predictores de recaída en los pacientes que inician esta enfermedad, la esquizofrenia, con una evolución tan variable y heterogénea.

La adherencia a la medicación es uno de los factores que mejor predicen el riesgo de recaída tras haber presentado un primer episodio de psicosis (Gilbert et al. 1995). El mantenimiento del tratamiento farmacológico a largo plazo es crucial para la prevención de recaídas (Wyatt 1991) y mejorar el pronóstico y la morbilidad a largo plazo de la esquizofrenia. Aunque, por otro lado, sabemos que el 30% de los pacientes que mantienen el tratamiento recaen a pesar de ello (Hogarty and Ulrich 1998) .

2.1.6. Tratamiento

Los fármacos antipsicóticos son la piedra angular en el tratamiento y manejo de pacientes que padecen esquizofrenia y son indispensables, tanto en el tratamiento agudo para manejar síntomas psicóticos activos, como para el tratamiento de mantenimiento para prevenir recaídas (Leucht et al. 2003).

Desde el comienzo de su uso clínico en 1952, con la clorpromazina, los antipsicóticos han sido la terapia de elección en el tratamiento de la esquizofrenia. Los primeros antipsicóticos se denominaron “neurolépticos” por su capacidad de producir neurolepsia, es decir, una extrema lentitud o ausencia de movimientos motores, así como una indiferencia conductual, con una acción sedativa y extrapiramidal. Eran eficaces, pero presentaban muchos efectos secundarios. Los efectos secundarios fueron, en un inicio, menospreciados dado su eficacia clínica y su facilidad de aplicación, por las alternativas terapéuticas existentes, de aplicación más complicada, menos eficaz o más agresiva, como la reserpina, trementina, los procedimientos quirúrgicos o la terapia electroconvulsiva.

Los neurolépticos actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos D2 en cuatro vías cerebrales:

1. Vía dopaminérgica mesolímbica: responsable de los efectos sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia.
2. Vía dopaminérgica mesocortical: provocan un agravamiento de los síntomas negativos y deterioro cognitivo de la esquizofrenia.
3. Vía dopaminérgica nigroestriada: causan los trastornos motores: distonías agudas, parkinsonismo... y si son bloqueados de forma crónica aparece la discinesia tardía.
4. Vía dopaminérgica tuberoinfundibular: al bloquearse, aumenta la concentración plasmática de la prolactina, siendo responsable de la aparición de amenorrea y/o galactorrea y disfunción sexual.

Además, aunque en menor medida, también realizan bloqueo de otros receptores, siendo responsables de otros efectos secundarios:

1. Receptores colinérgicos muscarínicos. Responsables de la sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento.
2. Receptores histamínicos H1: responsables de la sedación y el aumento de peso.
3. Receptores adrenérgicos alfa-1: responsables de la hipotensión ortoestática y la somnolencia.

Posteriormente, con la llegada de la clozapina, empezó la era de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación con un perfil más adecuado de efectos secundarios y similar eficacia. Su utilización era común en la década de los 70 pero la aparición de 8 casos mortales de agranulocitosis provocó su retirada.

Las características de la clozapina abrieron paso a la síntesis de nuevos compuestos: los “antipsicóticos atípicos”, que buscan la eficacia de este fármaco, evitando los efectos hematológicos y extrapiramidales de los neurolépticos antiguos. Los antipsicóticos atípicos basan su efecto actuando como antagonistas de los receptores serotoninérgicos (5HT_{2A})- Dopaminérgicos (D₂), aunque también actúan sobre otros receptores. Aun así, los antipsicóticos, desde el punto de vista clínico, son fármacos eficaces para el tratamiento de los episodios psicóticos incidiendo especialmente en los síntomas positivos pero en menor grado en los negativos y cognitivos.

Otros tratamientos farmacológicos adyuvantes son los anticonvulsivantes, litio, benzodiacepinas y anticolinérgicos, así como otros tratamientos biológicos como la Terapia Electroconvulsiva.

No debemos olvidar que existen otras terapias que deben ser tenidas en cuenta en el tratamiento integral de la esquizofrenia como terapias las psicosociales como: terapia cognitivo conductual, psicoterapia de apoyo, psicoeducación, intervenciones familiares, rehabilitación cognitiva, entrenamiento en habilidades sociales, entrenamiento en actividades de la vida diaria, centros de rehabilitación psicosocial, apoyo inserción laboral y recursos de vivienda.

En general, en el tratamiento agudo de la enfermedad las guías clínicas y los algoritmos de tratamiento no difieren en gran medida (Gaebel et al. 2005; Moore 2011), pero, sin embargo, las recomendaciones de las guías son más discrepantes en relación al tratamiento de mantenimiento.

Además el concepto de tratamiento de mantenimiento incluye varias estrategias que reflejan las necesidades terapéuticas en la fase crónica de la enfermedad, como: discontinuación del antipsicótico, tratamiento intermitente y disminución de la dosis de antipsicótico.

2.2. Primeros episodios de psicosis no afectiva.

La esquizofrenia es un trastorno crónico que se asocia a un marcado grado de incapacidad si no se realiza un tratamiento farmacológico y psicoterapéutico adecuado; estudios recientes indican la importancia de tener el desarrollo de un plan de intervenciones tempranas que cubran las necesidades de los pacientes y sus familias para mejorar el pronóstico (Lieberman et al. 2001).

Las psicosis, y en particular la esquizofrenia, han sido consideradas unas de las enfermedades más graves y devastadoras en el área de la psiquiatría. De forma crónica, la enfermedad puede llegar a suponer un grave deterioro en el funcionamiento personal, familiar y social del individuo, situándose entre las primeras 10 causas de discapacidad en todo el mundo. La incidencia de esta enfermedad se sitúa en torno al 1,5 ‰ de la población comprendida entre los 15 y 55 años y la prevalencia en un 1%, existiendo a priori una alta proporción de pacientes sin diagnosticar.

En relación a esta proporción de pacientes sin diagnosticar, los datos de diversos países y estudios estiman que la media de tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta su diagnóstico es de unos 25 meses (oscilando desde 2,5 meses hasta 45). Periodos iniciales más prolongados sin tratamiento conllevan un peor pronóstico desde un punto de vista psicopatológico y funcional y los métodos habituales de detección y tratamiento de los servicios proveedores de salud en el área de salud mental se han mostrado como no suficientemente eficaces en cuanto al tratamiento de pacientes en fases iniciales de psicosis.

Estos hallazgos han despertado un gran interés y entusiasmo por la idea de que, una intervención temprana, en el inicio del primer episodio de psicosis, podría mejorar la evolución de la enfermedad y su pronóstico a largo plazo.

En las últimas décadas, han surgido y se han desarrollado numerosos programas de intervención específica para las fases iniciales de la psicosis en todo el mundo (McGorry et al. 2001; Schaffner and McGorry 2001; Malla 2008; McGorry et al. 2010; Birchwood 2014; Birchwood et al. 2014) , entre ellos, el Programa de Atención a las Fases iniciales de Psicosis (PAFIP), en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Crespo-Facorro et al. 2008; Pelayo-Teran et al. 2008)

La psicosis se relaciona con gran estrés y carga para la sociedad. Las consecuencias personales, familiares, sociales y económicas de las recaídas son devastadoras. La temprana edad en el debut de este trastorno es de vital importancia, ya que repercutirá en el funcionamiento posterior del paciente, llegando a afectar sus relaciones interpersonales, independencia laboral y funcionamiento social. Junto a estos enormes gastos personales para los pacientes y familiares de aquellos que la padecen, genera unos importantes gastos económicos sociales. Así, se ha calculado que en el año

2002 los costes de esta enfermedad en los Estados Unidos llegaron a los 62700 millones de dólares, representando el 0.8% del gasto sanitario total en países en vías de desarrollo y el 2.3% (la cuarta causa más cara entre la población de 15 a 44 años) en los países desarrollados. Además la esquizofrenia es una de las diez primeras causas de años de vida perdidos por discapacidad (Murray and Lopez 1996).

Birchwood y cols (Birchwood 1992; Birchwood et al. 1998) han hipotetizado que existe un periodo crítico, justo tras el debut de la enfermedad, donde hay una ventana de oportunidad para intervenir y mejorar el curso a largo plazo de la esquizofrenia.

Estudios previos han demostrado que es posible intervenir durante las fases iniciales de la enfermedad para asegurar un mejor pronóstico, pero no hay evidencia sobre cuánto tienen que durar estas intervenciones para prevenir recaídas.

Los tratamientos/programas específicos de intervención temprana en primeros episodios de psicosis han demostrado mejorías en síntomas psicóticos positivos y negativos, menor tasas de recaídas y de abuso de sustancias secundarias, mejor adherencia a tratamientos, mejoría con dosis más bajas de antipsicóticos y alta satisfacción con el tratamiento a lo largo de dos años de seguimiento, comparado con una intervención de rutina; lo que no está demostrado es si esto se mantiene tras derivar a un seguimiento normalizado. (Craig et al. 2004; Crespo-Facorro et al. 2011; Crespo-Facorro et al. 2012; Marshall et al. 2014) (Linszen et al. 1998; Petersen et al. 2005; Malla et al. 2008).

Razones que justifican el tratamiento de las fases iniciales de psicosis en un régimen específico:

Las siguientes razones, que actualmente se tienen por hechos probados, justifican y aconsejan el tratamiento de las personas en fases iniciales de psicosis en un régimen específico. Estas son:

1. Las posibilidades de recuperación completa en primeros episodios son altas, siendo estas posibilidades menores en fases más avanzadas de la enfermedad. Esto hace necesario un abordaje precoz orientado a un tratamiento específico y personalizado.

2. Las recaídas en fases tempranas aumentarán las probabilidades de recaída y de síntomas persistentes a largo plazo. Teniendo en cuenta que se considera que unos 2/3 de los pacientes pueden llegar a recaer en los primeros 3 años, se hace necesaria la puesta en marcha de un tratamiento más específico e intensivo en este periodo inicial de la enfermedad.

Como dato marcador de evolución de los pacientes y por tanto de calidad y resultados del programa, se analizan las recaídas sintomatológicas de los pacientes. Este marcador permite además valorar si el programa es capaz de reducir el coste sanitario asociado a la enfermedad, ya que uno de los factores asociados a la psicosis es la recaída y rehospitalización, uno de los aspectos más costosos dentro de los programas de salud mental. Es por tanto de esperar que si un programa de intervención precoz en psicosis es eficaz, podrá a la larga compensar sus costes en reducción de otros gastos sanitarios tradicionalmente asociados a la recaída y mala evolución, como son las rehospitalizaciones.

Dentro del Programa PAFIP se realizó una investigación con un total de 140 personas que cumplieron los tres años de seguimiento y persiguió el estudio de las tasas de recaídas en la población (Caseiro et al. 2012).

Primer año

Durante el primer año 31 pacientes (un 20,7 % del total) han recaído al menos en una ocasión, siendo de estas 12 exacerbaciones (38,71%) y 19 recaídas completas (61,21%). Entre las causas de descompensación la primera en frecuencia fue el abandono de medicación por parte del paciente (presente en 16 pacientes, un 51,61%), seguida de el consumo de tóxicos (8 pacientes, 25,81%), descenso controlado de medicación por parte del psiquiatra (8 pacientes, 25,81%), acontecimientos estresantes (3 pacientes, 9,68%), y asociación de otros fármacos (1 paciente, 3,23%). En 3 pacientes (9,68%) no fue posible identificar la presencia de estos ni otros posibles factores causales y es interesante observar la influencia de los tres primeros factores en el tipo de recaída, mientras que en los paciente que abandonan la medicación y en los que consumen tóxicos el predominio es de recaídas totales (75% y 87,5% respectivamente), en aquellos que hubo un descenso controlado de medicación como causa la proporción de recaídas totales es mucho más baja (50%). Estos datos reflejan la necesidad de continuar incidiendo en la adherencia farmacológica, establecer programas específicos de intervención en consumo de tóxicos y la mayor optimización posible en el manejo psicofarmacológico. Como resultado de estas recaídas en 20 de los pacientes hubo un aumento de la demanda asistencial por parte de las familias (en un 64,52% de las recaídas), lo que indica una gran importancia en la implicación de las mismas en el tratamiento, siendo estas muchas veces quienes detectan primariamente signos de recaída. Aproximadamente la mitad de estos pacientes requirió hospitalización por recaída (16 pacientes, 51,61% de todas las recaídas y 8,79% del total de pacientes). De nuevo si se analizan estos datos según las causas implicadas, vemos que se requirió más frecuentemente una hospitalización cuando estuvieron implicados el abandono de medicación (62,5% de todos los que abandonaron) o el

consumo de tóxicos (75% de los consumidores) que en el caso de un descenso controlado de dosis (37,5% de los pacientes recaídos en que se había disminuido la dosis). Adicionalmente, en solo 5 pacientes de estos 31 hubo una segunda recaída en el primer año de seguimiento, 2 exacerbaciones y 3 recaídas totales. En 3 de estos pacientes se estableció el abandono de medicación como causa, en 2 el consumo de tóxicos y en 1 acontecimientos estresantes. Ninguno de estos pacientes recayó por descenso controlado de dosis ni otras causas identificables y en 1 no se pudieron identificar causa alguna de la recaída.

Dos primeros años

En los dos primeros años se alcanza un número de 59 recaídas en total (28 en segundo año de seguimiento), 23 exacerbaciones (40%) y 36 recaídas totales (60%), esto supone un 40,7% de recaídas de los 150 que han alcanzado el año.

Tercer año

Durante los tres años de intervención terapéutica se contabilizaron un total de 91 recaídas (65%) de las que 39 son exacerbaciones y 54 recaídas totales. Las frecuencias de causas es muy similar a la observada anteriormente (abandono en el 48,7%, tóxicos en el 30,3%, descenso de medicación en 28,9%, acontecimientos estresantes en el 17,1%, asociaciones de fármacos en el 2,6%, otras en un 1,3% y desconocidas en el 11,8%). Un 43,4% de estas recaídas precisan ingreso. El porcentaje de recaídas a los 3 años, teniendo en cuenta que sólo los 98 primeros han alcanzado ese tiempo es de 43,98%).

De forma añadida, hay 4 segundas recaídas durante el tercer año que supusieron 2 ingresos más 3 terceras recaídas (1 ingreso) y 2 cuartas recaídas que no precisaron ingreso.

De nuevo estos datos indican una alta eficiencia del programa ya que no solo se encuentran mejores datos que los estimados para tratamiento en medio habitual si no que también nuestros valores de recaídas son más favorables que los mejores de otros programas de intervención precoz (variando entre un 17 y un 29% en el primer año de seguimiento), siendo las tasas de rehospitalización mucho más bajas en nuestro programa. Aunque carezcamos de datos propios del tratamiento habitual seguido en nuestra comunidad previo a la instauración de PAFIP, comparar nuestros con los de otros programas similares nos permite afirmar la alta eficiencia de nuestro programa en condiciones reales, conllevando una baja tasa de recaídas y rehospitalización, es decir tanto un beneficio para el paciente como un beneficio económico para el sistema de salud en que se desarrolla este programa. (Crespo-Facorro et al. 2011; Caseiro et al. 2012)

3. En aquellos pacientes en los que existe un déficit funcional este se suele producir en las fases iniciales de la enfermedad, en ocasiones apareciendo antes de la presentación de la enfermedad, en fases prodrómicas de la misma. Los déficits cognitivos son características principales de la esquizofrenia y que suelen ser ya evidentes en las fases tempranas de la enfermedad,(Gonzalez-Blanch et al. 2008) con más del 80% de los pacientes presentando déficits en uno o más dominios de la función cognitiva (Bora et al. 2010). Pero, no obstante, hay grandes diferencias entre los pacientes, con un subgrupo que presenta una disfunción cognitiva grave y discapacitante típica de la descripción Kraepeliniana de Dementia Praecox (Roy et al. 2003), y otro subgrupo considerado como “neuropsicológicamente normal” (Palmer et al. 1997). Estos subgrupos tan diferenciados pueden explicarse probablemente por los diferentes niveles de severidad en un continuum de causas o diferentes factores que pueden estar influenciando el pronóstico.

4. Asimismo existe un mayor riesgo de suicidio consumado en los primeros años de enfermedad (teniendo en cuenta que 2/3 de los suicidios en esquizofrenia se llevan a cabo en los primeros 5 años de enfermedad), relacionado con síntomas depresivos y sentimientos de desesperanza. Es de crucial importancia una labor de detección de síntomas depresivos y de prevención de suicidio en esta fase de la enfermedad. La tasa de suicidio completado en pacientes con psicosis a lo largo de la vida, descrita en la literatura, es de un 10 % y se estima que más de un 50% de los pacientes harán una tentativa a lo largo de su vida. De nuevo el suicidio se produce con más frecuencia en fases tempranas de la enfermedad y se asocia a síntomas ansiosos y depresivos, al consumo de sustancias, a las recaídas de la enfermedad y a la persistencia de sintomatología psicótica. En el programa PAFIP, respecto a los 397 pacientes, 60 hicieron intentos de suicidio (15.11%) ha habido 6 suicidios consumados (1.51%) durante los tres años de seguimiento. Estos datos son tremendamente favorables al expresar una tasa de suicidio mucho más baja de lo esperable por ser este un grupo de alto riesgo y los datos son comparables a los mejores obtenidos en programas de intervención de psicosis.(Ayesa-Arriola et al. 2015) .

Estas razones, fundamentalmente relacionadas con una necesidad de intervención encaminada a mejorar un pronóstico moldeable en este periodo, han llevado a la formulación de la hipótesis del “periodo crítico”, que conllevaría los tres primeros años desde el comienzo de la enfermedad.(Birchwood et al. 1998).

5. Añadido a lo anterior, existe igualmente un periodo crítico inicial de tipo psicosocial. El periodo de desempleo inicial ligado a la enfermedad marcará las probabilidades de reincorporación laboral, siendo esta más difícil cuanto más prolongado sea el periodo sin incorporación laboral. Estos datos indican la necesidad de

una orientación de tipo psicosocial que lleve al paciente a una reincorporación laboral y normalización social lo más precoz posible.

6. Finalmente, determinadas circunstancias como los ingresos prolongados y las dosis altas de neurolépticos (a lo que se añade probables efectos secundarios) pueden llevar a altas tasas de síntomas similares a los de síndrome de estrés postraumático (en algunos estudios, presente hasta en un 45% de los pacientes). Estos síntomas y experiencias pueden llevar a una menor adherencia al tratamiento y al servicio de salud y consecuentemente a un peor pronóstico. Todo ello lleva a la necesidad de un tratamiento personalizado en el que se minimicen las molestias ocasionadas al paciente, los efectos secundarios (usando dosis bajas de neurolépticos, más efectivas en fases iniciales) y eliminando ingresos innecesarios.

Todas estas razones junto con la necesidad de una mejoría del pronóstico de la enfermedad, han llevado a la creación, en todos los países occidentales, de unidades específicas de intervención precoz en psicosis. A modo de ejemplo, en el sistema nacional de salud del Reino Unido a partir de 2000 se estableció la necesidad de creación de programas locales de intervención precoz en psicosis, llegando a 50 el número de unidades de este tipo en 2004.(England et al. 2009; Birchwood et al. 2014)

Los elementos principales de un tratamiento de intervención temprana en fases iniciales de psicosis persiguen ayudar al paciente a manejar la enfermedad, con el tratamiento y a reducir el estrés asociado a ella, para intentar mejorar el pronóstico a largo plazo. Es fundamental también una intervención familiar (Birchwood and Cochrane 1990; Bertelsen et al. 2008). Actuando a este nivel y en estas fases iniciales se podrá reducir el gran impacto que produce dicha enfermedad en los pacientes, familias y en la sociedad.

2.2.1. Programa PAFIP - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Sobre la necesidad de un servicio específico de atención a pacientes en fases iniciales de psicosis, nace en 2001 el Programa de Atención a Primeros episodios Psicóticos de Cantabria, actualmente denominado Programa Asistencial a Fases Iniciales de Psicosis de Cantabria (PAFIP). Este programa está dirigido a la detección y el tratamiento de pacientes emergentes con un primer episodio de psicosis en nuestra comunidad autónoma y tiene los siguientes objetivos fundamentales:

1. Favorecer el acceso a tratamiento de pacientes con un primer episodio de psicosis y reducir el periodo sin tratamiento (DUP) de los pacientes.
2. Dar atención y tratamiento a estos pacientes en los 3 primeros años de su enfermedad de forma intensiva, multidisciplinar y personalizada.
3. Atender de forma específica aspectos relacionados con:
 - Mejoría del pronóstico y minimización de recaídas.
 - Reincorporación laboral y funcional precoz.
 - Tratamiento psicoterapéutico individualizado.
 - Programas específicos de intervención en familias, de prevención de suicidio, adherencia al tratamiento y discontinuación de tratamiento.

El diseño y la financiación del programa han permitido que el programa haya continuado asistiendo a los pacientes hasta su tercer año de evolución, incluyendo así todo el denominado “periodo crítico” de la enfermedad. Es una identidad de la Unidad la coordinación con otros dispositivos ambulatorios CSM y AP, y recursos rehabilitadores y sociales que permiten un tratamiento de excelencia y específico para las distintas fases de la enfermedad.

Evaluación Inicial.

Todos los pacientes derivados por cualquiera de estos servicios son evaluados en un plazo de 24-72h por el psiquiatra encargado de la estabilización aguda de los pacientes.

Estabilización Inicial.

Durante la fase inicial el tratamiento se centra en un tratamiento farmacológico intensivo, con dosis bajas de neurolépticos que minimicen los efectos secundarios de los mismos y un estrecho seguimiento clínico. En las primeras seis semanas se realiza un seguimiento al menos semanal hasta la cuarta semana y posteriormente quincenal hasta estabilización, realizándose medidas estandarizadas de variables clínicas (CGI, BPRS, SANS SAPS) y de efectos secundarios de medicación (UKU, BARNES, AIMS, SIMPSON ANGUS). Al inicio y a los tres meses de la inclusión en el programa se realizó una medición de analítica: HG, BQ, perfil lipídico, glucémico y hormonal (insulina, leptina, prolactina y cortisol). Una vez conseguida la estabilización del cuadro y mejoría de los síntomas, el paciente es derivado al programa de mantenimiento.

Fase de Mantenimiento.

Esta fase comienza a partir de la estabilización de los pacientes (tras las 6 semanas iniciales) y se continúa hasta la finalización del seguimiento del paciente (3 años en el programa PAFIP). Desde este momento los objetivos clínicos fundamentales pasan a ser la adherencia al tratamiento farmacológico y al programa y la prevención de recaídas. Se realizan consultas inicialmente cada 15 días o 1 mes y después con una frecuencia mínima cada tres meses, variando ésta en función de la situación y necesidades de la paciente.

En esta fase se tiende a mantener una dosis mínima de tratamiento antipsicótico que garantice la no recaída del paciente y mantenga los efectos secundarios al mínimo o inexistentes, comenzando a cobrar mayor importancia las intervenciones de tipo psicoterapéutico, psicoeducativas, la intervención familiar y la sociolaboral. Es de vital importancia el papel de enfermería en este periodo de mantenimiento desde donde se realiza una labor de adherencia al programa y detección de problemas en el paciente así como tareas de coordinación administrativa y atención precoz.

2.3. Estrategias de tratamiento farmacológico a largo plazo en primeros episodios.

Hoy en día existe un gran número de tratamientos eficaces a nivel bio-psico-social para el tratamiento de los pacientes que sufren esquizofrenia en las distintas fases de la enfermedad. Numerosas guías clínicas recogen las recomendaciones para dicho tratamiento basadas en datos empíricos y consensos de expertos (APA Guidelines, NICE guidelines), (Lehman et al. 2004).

La piedra angular del tratamiento de la esquizofrenia y su espectro es la medicación antipsicótica (Leucht et al. 2013). Los antipsicóticos juegan un papel principal en disminuir y hacer desaparecer los síntomas psicóticos que aparecen en un episodio agudo de psicosis (Leucht et al. 2009) y además, ayudan a prevenir recaídas durante la fase de mantenimiento.

Aunque existe consistente evidencia del beneficio del tratamiento de mantenimiento antipsicótico en la reducción en las tasas de recaída en la Esquizofrenia (Crow et al. 1986; Gilbert et al. 1995) y también, se ha demostrado en pacientes con Primeros Episodios Psicóticos (Robinson et al. 1999; Gitlin et al. 2001; Wunderink et al. 2007), todavía quedan muchos aspectos que aclarar y que requieren más investigación clínica.

La continuación del tratamiento es uno de los aspectos cruciales en psicosis.

Las guías clínicas actuales también reflejan esta disyuntiva, como representa la realidad clínica; mientras, por ejemplo, la Guía Práctica para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia publicada por la American Psychiatric Association (Lehman et al. 2004), recomienda el tratamiento con antipsicóticos de forma indefinida para pacientes

que han tenido múltiples episodios o dos episodios en un periodo de 5 años, la Guía de Práctica Clínica Canadiense para el tratamiento de esquizofrenia (1998) sugiere que es factible recomendar que “ pacientes que han tenido una recuperación funcional y han estado en remisión mantenida con medicación durante al menos un año o dos, puedan ser candidatos a intentar una retirada de la medicación”.

Por un lado, sabemos que la suspensión del tratamiento, ya sea por efectos secundarios o por ausencia de conciencia de enfermedad, supone una de las causas más importantes de recaída en el paciente psicótico (Caseiro et al. 2012). Por otro lado, en el momento actual, el periodo de tratamiento antipsicótico mínimo no es claro. Si bien estudios iniciales hablaban de un tratamiento mínimo de 1 año, el conocimiento actual pone en duda la validez de ese criterio ya que una gran parte de los pacientes que abandonen el tratamiento recaerán incluso tras ese periodo.

Sin embargo, en el tratamiento de los pacientes con Esquizofrenia de larga evolución, existen riesgos asociados tanto al mantenimiento de la medicación antipsicótica (discinesia tardía, síndrome metabólico), como a la retirada de la medicación (recaídas). En una revisión realizada por Gilbert y colaboradores (Gilbert et al. 1995), en la que revisaron 66 estudios con una muestra de 4365 pacientes con esquizofrenia, se observó que los pacientes que retiraban la medicación antipsicótica tenían una tasa de recaída del 53% mientras que los que mantenían el tratamiento presentaban un 16% de tasa de recaídas en el periodo de seguimiento, pero concluyen que el riesgo-beneficio de mantener tratamiento vs retirarlo debía ser valorado cuidadosamente de forma individual, y sobre todo intentar reducir las dosis paulatinamente hasta conseguir la mínima dosis eficaz para intentar minimizar los efectos colaterales adversos a nivel metabólico, motor y cognitivo que presentaban los antipsicóticos.

2.4. ¿Hasta cuándo mantener el tratamiento antipsicótico en pacientes con recuperación completa tras un primer episodio de psicosis?

En el caso del tratamiento a largo plazo de pacientes que han sufrido un único episodio psicótico con recuperación clínica y funcional completa, existen muchas menos evidencias de cuánto hay que mantener el tratamiento antipsicótico. De hecho, se ha demostrado que existen tasas de recuperación tras un primer episodio de psicosis que varían desde el 14 al 20%.

Hoy en día, las guías clínicas recomiendan estrategias de tratamiento de mantenimiento tanto para los pacientes con múltiples episodios de psicosis como para los que han sufrido un primer episodio, pero, en primeros episodios no se han realizado todavía estudios prospectivos comparando las tasas de recaída y el resultado funcional entre: la discontinuación guiada o el mantenimiento del tratamiento antipsicótico (Wunderink et al. 2007).

Hoy en día no hay evidencia acerca de cuánto tiempo ha de mantener el tratamiento antipsicótico una persona que ha sufrido un primer episodio psicótico y presenta una recuperación completa y cuando nos enfrentamos a esta pregunta en la actividad clínica diaria no tenemos datos concluyentes para poder dar respuesta a nuestros pacientes.

Los pacientes con un primer episodio psicótico, que han alcanzado una recuperación completa, presentan unas características especiales: son pacientes jóvenes que, en general, no tienen conciencia del beneficio de un tratamiento preventivo a largo plazo y, que, además, tras haber alcanzado dicha recuperación y con la aparición de efectos secundarios molestos, hacen que esta población específica sea muy demandante de la retirada de la medicación en cuanto se encuentran recuperados.

Existen muy pocos estudios en este tipo de población y los resultados son discrepantes. Los pacientes incluidos en estos estudios forman muestras muy heterogéneas, incluso se han incluido pacientes con trastornos afectivos, y se han utilizado distintos criterios de remisión clínica que son difícilmente comparables, (Gitlin et al. 2001), además en la mayoría de los estudios los pacientes presentaban una recuperación sólo parcial, a nivel sintomático y no funcional, pacientes con una remisión no mantenida en el tiempo por lo que las tasas de recaída son muy elevadas y dispares entre los distintos estudios (Wunderink et al. 2007; Wunderink et al. 2013).

No disponemos, por tanto, de una base empírica consistente para poder dar respuesta nuestra pregunta. De aquí la importancia de este estudio, ya que nuestra muestra, no sólo cumple criterios estrictos de remisión clínica y funcional completa a lo largo del tiempo, sino que han realizado un seguimiento prolongado a tres años con un programa estructurado de visitas frecuentes.

Hay diferentes razones que nos pueden llevar a plantear la retirada de la medicación antipsicótica en pacientes que, tras un primer episodio de psicosis, están en remisión:

1. Los antipsicóticos son fármacos que no están exentos de efectos secundarios adversos, tanto agudos (Distonía aguda, síndrome neuroléptico maligno) como a largo plazo tras tratamientos prolongados (discinesia tardía, alteraciones metabólicas, trastornos en la esfera sexual). Los antipsicóticos clásicos presentaban importantes efectos secundarios a nivel cognitivo y motor, mejorando éstos con la introducción de los antipsicóticos de segunda generación o atípicos.

Tenemos que tener en cuenta, que, a pesar de que los nuevos antipsicóticos han mejorado su perfil de efectos secundarios adversos, siendo mucho mejor tolerados por el paciente y produciendo menos interferencia a nivel funcional, son tratamientos que, a largo plazo, pueden producir alteraciones metabólicas y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes jóvenes que inician tratamiento a muy temprana edad.

La aparición de estos efectos secundarios se ha relacionado con el tratamiento crónico en pacientes con esquizofrenia de larga evolución, y también relacionado con hábitos de vida poco saludables, pero en estudios realizados en el Programa PAFIP, se ha demostrado la existencia de alteraciones metabólicas ya a las 12 semanas de tratamiento en pacientes con un primer episodio de psicosis que nunca habían tomado tratamiento previamente a la inclusión en el programa.(Perez-Iglesias et al. 2007). Además, se evidencia un empeoramiento en los parámetros metabólicos cuando son medidos al año del inicio del tratamiento (Perez-Iglesias et al. 2009; Perez-Iglesias et al. 2012; Perez-Iglesias et al. 2014).

Todos estos efectos secundarios, que abarcan desde los problemas metabólicos (hiperglucemia, aparición de diabetes mellitus, hiperlipidemia), cardiovasculares, aumento de peso considerable: En un estudio realizado en el Programa PAFIP con 164 pacientes tras 12 meses de tratamiento, el 93,8% de los pacientes que sufrieron un primer episodio de psicosis experimentaron un aumento de peso, y de ellos un 77,1% incrementaron su peso en más de un 7% de su peso corporal inicial. El 60% de esta población llegaron a cumplir criterios de sobrepeso y obesidad con el incremento de riesgo para sufrir problemas de salud asociados a esta condición. Los pacientes aumentaron 10 kg de media al

año del tratamiento tanto para haloperidol, olanzapina y risperidona. Este gran aumento de peso observado en este estudio puede explicarse por las características especiales de esta población (gente joven con baja prevalencia de obesidad 4%; no se habían expuesto previamente a medicación antipsicótica y con una muy buena adherencia terapéutica) (Perez-Iglesias et al. 2008) siendo el primer año el período de mayor riesgo para desarrollar problemas metabólicos (Perez-Iglesias et al. 2014), hasta los problemas de disfunción sexual por su efecto directo sobre la prolactina (Perez-Iglesias et al. 2012), son los responsables de que los pacientes nos insistan en retirar el tratamiento tras haber alcanzado la remisión.

2. Aunque se ha avanzado mucho en la eficacia de dichos tratamientos todavía queda mucho por avanzar en el conocimiento de la eficacia en sintomatología negativa y cognitiva. En estudios realizados con primeros episodios de psicosis se ha sugerido que la eficacia de los antipsicóticos de primera generación como el haloperidol para los síntomas negativos y depresivos fue similar que la eficacia de los antipsicóticos de segunda generación (Leucht et al. 2009; Crespo-Facorro et al. 2012). Los pacientes que se encuentran en tratamiento con fármacos antipsicóticos se quejan de problemas cognitivos. Aunque los problemas cognitivos son síntomas de la enfermedad propiamente dicha, los antipsicóticos actuales no los mejoran sino que los pueden potenciar.

3. Otro aspecto muy importante a la hora de valorar el tratamiento antipsicótico indefinido es el coste económico sanitario elevado de dichos tratamientos, son tratamientos a largo plazo, y que se inician en población muy joven.

4. Por el curso natural de la enfermedad, se sugiere que hasta un 20% de los pacientes que sufren un primer episodio de psicosis no van a volver a presentar otro episodio y no van a requerir medicación antipsicótica tras su recuperación. (Wiersma et al. 1998; Wyatt et al. 1998; Wiersma et al. 2000). Actualmente, también sabemos que, aproximadamente el 80% de los pacientes alcanzarán la remisión de los síntomas tras haber sufrido un primer episodio (Lieberman 1993) y con un tratamiento específico, intensivo e integral, se puede alcanzar la remisión no solo clínica, sino funcional, de forma mantenida (Lambert et al. 2008; Girgis et al. 2011; Zipursky 2014).

El hallazgo de estas altas tasas de remisión sintomática nos ha hecho preguntarnos si realmente estos pacientes con tan buena evolución van a requerir, o deben mantener un tratamiento profiláctico a largo plazo o indefinido.

“¿Hasta cuándo vamos a mantener este tratamiento, doctor?” nos preguntan, con frecuencia, los pacientes cuando se han recuperado de un primer episodio de psicosis. Esta es una pregunta crucial, los pacientes en las primeras fases de la esquizofrenia muy frecuentemente nos solicitan disminuir o retirar la medicación, además suelen tener menor conciencia de necesitar tratamiento a medio plazo. (Gitlin et al. 2001).

Si tenemos en cuenta, que los pacientes que sufren un primer episodio de psicosis, son pacientes jóvenes, y, tras haber presentado una remisión sintomática y funcional tras un tiempo de tratamiento, va a ser difícil mantenerlo a largo plazo, sobre todo, si no hay una base empírica en la que nos podamos apoyar. Las guías clínicas actuales y consensos tampoco se ponen de acuerdo.

El tiempo que deben mantener el tratamiento los pacientes que presentan un solo episodio de psicosis, permanece todavía sin aclarar.

En la mayoría de las guías clínicas actuales, si las revisamos, las recomendaciones de la duración del tratamiento de mantenimiento tras un Primer Episodio de Psicosis, observamos las discrepancias y la falta de acuerdo. Los consensos actuales sugieren 1 año de tratamiento antipsicótico. Aunque las actuales guías clínicas no son uniformes, y recomiendan desde los 6 meses (*APA, Guidelines 2002*); 1-2 años tras recuperación excelente en las guías australianas (2005) *Australian Clinical Guidelines* ; y en las guías canadienses, (2005) *Canadian Guidelines* proponen un mínimo de 1-2 años, y hasta 3 años, y, en los pacientes que hayan alcanzado una recuperación funcional se pueden considerar candidatos para sugerir un ensayo de retirada de la medicación. (1998).

Takeuchi y cols (Takeuchi et al. 2012) revisaron todas las guías clínicas y algoritmos de tratamiento para la esquizofrenia que fueron publicadas en inglés desde el año 2000, debido a que, las estrategias de tratamiento para la fase de mantenimiento en la esquizofrenia, siguen siendo inconsistentes en la literatura. Aunque la mayoría de las guías no recomiendan la discontinuación de los antipsicóticos antes de los 1-2 años de tratamiento, la mitad de ellas recomiendan parcialmente la discontinuación del tratamiento exclusivamente en primeros episodios de psicosis. El periodo de tratamiento se ha restringido a 2 años exclusivamente por la escasez de estudios randomizados de prevención de recaídas tras un primer episodio de psicosis que duren más de este período de tiempo (Kissling 1991), así que no tenemos, realmente información a partir de estos dos años, pero está claro que debe ser una recomendación de mínimos.

Pero, en realidad, todavía no está bien establecido en la literatura qué constituye la fase de mantenimiento en el tratamiento de la esquizofrenia, y menos en pacientes con un solo episodio psicótico y recuperación completa post episodio.

Hay una falta de estudios que nos avalen si, en pacientes que han sufrido un primer episodio de psicosis, se debe mantener el tratamiento tras la remisión y cuánto debe ser la duración de dicho tratamiento.

Tampoco podemos predecir todavía qué pacientes pueden ir bien sin medicación antipsicótica y quiénes van a recaer.

No tenemos predictores de resultado validados en las fases iniciales de la esquizofrenia, no sabemos qué pacientes van a ir bien sin tratamiento y quiénes, por el contrario recaerán.

La historia natural de los pacientes que están clínicamente estables tras un primer episodio de esquizofrenia que retiran la medicación permanece poco explorada en la actualidad por estudios clínicos sistemáticos, dando lugar a una carencia de base empírica que nos permita tomar decisiones clínicas acerca de continuar el tratamiento de mantenimiento.(Gitlin et al. 2001).

La gran mayoría de los pacientes que sufren un primer episodio de psicosis alcanzarán la remisión de los síntomas durante el primer año de tratamiento. No tenemos claro hasta cuándo debemos mantener el tratamiento con medicación antipsicótica en estos casos.

Existe la posibilidad de que un porcentaje de estos pacientes no vuelvan a presentar un nuevo episodio y no requieran continuar con el tratamiento antipsicótico, que les expone innecesariamente a efectos adversos a corto y largo plazo.

En la actualidad se están desarrollando algunos estudios para contestar esta pregunta pero ninguno de ellos presenta una muestra de pacientes con una estabilidad clínica y recuperación funcional y con un periodo de tratamiento tan amplio.

Estamos de acuerdo con que la discontinuación del tratamiento claramente lleva a presentar un mayor riesgo de recaídas en las muestras estudiadas, incluso en pacientes con remisión (Zipursky et al. 2014). Zipursky y cols (Zipursky et al. 2014), llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura existente acerca del riesgo de recurrencia de la sintomatología psicótica tras retirar la medicación en pacientes que habían logrado remisión clínica tras un primer episodio de psicosis, y concluyeron que no es recomendable retirar la medicación.

Pero nosotros vamos más allá, ya que pensamos que puede existir una submuestra especial de pacientes con una evolución clínica y funcional excelente, en la que la tasa de recaída tras la retirada de medicación podría ser muy baja.

Nuestros criterios tan estrictos de remisión clínica y funcional mantenidas en el tiempo, nos pueden llevar a pensar que podemos asumir, a priori, este buen resultado, y este es un punto crucial en nuestro estudio porque no existen estudios previos como este, con unos criterios tan restrictivos y una muestra tan bien valorada a largo plazo (3 años de seguimiento).

Por otro lado, en un estudio reciente, elaborado por el grupo de Groningen (Wunderink et al. 2013), en el que compararon la evolución a nivel funcional a los 7 años de seguimiento entre los pacientes que tras un primer episodio de psicosis, mantuvieron el tratamiento , y el grupo de pacientes en los que se redujo dosis o discontinuó el tratamiento. Estos autores han querido estudiar los efectos a largo plazo en términos de recuperación. Los pacientes eran incluidos en el estudio cuando

cumplían criterios de remisión clínica de 6 meses y se asignaban de forma aleatoria y randomizada al grupo de mantenimiento (MT) o de reducción/retirada de la medicación (DT). Se observó que el grupo DT presentaba tasas más altas de recuperación funcional que el grupo de mantenimiento (40,4% vs 17,6%), la estrategia de reducir las dosis de la medicación antipsicótica en pacientes con un primer episodio de psicosis muestra mejores resultados en términos de recuperación funcional a largo plazo.

Por todo lo referido anteriormente, tiene un gran interés clínico para nosotros poder establecer qué pacientes se podrían beneficiar de una retirada supervisada del tratamiento, qué condición clínica es apropiada para iniciar dicha Discontinuación e identificar características clínicas de buen pronóstico a medio –largo plazo.

Para ello debemos trabajar en la elaboración protocolos con unas definiciones comunes de remisión, recuperación sintomática, sindrómica y funcional ya que en los estudios revisados las definiciones de estabilidad y remisión sintomática variaban enormemente de unos a otros, siendo, por ejemplo, en algunos el criterio de inclusión una estabilidad clínica de un año, otros incluían pacientes estables con pocos síntomas psicóticos durante unos meses (Gitlin et al. 2001) el grupo de Groningen definió remisión sólo como remisión de síntomas positivos durante 6 meses y no tuvieron en cuenta sintomatología negativa ni funcionalidad. (Wunderink et al. 2007)

Desde PAFIP, en la fase de mantenimiento y como parte de la labor psicoeducativa de este período se administra esta información a pacientes y a familiares y se prepara la discontinuación del tratamiento farmacológico a aquellos pacientes que, tras un período de tratamiento con antipsicótico mínimo de 18 meses, han alcanzado una recuperación sindrómica de al menos 12 meses y una recuperación funcional de al menos 6 meses.

Llegado ese momento, si el paciente decide abandonar el tratamiento se le ofrece entrar en el programa de discontinuación de tratamiento, de forma que se garantiza un seguimiento estrecho del paciente durante al menos los primeros 18 meses y contacto posterior a los 36 meses, y la reanudación precoz del mismo en caso de exacerbación sintomatológica. (Mayoral et al, in press).

Dada la heterogenidad en la evolución clínica de la Esquizofrenia, sabemos que existe un porcentaje de pacientes que sólo van a presentar un único episodio de psicosis y que, tras una recuperación completa a nivel clínico y funcional, por tanto, no deberían mantener un tratamiento indefinido con fármacos antipsicóticos, con el consecuente riesgo de efectos secundarios que estos tratamientos presentan a muchos niveles (metabólico, cognitivo...). Debemos intentar clarificar qué pacientes cumplen estos criterios y evitarles así riesgos innecesarios y una mejor calidad de vida.

Tampoco tenemos información ni evidencia de qué factores sociodemográficos, clínicos, biológicos, o funcionales, podrían ser predictores de esta buena evolución y de la ausencia de recaídas tras la retirada del tratamiento.

Para ello es de suma importancia intentar estudiar muestras muy específicas de pacientes que cumplan criterios muy estrictos de remisión completa a nivel clínico y funcional, como nuestra muestra, porque no existen estudios de estas características y con esta muestra tan selecta de pacientes.

Parece no existir ningún estudio hasta la fecha que investigue los efectos a largo plazo de la retirada de la medicación antipsicótica en individuos que presentan una recuperación funcional completa tras un único y primer episodio de psicosis, ni estudios sobre los factores predictores de evolución funcional y de ausencia de recaídas tras la retirada del tratamiento antipsicótico.

3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

3. Justificación e hipótesis de trabajo

3.1 Justificación del trabajo

Como ha sido explicado en la introducción es de gran interés clínico estudiar la evolución de los pacientes que, tras alcanzar una recuperación funcional completa después de haber sufrido un primer episodio de psicosis, y habiendo mantenido el tratamiento durante 2 años, deciden retirar el tratamiento antipsicótico.

No existen datos en la literatura con una población de primeros episodios de psicosis con una recuperación funcional completa y que han realizado un tratamiento con buena adherencia al menos 18 meses.

Es una muestra con unos criterios muy estrictos de recuperación clínica y funcional y con un seguimiento a 3 años tras haber retirado la medicación antipsicótica.

Para los profesionales de la psiquiatría que estamos en contacto y tratando a estos pacientes, es de gran importancia poder tener datos para dar respuesta a una de las preguntas más frecuentes que nos hacen los pacientes y familiares:

“Ahora que estoy bien, hasta cuándo tengo que seguir tomando este tratamiento, doctor?”

3.2 Hipótesis de trabajo

3.2.1 Hipótesis 1: Dentro de los pacientes que presentan una buena evolución clínica después de un primer episodio de psicosis con una recuperación funcional completa, solamente un subgrupo de ellos podrán mantenerse asintomáticos sin la necesidad de seguir tomando fármacos antipsicóticos.

3.2.2 Hipótesis 2: El conocer las características de este subgrupo de pacientes permitirá establecer factores de buen pronóstico y poder identificar pacientes que se pudieran beneficiar de la discontinuación del tratamiento evitando así efectos secundarios adversos que estos tratamientos conllevan.

3.2.3 Hipótesis 3: Los pacientes que, tras un primer episodio de psicosis se han recuperado por completo y han decidido discontinuar el tratamiento, puede que tengan una mejor evolución a largo plazo respecto a su funcionamiento.

4. OBJETIVOS

4. Objetivos

4.1.- Estudiar la tasa de recaídas.

Examinar el curso longitudinal (36 meses) tras la retirada del tratamiento antipsicótico en pacientes que, tras un Primer Episodio Psicótico se hallan en Remisión clínica y recuperación funcional (definidas con criterios Clínicos y Funcionales) tras haber recibido tratamiento antipsicótico al menos durante 18 meses, en comparación con un grupo control que, cumpliendo los mismos criterios de remisión clínica y recuperación funcional, decidieron continuar con el tratamiento antipsicótico de mantenimiento.

4.2. Estudiar el tiempo hasta la recaída.

Estudiar el tiempo que tardan en recaer y evaluar si existen diferencias en los tiempos hasta la recaída entre ambos grupos

4.3.- Evaluar posibles factores predictores de recaída.

Investigar factores sociodemográficos, premórbidos y clínicos que puedan estar relacionados con el riesgo de recaída tras la retirada del tratamiento.

4.4. Investigar diferencias en funcionalidad.

Investigar las potenciales diferencias que puedan existir entre los dos grupos respecto al nivel de funcionalidad a los tres años de seguimiento.

5. MATERIAL Y METODO

5. Material y método

5.1 Ámbito del estudio

Este estudio se ha realizado dentro del “Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis” (PAFIP), dentro del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en Santander. Este Servicio forma parte del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM).

El programa PAFIP surge de la necesidad de dar una especial atención a las personas que debutan con un primer episodio de psicosis con todo lo que ello conlleva para su salud y ambiente sociofamiliar y laboral. Es un programa fundamentalmente de intervención clínica, pero añade la parte investigadora, tan importante para esclarecer muchos interrogantes acerca de esta enfermedad tan compleja.

Los objetivos del programa PAFIP son tanto de tipo asistencial como investigador. Desde el punto de vista asistencial da cobertura a todas las personas que en las áreas sanitarias de Santander y Laredo presenten un primer episodio de psicosis.

La definición operativa de primer episodio de psicosis para nosotros es: aquellos pacientes que presentan un episodio de psicosis y que nunca han recibido tratamiento por ello.

Dichos pacientes son atendidos por un equipo multidisciplinar y con una asistencia intensiva y se realiza un seguimiento en los tres primeros años que es el período crítico de la enfermedad.

Existe un protocolo de tratamiento farmacológico aleatorizado inicial con los distintos fármacos antipsicóticos disponibles y un seguimiento estrecho posterior con medidas que fomentan la adherencia terapéutica e intervenciones de optimización de dosis y reajuste farmacológico según la evolución clínica de los pacientes.

Además, dentro del programa, se realizan intervenciones psicoterapéuticas individuales y grupales, tanto para los pacientes como para las familias, y un seguimiento estrecho por enfermería e intervenciones a nivel psicosocial.

Los objetivos específicos asistenciales son la intervención precoz y recuperación temprana para mejorar la evolución de la enfermedad y la prevención de recaídas.

Desde el punto de vista investigador, se trata de un programa prospectivo y naturalístico que pretende mejorar el conocimiento sobre las fases iniciales de esquizofrenia y otras psicosis no afectivas, desde el punto de vista clínico, neurocognitivo, neuroanatómico, inmunológico y genético. En concreto, tres aspectos específicos han sido de interés fundamental en este programa: la creación de un laboratorio de neuropsicología, el desarrollo de una unidad de análisis de neuroimagen en psiquiatría y el estudio de marcadores endofenotípicos en esquizofrenia.

La Unidad forma parte del Área de Neurociencias del IDIVAL; es grupo de investigación consolidado del IDIVAL; grupo de investigación del CIBER en "Salud Mental" del ISCIII y se colabora con diversos centros de excelencia en Europa, Asia y EEUU.

Las principales líneas de investigación son:

- Investigación Clínica. Evaluación psicométrica y psicoeducación.
- Salud Física.

- Insight y adherencia
- Aspectos biológicos de la esquizofrenia: Neuroimagen y genómica.
- Cognición.
- Población de alto riesgo: Prevención.

El programa PAFIP inició su camino en Febrero del 2001 reclutando su primer paciente, con el objetivo de atender a la totalidad de los casos incidentes de esquizofrenia y trastornos psicóticos no afectivos de Cantabria. Previamente se había realizado una labor de difusión en los centros de salud de Atención Primaria y en las Unidades de Salud Mental, y se han realizado reuniones posteriores periódicas para mantener las derivaciones de los pacientes a este programa específico.

Inicialmente, la población de referencia que fue considerada, fue la población de la Comunidad Autónoma de Cantabria (población en 2011: 589.000 habitantes). El AS Santander (area I) es la más poblada con 317.237 habitantes, el AS Torrelavega (Area IV) con 146.756 habitantes, el AS Laredo (Area II) con 97.904 habitantes y, por último, el AS Reinosa (Area III) con 20.241 habitantes. Aunque en la actualidad la Unidad solamente atiende a la población de Área I y II (población en 2011: 415.141 habitantes).

Basándose en estudios epidemiológicos previos el rango de edad considerado diana fue de 15 a 60 años (población: 344.323 habitantes).

Se incluyeron todos aquellos pacientes con un primer episodio de psicosis que no hubiesen recibido un tratamiento adecuado durante más de 6 semanas. Asimismo no se incluyeron en el programa aquellos pacientes con un diagnóstico de dependencia a sustancias (salvo nicotina), trastorno neurológico o Retraso mental, al no considerarse este programa como el más apropiado para su tratamiento.

Las derivaciones al programa fundamentalmente vienen de estas vías: desde el Servicio de Urgencias del Hospital Marqués de Valdecilla, derivados desde las Unidades de Salud Mental y de centros de Atención Primaria de las Áreas Sanitarias de Laredo y Santander.

El estudio longitudinal PAFIP ha incorporado a 517 pacientes entre Febrero del 2001 y Septiembre del 2014.

Desde 2001 han sido referidos a este programa 586 pacientes, de estos 517 han sido incluidos en el programa asistencial, mientras que el resto, una vez alcanzada la estabilización (tras 3 años al menos de seguimiento y control) fueron derivados al servicio de salud correspondiente para recibir un tratamiento adecuado.

Tabla 5.1.1

		2011	2012	2013	2014*	TOTAL
Pacientes Referidos		41	34	41	35	151
Pacientes no incluidos**		4	8	10	7	29
Pacientes incluidos	Ambulatorios	6	1	9	12	28
	Ingresados	31	25	22	16	94
	TOTAL	37	26	31	28	122

* Datos hasta 12 de septiembre de 2014

** Incluyen tanto los excluidos como los que no se llegó a asignar número

5.2 Diseño del estudio y muestra

Se han reclutado pacientes del programa PAFIP, que se encontraban en seguimiento dentro del programa asistencial y por tanto cumpliendo los criterios generales de inclusión del Programa desde el inicio.

Los pacientes del Programa PAFIP cumplen los siguientes criterios de inclusión: edad comprendida entre los 15 y los 55 años, presentar un primer episodio de psicosis y cumplir los criterios diagnósticos clasificados en las categorías de la CIE-10: F20 a F29 Esquizofrenia y trastornos relacionados (Ver apéndice 1). Se definió como primer episodio de psicosis a: *“aquel estado psicopatológico, en el que por primera vez, y al margen de su duración, el paciente presenta síntomas psicóticos de suficiente intensidad como para permitir establecer un diagnóstico de psicosis, no habiendo recibido tratamiento psiquiátrico específico para ello”*.

Los criterios de exclusión para este estudio fueron: haber recibido tratamiento antipsicótico previo durante más de 4 semanas, presentar patología orgánica cerebral o diagnóstico de Retraso Mental según criterios CIE-10/ DSM-IV, o presentar diagnóstico de síndrome de dependencia a sustancias tóxicas (CIE-10/ DSM-IV).

Todos los pacientes y también los familiares han sido informados de los objetivos del programa y han firmado el consentimiento informado antes de ser incluidos. (Ver apéndice 1).

Es un estudio prospectivo, abierto, no aleatorizado, que evalúa el “outcome” a los 18 meses (primer corte transversal) y a los 36 meses (segundo punto) de seguimiento después de haber discontinuado o retirado la medicación antipsicótica a los

pacientes que, tras un primer episodio de psicosis, habían alcanzado una recuperación clínica y funcional completa.

Los criterios de entrada para esta investigación requerían que todos los sujetos hubieran sufrido un único episodio de psicosis, haber recibido tratamiento antipsicótico estable a dosis mínimas eficaces de acuerdo con el criterio del clínico que trataba al paciente y haber alcanzado la recuperación clínica y funcional completa tras ese único episodio.

Los criterios de inclusión específicos antes de entrar en el estudio eran los siguientes:

- 1) Haber cumplido un período mínimo de 18 meses con el tratamiento antipsicótico.
- 2) Cumplir criterios de remisión clínica al menos 12 meses antes de la inclusión.
- 3) Los pacientes debían cumplir criterios de recuperación funcional al menos 6 meses antes de la inclusión y
- 4) Los pacientes debían estar recibiendo dosis estables de medicación antipsicótica en dosis mínimas eficaces al menos los 3 meses previos a la inclusión.

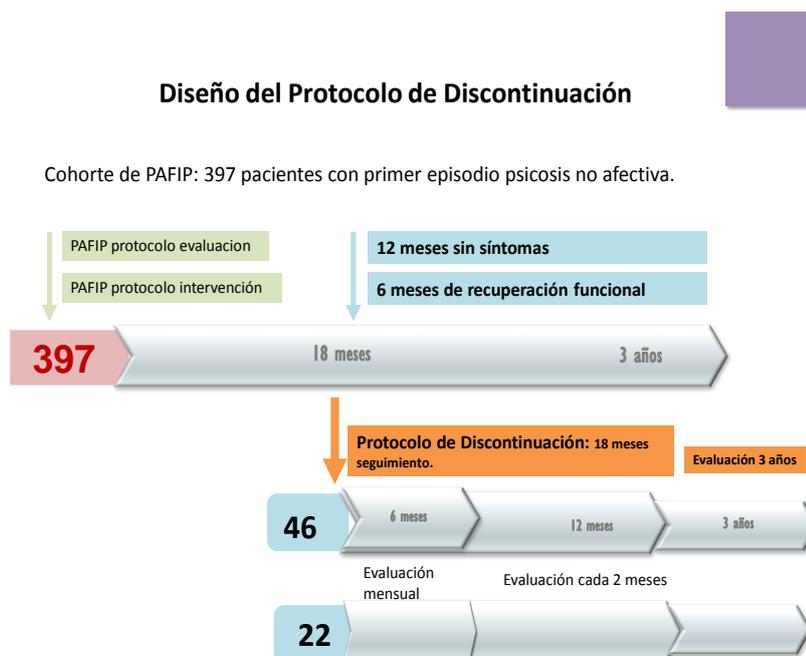
Con estos criterios y, después de explicar detalladamente la probabilidad de incrementarse el riesgo de recaída que implicaba retirar el tratamiento antipsicótico, los pacientes, voluntariamente decidieron entrar en el grupo de discontinuación o bien en el grupo control, que mantenían el tratamiento antipsicótico que venían tomando.

A los pacientes de ambos grupos se les realizó un seguimiento durante tres años.

Desde Julio del 2004 hasta Enero del 2011, a todos los individuos del programa PAFIP que cumplían los criterios anteriormente descritos se les ofrecía participar en el estudio. Sesenta y ocho pacientes con un primer episodio fueron seleccionados y decidieron participar en el estudio.

Los pacientes (N=46) que querían retirar el tratamiento antipsicótico fueron incluidos en el grupo de discontinuación del tratamiento, y los 22 individuos que eligieron continuar con el tratamiento prescrito tal como venían haciendo, fueron incluidos en el grupo de mantenimiento de la medicación (grupo control). Todos los pacientes incluidos fueron seguidos y recibieron de forma sistemática las mismas evaluaciones durante los 3 años de seguimiento. Ver Figura 5.2.1

Fig.5.2.1 Protocolo de seguimiento del estudio



5.2.1 Pacientes que discontinuaron tratamiento

Pacientes del Programa de Primeros Episodios Psicóticos (PAFIP) que cumplían los siguientes criterios:

-46 pacientes incluidos en el PAFIP con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico agudo y trastorno psicótico sin especificar según criterios DSM_IV_TR.

-Pacientes en tratamiento con antipsicóticos típicos (Haloperidol) y atípicos (Olanzapina, Risperidona, Quetiapina, Ziprasidona y Aripiprazol) distribuidos de forma aleatoria y siguiendo un determinado algoritmo en caso de no respuesta.

-Edades comprendidas entre 15 y 50 años.

-Sin evidencias de otras enfermedades neurológicas, Retraso Mental...

-Sin abuso de drogas que puedan ser causa directa de la sintomatología psicótica (queda excluido el trastorno psicótico inducido por tóxicos).

- Tratados como mínimo durante 18 meses con medicación antipsicótica.

-Con una estabilidad evaluada y medida por psiquiatras y psicólogos clínicos especializados y en seguimiento con entrevistas clínicas y pruebas psicométricas:

1.- Con Remisión Sindrónica los 18 meses previos medida mediante las siguientes escalas clínicas:

a. CGI_SI (gravedad de la enfermedad) ≤ 2 .

b. Sin cumplir criterios DSM_IV: Ningún criterio A >2 (BPRS) y no más de dos criterios con una puntuación igual a 2.

2.- Sin síntomas psicóticos en los últimos 12 meses:

a. CGI (Illness Severity) ≤ 2

b. BPRS Total ≤ 35

c. BPRS ≤ 3 en items psicosis

d. SAPS < 2 en 4 items (excluyendo afecto inapropiado)

e. SANS ≤ 3 en 5 items

3- Recuperación Funcional de al menos 6 meses:

a. DAS entre 0 – 1 con cambios siempre ≤ 1

b. GAF = 95

5.2.2. Pacientes que NO discontinuaron tratamiento (grupo control)

Los 22 pacientes que se incluyeron en este grupo fueron individuos que, cumpliendo todos los criterios anteriormente citados para iniciar una retirada de la medicación antipsicótica, por decisión propia prefirieron no realizarla y continuar con el tratamiento antipsicótico de mantenimiento que venían realizando.

5.2.3. Evaluaciones y Escalas

Para la evaluación de la gravedad de la sintomatología se utilizaron las siguientes escalas de valoración clínica: 1- CGI “Clinical Global Impression” (Guy y cols. 1991). 2- BPRS “ Brief Psychiatric Rating Scale “ versión extendida de 24 ítems (Overall J, 1962). 3- SAPS “Scale for Assessment of Positive Symptoms” (Andreasen y cols 1984). 4- SANS “Scale for Assessment of Negative Symptoms” (Andreasen y cols. 1983) (Ver anexo 1).

Para identificar los síntomas precoces de descompensación psicótica y ofrecer una intervención precoz efectiva, se utilizó la escala de señales temprana de Birchwood “Early Signs Scale” ESS (Birchwood et al. 1989) validada al español (ver Apéndice 1). Esta escala evalúa los signos de alarma tempranos que pueden indicar el inicio de una recaída. Es una escala autoaplicada para la detección de señales tempranas de psicosis a través de 4 escalas generales: 1. Ansiedad, 2. Negativismo, 3. Desinhibición, 4. Psicosis incipiente, que realizaban los pacientes del grupo de discontinuación en todas la entrevistas desde el inicio hasta los 18 meses.

La funcionalidad de los pacientes fue evaluada utilizando el ítem de disfunción global de la versión española de la escala DAS “ Disability Assessment Schedule” (Mañá y cols, 1998) (ver Anexo 1). La DAS es una entrevista semiestructurada para pacientes y familiares que evalúa y valora un número de preguntas relativas a distintas áreas del funcionamiento de la persona, como el autocuidado personal, la actividad, el aislamiento social, participación en tareas domésticas, relaciones con el cónyuge o pareja, contactos sociales, actuación en el trabajo, interés para conseguir empleo e intereses generales.

La adherencia al tratamiento antipsicótico fue evaluada con la información obtenida del paciente y de los familiares cercanos por el personal de enfermería, trabajadora social y psiquiatras implicados en el protocolo de seguimiento.

De forma consensuada se definió a los pacientes como pacientes con buena adherencia al tratamiento cuando tomaban de forma regular la medicación, al menos el 90% de la mediación prescrita. Todos los sujetos que cumplían los criterios de inclusión para este estudio presentaban buena adherencia al tratamiento.

Fiabilidad

Las entrevistas y las escalas han sido realizadas por varios psiquiatras entrenados en dichas escalas y con criterios equiparables.

5.2.4. Estabilización del tratamiento previo a la inclusión

La medicación antipsicótica fue disminuida progresivamente desde las dosis máximas iniciales hasta las dosis mínimas eficaces a criterio clínico del psiquiatra que trataba y seguía al paciente.

Los pacientes estaban estables con las dosis mínimas eficaces de antipsicótico (menos de la mitad de la dosis que se les prescribió al inicio de la enfermedad) al inicio de la discontinuación del tratamiento.

No había protocolo de reducción de las dosis de antipsicóticos desde la dosis máxima prescrita pero los psiquiatras fueron reduciendo la dosis de forma lenta y gradual hasta alcanzar la mínima dosis eficaz para evitar aparición de sintomatología psicótica secundaria a un descenso brusco de la medicación.

En el momento de iniciar el estudio, todos los pacientes se hallaban con unas dosis mínimas eficaces estables durante al menos 3 meses como muestran las siguientes tablas.

Tabla 5.2.4.1. Reducción de la medicación en el grupo control.

Código	Medicación	Dosis en el momento de discontinuación (mg)	Tiempo dosis mínima (meses)	Dosis previa (mg)	Tiempo dosis previa (meses)	Dosis máxima (mg)	Dosis máxima antipsicótico previo (mg)	Tiempo desde dosis máxima a mínima (meses)	Tiempo hasta discontinuación (meses)
60	RISP.	3.0	14.0	4.5	4.0	6.0		9.0	23.83
70	OLZ.	7.5	3.0	10.0	12.0	15.0		15.0	23.34
126	RISP.	1.5	4.0	2.0	5.0	6.0		22.5	28.53
130	ZIP.	80.0	18.0	100.0	2.0	100.0	HAL 5.0	5.75	24.10
140	HAL.	2.0	16.0	3.0	8.0	3.0		6.0	23.40
169	RISP.	1.0	12.0	1.5	3.0	6.0		11.3	23.74
211	QUET.	200.0	20.0	300.0	5.0	300.0		3.0	25.49
212	ZIP.	80.0	12.0	120.0	4.0	160.0		6.0	23.44
314	RISP.	2.0	24.0	2.0	24.0	2.0	QUET. 200.0	0.0	23.40
317	QUET.	300.0	15.0	400.0	4.0	600.0		9.0	23.83
319	OLZ.	7.5	11.0	10.0	13.0	10.0	ZIP. 80.0	14.0	25.32
324	ZIP.	60.0	13.0	80.0	9.0	160.0		10.5	24.66
327	ARIP.	10.0	15.0	15.0	8.0	30.0		4.5	24.36
356	RISP.	1.0	18.0	2.0	4.0	2.0	ZIP. 40.0	2.5	23.93
							ZIP. 40.0		
365	RISP.	1.0	19.0	2.0	3.0	4.0	ARIP. 20.0	10.5	24.07
383	RISP.	2.0	1.0	3.0	12.0	4.0	ZIP. 160.0	22.5	24.46
391	ARIP.	10.0	6.0	15.0	5.0	30.0		16.5	25.06
399	ARIP.	10.0	25.0			10.0		0.0	24.43
418	ZIP.	60.0	17.0	80.0	7.0	160.0		10.5	26.51
439	ARIP.	10.0	14.0	15.0	3.0	30.0		12.0	26.02
445	ARIP.	10.0	23.0	15.0	2.0	30.0		3.0	25.55
455	QUET.	200.0	8.0	300.0	12.0	400.0		6.0	24.69

Abrev. AMSP=Amisulpride; ARIP.=Aripiprazol; HAL= Haloperidol; OLZ.=Olanzapina; QUET.=Quetiapina; RISP.=Risperidona; ZIP.=Ziprasidona

Tabla 5.2.4.2. Reducción de la medicación en el grupo de discontinuación de la medicación.

Código	Medicación	Dosis en el momento de discontinuación (mg)	Tiempo dosis mínima (meses)	Dosis previa (mg)	Tiempo dosis previa (meses)	Dosis máxima (mg)	Dosis máxima antipsicótico previo (mg)	Tiempo desde dosis máxima a mínima (meses)	Tiempo hasta discontinuación (meses)
13	RISP.	1.5	2.0	3.0	14.0	6.0		24.0	38.05
14	OLZ.	5.0	8.0	7.5	8.0	10.0	RISP. 6.0	25.0	45.09
21	OLZ.	5.0	4.0	7.5	14.0	15.0	HAL. 9.0	24.0	41.85
24	OLZ.	5.0	4.0	7.5	9.0	20.0		32.0	34.15
26	RISP.	1.0	1.0	2.0	8.0	6.0		18.0	38.48
28	RISP.	0.5	2.0	1.0	5.0	2.0	HAL. 9.0 OLZ. 15.0	34.0	36.13
29	OLZ.	5.0	10.0	7.5	8.0	20.0		27.0	37.06
31	OLZ.	5.0	5.0	7.5	7.0	15.0	HAL. 7.0	32.0	36.53
33	OLZ.	5.0	9.0	7.5	5.0	20.0		24.0	36.10
44	OLZ.	7.5	17.0	10.0	2.0	20.0	HAL. 9.0	9.0	36.99
51	OLZ.	5.0	11.0	7.5	11.0	10.0	HAL. 7.0 RISP. 6.0	29.0	35.14
80	AMSP.	200.0	8.0	400.0	6.0	400.0	OLZ. 15.0	29.0	36.36
85	OLZ.	5.0	6.0	7.5	17.0	10.0		19.5	24.99
92	RISP.	1.0	6.0	1.5	17.0	3.0		23.0	30.12
95	RISP.	2.5	3.0	3.0	5.0	4.5		15.0	38.74
100	OLZ.	5.0	7.0	7.5	12.0	20.0		14.8	18.74
105	HAL.	2.0	12.0	3.0	3.0	6.0		6.0	17.62
108	OLZ.	5.0	6.0	7.5	10.0	10.0		12.0	25.12
117	ARIP.	10.0	4.0	15.0	18.0	15.0	HAL. 6.0	35.8	39.40
120	OLZ.	5.0	6.0	7.5	12.0	20.0		21.0	26.74
121	HAL.	1.0	9.0	1.5	10.0	5.0		19.5	25.98

Material y Método

Código	Medicación	Dosis en el momento de discontinuación (mg)	Tiempo dosis mínima (meses)	Dosis previa (mg)	Tiempo dosis previa (meses)	Dosis máxima (mg)	Dosis máxima antipsicótico previo (mg)	Tiempo desde dosis máxima a mínima (meses)	Tiempo hasta discontinuación (meses)
128	OLZ.	5.0	4.0	7.5	12.0	20.0		16.0	20.23
134	RISP.	2.0	9.0	3.0	9.0	4.0		9.0	20.76
138	HAL.	2.0	14.0	2.5	4.0	5.0		5.3	19.37
139	RISP.	1.0	9.0	1.5	12.0	4.0		32.8	37.95
144	RISP.	2.0	10.0	3.0	12.0	4.5	OLZ. 20.0	31.5	43.34
148	HAL.	1.5	10.0	2.0	13.0	3.0		16.5	25.82
157	RISP.	2.0	24.0	3.0	5.0	4.0		13.5	38.45
159	RISP.	0.5	6.0	1.0	5.0	6.0		23.5	30.38
160	HAL.	0.6	6.0	1.0	10.0	5.0		17.8	24.30
164	RISP.	1.0	18.0	1.5	6.0	2.0		7.5	25.32
165	OLZ.	7.5	16.0	10.0	15.0	20.0		18.0	38.05
167	OLZ.	5.0	8.0	7.5	19.0	20.0		30.5	37.32
171	OLZ.	5.0	6.0	7.5	13.0	20.0		3.0	19.90
173	RISP.	1.0	2.0	2.0	24.0	2.0		24.0	25.98
203	QUET.	150.0	17.0	200.0	12.0	400.0		5.0	33.36
207	QUET.	150.0	3.0	300.0	15.0	600.0		30.0	36.46
209	QUET.	150.0	21.0	200.0	4.0	600.0	ZIP. 80.0	6.0	28.40
213	QUET.	300.0	14.0	400.0	9.0	800.0		19.5	37.52
218	QUET.	200.0	6.0	300.0	14.0	500.0		20.5	28.23
221	RISP.	1.0	20.0	3.0	6.0	3.0		1.0	25.69
302	ARIP.	5.0	6.0	10.0	10.0	15.0		15.0	26.64
309	ARIP.	10.0	16.0	15.0	2.0	20.0		8.5	21.69
330	ZIP.	60.0	18.0	80.0	3.0	120.0		9.0	24.53
333	ARIP.	5.0	5.0	10.0	8.0	25.0		16.5	21.75

Abrev. AMSP=Amisulpride; ARIP.=Aripiprazol; HAL= Haloperidol; OLZ.=Olanzapina; QUET.=Quetiapina; RISP.=Risperidona; ZIP.=Ziprasidona

Las dosis y tipo de medicación previas a la discontinuación del tratamiento y durante el período de seguimiento clínico se registraron de forma exhaustiva (dosis equivalentes a clorpromazina) antes de retirar el tratamiento.

5.2.5. Definiciones de remisión clínica, remisión funcional y recaídas

1. “Remisión” fue definida de acuerdo con los criterios de Andreasen y colaboradores (Andreasen et al. 2005), según las puntuaciones de las escalas BPRS (Overall J, 1962) y SANS (Andreasen NC, 1983) (ver apéndice 1):

1- Una puntuación menor o igual que tres (≤ 3) en los seis ítems predefinidos de síntomas psicóticos de la BPRS – grandiosidad, suspicacia, contenido inusual del pensamiento, alucinaciones, desorganización conceptual y conducta extravagante.

2- La puntuación en los ítems de la SANS menor o igual que dos (≤ 2) simultáneamente en todos los ítems.

Estos criterios debían mantenerse al menos durante seis meses.

2. Las “Recaídas” fueron definidas como la aparición de algunos de los siguientes criterios durante el periodo de seguimiento:

1- Una puntuación de cinco o más en los ítems clave de la BPRS. Estos síntomas principales de la BPRS fueron: grandiosidad, contenido inusual del pensamiento, suspicacia, alucinaciones, desorganización conceptual y conducta extravagante.

2- Puntuaciones de la CGI (ver apéndice 1) mayores o iguales que seis (≥ 6) y un cambio en la puntuación de “bastante peor” o “mucho peor”.

3- Si precisaban Hospitalización debido a síntomas psicopatológicos.

4- Si los pacientes realizaron algún gesto o intento de suicidio.

3. Definimos “Exacerbación” como algún cambio de dos puntos en alguno de los síntomas clave para la psicosis en la puntuación de la BPRS, excluyendo los cambios en los que la puntuación quedaba en el nivel “no psicótico”, es decir, por debajo de tres (≤ 3).

Se consideró exacerbación o recaída cuando los pacientes presentaban la sintomatología descrita al menos una semana.(Crespo-Facorro et al. 2011; Caseiro et al. 2012)

La reintroducción del tratamiento antipsicótico se realizó de nuevo con su psiquiatra habitual cuando se evidenciaba la recurrencia de sintomatología psicótica. Ver tabla 5.2.5.1.

Tabla 5.2.5.1. Criterios de Pródromos, Exacerbación y Recaídas

	PRÓDROMOS	EXACERBACIÓN	RECAÍDA
DURACIÓN	>1 SEMANA	>1 SEMANA	
CGI-SI	< 4	4-5	6-7
BPRS	Ansiedad, preocupación somática. Hostilidad,tensión≥3 Síntomas psicóticos intermitentes <1 semana	Cambio en 2 puntos, siendo ≥ 3 en cualquiera de los 6 items psicóticos o suspicacia	6 ó 7
SAPS		3 (moderado) en cualquiera de los 4 items	4 ó 5
OTRAS MANIFESTACIONES			Hospitalización Autolesiones, l. suicidio/homicidio, C. violentas...
ACTUACIÓN	Tratamiento con benzodicepinas opcional. Siguen en el estudio	Reiniciar Tratamiento APS. Exclusión del estudio y derivación a PAFIP para tratamiento y estabilización.	Reiniciar Tratamiento APS Exclusión del estudio y derivación a PAFIP para tratamiento y estabilización.

Abrev. APS=ANTIPSICÓTICO.

De una manera sistemática se recogió información del paciente y de los familiares cercanos acerca de los factores que podían estar relacionados con las recaídas. Se registraron la presencia de tres factores que podían haber precipitado las recaídas:

- 1- Que el paciente refiriera haber abandonado el tratamiento antipsicótico (sólo en el grupo control).
- 2- El consumo de sustancias ilícitas.
- 3- Factores vitales estresantes.

El estado de funcional del paciente fue determinado recabando información del propio paciente y de sus familiares acerca de su autocuidado, la vida, su rol vocacional, sus relaciones familiares, sociales y de pareja en distintos aspectos. Las puntuaciones se basaron en la información obtenida del paciente, su familia, las notas clínicas del seguimiento y las observaciones de su psiquiatra en los últimos 6 meses previos a la inclusión en el estudio. El paciente y sus familiares fueron entrevistados por un psiquiatra y una trabajadora social de forma independiente y separada. Además, para puntuar la disfunción social, se utilizó el ítem “disfunción social global” de la versión española de la “Disability Assessment Schedule” (DAS) (Mañá y cols, 1998) (ver apéndice 1).

El ítem de disfunción social global se puntuaba con una escala graduada del 0 (no disfunción) al 5 (máxima disfunción). Se realizó un consenso entre las puntuaciones obtenidas de la entrevista con el psiquiatra y con la trabajadora social.

Combinando los criterios anteriormente citados, el estado funcional del paciente fue dicotomizado en “recuperación funcional” y “déficits funcionales”.

La recuperación funcional nos indicaba que el paciente se encontraba en esos momentos participando de una vida familiar, social y desempeñando un trabajo o estudio al mismo o mejor nivel que el previo, antes de sufrir el episodio de psicosis, sin ninguna disfunción social (puntuación en la DAS de 0).

5.2.6. Fase de seguimiento, protocolo

El grupo de pacientes (grupo diana) que discontinuó tratamiento antipsicótico fue valorado una vez al mes durante los primeros 6 meses de seguimiento, y cada dos meses desde el séptimo mes hasta los 18 meses de seguimiento (primer punto de corte). La frecuencia de las visitas clínicas se podía incrementar si había alguna necesidad por cambios clínicos de los pacientes. Desde el mes 19 hasta la valoración final, a los 36 meses (segundo punto de corte) la frecuencia de las entrevistas a los pacientes fue de acuerdo con el criterio clínico del psiquiatra que les seguía.

Los pacientes que mantuvieron el tratamiento, es decir, del grupo control, fueron valorados y seguidos de forma regular según el criterio de su psiquiatra durante los tres años de seguimiento.

Tanto la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) como la CGI (Clinical Global Impression) se pasaban en todas las entrevistas clínicas en las que era necesario objetivar y evaluar cambios en la sintomatología para decidir si existía una exacerbación o una recaída.

Los pacientes abandonaban el protocolo de seguimiento establecido para el grupo de discontinuación, y se reintroducía tratamiento antipsicótico, cuando aparecía alguna de las siguientes condiciones:

1- Aparición de una exacerbación o recaída de síntomas psicóticos de acuerdo con las definiciones descritas anteriormente.

2- Empeoramiento clínico, que, aunque no cumpliera los criterios anteriores de recaída pero que justificaba un cambio en el régimen de tratamiento de acuerdo con el juicio clínico del psiquiatra que seguía al paciente.

Todos estos criterios intentaban facilitar la detección de pequeños cambios sintomáticos en los pacientes que habían retirado la medicación.

Nuestro objetivo era poder intervenir lo antes posible una vez que se detectaba que el paciente comenzaba a padecer de nuevo sintomatología psicótica y así, evitar, a ser posible, un episodio psicótico florido.

En el grupo que mantuvo el tratamiento, es decir, el grupo control, los individuos continuaron el tratamiento con su régimen estándar de entrevistas clínicas y con el tratamiento previo, a las dosis mínimas eficaces como establecía su psiquiatra habitual basándose en su estado clínico y sus necesidades.

Durante los tres años de seguimiento no se realizaron de forma sistemática otras intervenciones psicológicas en ninguno de los dos grupos de pacientes. Se permitió prescribir ansiolíticos o hipnóticos (lormetazepam, lorazepam o clonazepam), así como antidepresivos, si por razones clínicas era necesario.

5.2.7 Medición de los Resultados

1. Medidas Primarias: Tasa de recaída y tiempo hasta la recaída

El principal resultado fue el porcentaje de recaídas/ exacerbaciones en los dos grupos de pacientes, los que discontinuaron tratamiento y los que mantuvieron el tratamiento, y el tiempo medio hasta que apareció la recaída.

2. Medidas secundarias de resultado: gravedad de la psicopatología clínica y funcionalidad a los tres años de seguimiento.

Las diferencias clínicas en psicopatología entre los dos grupos fueron evaluadas por la media del cambio desde la entrada en el estudio hasta los 3 años de seguimiento en las puntuaciones totales de las siguientes escalas: BPRS, CGI, SAPS y SANS, además se calculó la tasa de recuperación funcional individual.

3. Cálculo de la dosis media diaria de medicación antipsicótica y cronología de la dosificación.

Para comparar las dosis de los distintos antipsicóticos que tomaban los pacientes, se convirtieron a dosis equivalentes de clorpromazina. Las dosis equivalentes de clorpromazina se calcularon en base a datos de la literatura existentes (Woods 2003) (Gardner et al. 2010).

Los datos de las dosis fueron recogidos sistemática y rigurosamente al inicio y cada tres meses durante el período de seguimiento.

Tabla 5.2.7.1

Material y Método

Código de paciente APS	0	S1	S2	S3	S4	S6	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M27	M30	M33	M36	M39	M42	M45
11 OLZ	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	7.5	5.0	5.0	2.5	2.5		
13 RISP	2.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	4.5	4.5	4.5	4.5	3.0	3.0	3.0	1.5	1.5			
14 RISP-OLZ	2.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	4.0	4.0	4.0	4.0	OLZ 10	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0
21 HAL-OLZ	9.0	9.0	9.0	7.0	7.0	7.0	7.0	4.5	4.0	OLZ 15	15.0	12.5	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0	
24 OLZ	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	15.0	15.0	15.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	5.0			
26 RISP	2.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	4.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	1.0		
28 HAL-OLZ-RISP	5.0	9.0	9.0	7.0	7.0	7.0	5.0	OLZ 15	10.0	10.0	10.0	7.5	RISP 2	1.5	1.5	1.0	1.0	0.5			
29 OLZ	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	15.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0	5.0			
31 HAL-OLZ	5.0	7.0	7.0	7.0	7.0	5.0	5.0	4.0	OLZ 15	15.0	15.0	12.5	10.0	10.0	7.5	7.5	5.0	5.0			
33 OLZ	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	5.0	5.0	5.0			
44 HAL-OLZ	5.0	9.0	9.0	9.0	9.0	OLZ 10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5			
51 HAL-OLZ	7.0	7.0	5.0	5.0	5.0	3.5	3.5	OLZ 10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0	5.0			
60 RISP	3.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	4.5	4.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
70 OLZ	10.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	12.5	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5			
80 RISP-OLZ-AMSP	2.0	6.0	6.0	6.0	6.0	OLZ	15.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	AMSP 400.0	400.0	200.0	200.0	200.0			
85 OLZ	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0							
92 RISP	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0					
95 RISP	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	2.0	2.0	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.0	4.0	3.0	3.0	2.5		
100 OLZ	10.0	20.0	15.0	15.0	15.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0									

Material y Método

Código de paciente	0	S1	S2	S3	S4	S6	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M27	M30	M33	M36	M39	M42	M45
105 HAL	4.0	6.0	5.0	4.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0									
108 OLZ	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0							
117 HAL-ARIP	4.0	6.0	4.5	4.5	4.5	3.5	3.5	3.5	3.0	3.0	3.0	ARIP 15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	10.0	10.0		
120 OLZ	10.0	15.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0						
121 HAL	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	5.0	3.5	2.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0							
126 RISP	3.0	5.0	5.0	6.0	6.0	6.0	4.0	2.5	2.5	2.5	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5						
128 OLZ	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0								
130 HAL	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0							
134 RISP	2.0	2.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0								
138 HAL	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0	3.0	2.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0									
139 RISP	3.0	4.0	4.0	4.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0			
140 HAL	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0							
144 OLZ-RISP	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	12.5	RISP 4.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
148 HAL	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.5	2.5	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5	1.5							
157 RISP	3.0	3.0	4.0	4.0	3.0	4.0	3.5	3.5	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0			
159 RISP	3.0	3.0	6.0	5.0	5.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	0.5	0.5	0.5					
160 HAL	5.0	5.0	3.5	3.5	3.0	3.0	3.0	2.0	1.0	1.0	1.0	0.6	0.6	0.6							
164 RISP	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0							
165 OLZ	10.0	15.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5			
167 OLZ	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0			

Material y Método

Código de paciente	0	S1	S2	S3	S4	S6	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M27	M30	M33	M36	M39	M42	M45
169 RISP	3.0	6.0	6.0	6.0	3.0	3.0	3.0	2.0	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0							
171 OLZ	10.0	20.0	15.0	15.0	10.0	10.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0								
173 RISP	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0						
203 QTP	200.0	400.0	400.0	400.0	400.0	300.0	200.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0				
207 QTP	300.0	600.0	600.0	600.0	600.0	600.0	600.0	400.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	150.0	150.0			
209 ZPS-QTP	40.0	80.0	80.0	60.0	60.0	40.0	600.0	200.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0						
211 QTP	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0						
212 ZPS	40.0	80.0	80.0	80.0	160.0	160.0	160.0	160.0	120.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0						
213 QTP	400.0	800.0	800.0	800.0	800.0	800.0	600.0	300.0	400.0	400.0	400.0	400.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0			
218 QTP	200.0	300.0	500.0	500.0	500.0	500.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	200.0	200.0	200.0						
221 RISP	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0						
302 ARIP	10.0	10.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0		10.0	10.0	10.0	5.0	5.0	5.0						
309 ARIP	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	15.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0								
314 QTP-RISP	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	RISP 1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0			
317 QTP	200.0	300.0	300.0	400.0	400.0	600.0	600.0	400.0	400.0	400.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	200.0		
319 ZPS-OLZ	40.0	40.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	60.0	60.0	OLZ 7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5			
324 ZPS	40.0	80.0	160.0	160.0	160.0	160.0	120.0	80.0	80.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0			
327 ARIP	10.0	15.0	20.0	25.0	30.0	30.0	25.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0				
330 ZPS	40.0	80.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	80.0		60.0	60.0	60.0	60.0	60.0							
333 ARIP	10.0					25.0	15.0	15.0	15.0	10.0	10.0	5.0	5.0								

Material y Método

Código de paciente	0	S1	S2	S3	S4	S6	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M27	M30	M33	M36	M39	M42	M45	
356 ZPS-RISP	40.0	80.0	80.0	80.0	80.0	RISP 2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
365 ZPS-ARIP- RISP	40.0	80.0	80.0	80.0	80.0	ARIP 25.0	RISP 2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
383 ZPS-RISP	40.0	80.0	120.0	120.0	120.0	160.0	160.0	100.0	100.0	RISP 3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
391 ARIP	10.0	15.0	20.0	25.0	25.0	30.0	25.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	10.0	10.0								
399 ARIP	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0								
418 ZPS	40.0	60.0	80.0	100.0	120.0	120.0	80.0	80.0	80.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
439 ARIP	10.0	10.0	15.0	20.0	25.0	30.0	30.0	25.0	20.0	15.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0							
445 ARIP	5.0	15.0	30.0	25.0	20.0	15.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
455 QTP	100.0					300.0	400.0	400.0	400.0	400.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0

Abrev. APS= ANTIPSICÓTICOS

S= SEMANA; M= MES

ARIP= ARIPIRAZOL; AMSP= AMISULPRIDE; HAL=HALOPERIDOL; OLZ= OLANZAPINA; QTP=QUETIAPINA; RISP= RISPERIDONA; ZPS= ZIPRASIDONA.

5.3 Análisis estadístico

Para la codificación y el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS.19. Se consideraron como estadísticamente significativos los resultados con valores de $p < 0,05$. Todas las variables se testaron como una distribución normal usando el Test de Kolmogorov-Smirnov. Para asegurar la comparabilidad entre grupos, se testaron las características sociodemográficas y clínicas basales con un análisis simple de la varianza (ANOVA) para las variables que seguían una distribución normal, y el test de U Mann-Whitney para las variables que no seguían una distribución normal.

Las variables categóricas fueron analizadas usando el test del Chi-Cuadrado. No se realizaron ajustes para comparaciones múltiples.

El primer objetivo de este estudio era comprobar que la hipótesis de que tras la discontinuación de la medicación en pacientes después de un primer episodio psicótico versus el mantenimiento del tratamiento a dosis mínimas eficaces resultarían en diferentes tasas de recaída.

Para valorar el tiempo hasta la recaída se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan- Meier y el test Log-Rank de comparación de curvas de supervivencia.

Tanto el análisis de la varianza (ANOVA) como el Test de U Mann-Whitney se usaron para comparar la sintomatología clínica y la funcionalidad a los tres años entre los dos grupos. Los porcentajes de las tasas de recaída entre grupos fueron analizados con medias de test de chi cuadrado.

Todos los pacientes incluidos en el análisis tenían, al menos las evaluaciones en el momento basal y a los tres años de seguimiento.

También se realizaron comparaciones dentro de cada grupo usando el T-test para analizar diferencias entre el momento basal y el final. Se utilizaron los test de Fisher y del chi- cuadrado para evaluar los datos categóricos. Todas estas hipótesis se probaron usando un nivel de significación de 0,05.

El segundo objetivo de este estudio era intentar identificar factores predictores de recaída tras la retirada de la medicación antipsicótica. Se creó una variable dicotómica a la cual se le asignó el valor “1” si el paciente había sufrido una recaída.

Se utilizaron el análisis simple de la varianza (ANOVA) y el test U-Mann-Whitney para comparar características (variables sociodemográficas, premórbidas, clínicas y abuso de drogas) de los pacientes entre los dos grupos. Las variables analizadas incluyeron el género, edad de inicio de la enfermedad, DUP (duración de la psicosis sin tratar), puntuación total inicial en la BPRS, SANS, SAPS, funcionamiento premórbido, uso de cannabis durante el seguimiento, historia familiar de psicosis y conciencia de enfermedad (insight). Posteriormente se realizó una regresión logística para examinar un modelo de predicción multivariante que incluía todas las variables potencialmente útiles.

Las variables significativas con poder predictivo ($p < 0.05$) resultantes de primer análisis comparando los pacientes que recayeron y los que no recayeron, se introdujeron en un análisis de regresión logística binario para discriminar, en el grupo que discontinuó el tratamiento, aquellos pacientes que recayeron (recaída como variable dependiente).

Las diferencias entre grupos en el grado de cambio en las puntuaciones clínicas desde el momento basal se evaluaron mediante el análisis de la covarianza (ANCOVA) después de haber controlado las puntuaciones basales.

6. RESULTADOS

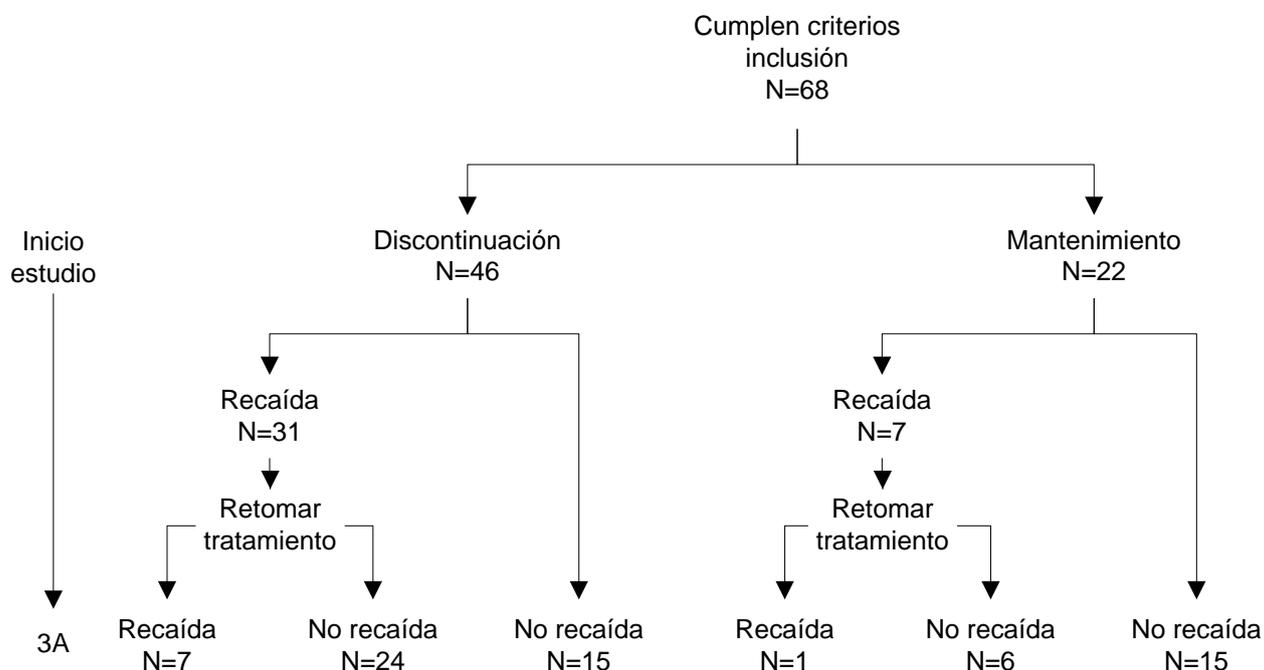
6. Resultados

6.1. Perfil del estudio

Todos los sujetos que cumplieron los criterios para iniciar este estudio presentaban una buena adherencia terapéutica de acuerdo con los criterios anteriormente descritos (tomar regularmente por lo menos el 90% de la medicación prescrita).

En la siguiente figura (fig. 6.1.1) se muestra el perfil del estudio: 68 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el estudio de discontinuación de la medicación antipsicótica. A todos los pacientes se les ofreció la posibilidad de retirar la medicación y 22 decidieron voluntariamente continuar con ella, mientras que 46 eligieron la retirada supervisada de la misma.

El seguimiento se hizo a tres años y se describen las recaídas acontecidas en ambos grupos durante ese período de seguimiento y la intervención realizada (retomar tratamiento antipsicótico en los pacientes que estaban sin medicación).

Fig 6.1.1

6.2. Descripción de la cohorte del estudio

De la cohorte de PAFIP de 397 pacientes que habían sufrido un primer episodio de psicosis y realizaban seguimiento dentro del programa de intervención clínica desde sus inicios en Enero del 2001, 68 pacientes cumplían los criterios de inclusión anteriormente descritos. El estudio comenzó en Junio del 2004 y se reclutaron los pacientes hasta Enero del 2011.

Si comparamos el grupo de nuestro estudio (68 pacientes) con el resto de pacientes incluidos en el Programa PAFIP (N=329), la muestra de nuestro estudio mostró tener una menor frecuencia de diagnóstico de Esquizofrenia (39.7%) frente a la muestra general de PAFIP, en la que había un 60.8% de diagnósticos de Esquizofrenia [χ^2 (df=1)=10.232; p=0.001]. Los pacientes de nuestra estudio, además, presentaron un inicio de la enfermedad más tardío (muestra del estudio=30.0±8.0; PAFIP= 28.4±9.2; p=0.036) expresado en años, y un nivel educativo más alto (p=0.007). Diferencias, todas ellas, significativas.

Todas estas variables anteriormente descritas, parecen estar asociadas con una mejor evolución y pronóstico de la enfermedad.

En la submuestra de nuestro estudio había un mayor porcentaje de mujeres que en la muestra PAFIP general, aunque sin llegar a alcanzar un grado de significación (47.1% varones en el grupo de estudio; 59.0% en muestra PAFIP; p=0.071), también variable que parece estar asociada con un mejor pronóstico de la enfermedad.

En el resto de variables clínicas (BPRS, CGI, SANS y SAPS iniciales, duración de psicosis y de enfermedad en meses, historia familiar psiquiátrica, ingreso hospitalario psiquiátrico) socio-demográficas (raza, nivel socio-económico familiar, vivir en área urbana, vivir en familia, estudios, ser soltero, desempleado), y de consumo de sustancias (tabaco, cannabis, alcohol y otras sustancias tóxicas) no se hallaron diferencias con grado de significación entre ambas muestras. (Ver tabla 6.2.1).

Tabla 6.2.1. Comparación de características sociodemográficas, premórbidas y clínicas al inicio del estudio entre muestra de pacientes (N=68) y el resto de los pacientes de PAFIP (N=329).

Características	Grupo estudio (N=68)		PAFIP (N=329)		U	p
	Media	SD	Media	SD		
Edad admisión, años	30.7	8.2	29.7	9.7	U=9879.0	0.129
Edad inicio psicosis, años	30.0	8.0	28.4	9.2	U=9383.5	0.036
Duración enfermedad, meses	19.2	23.9	27.3	45.5	U=10520.5	0.668
Duración psicosis, meses	8.4	14.3	15.9	36.4	U=10017.0	0.174
SAPS Puntuación inicial	13.8	4.5	13.4	4.3	U=10867.5	0.711
SANS Puntuación inicial	6.4	5.8	7.2	6.3	U=10503.5	0.427
BPRS Puntuación inicial	61.6	12.9	62.6	12.5	F=0.347	0.556
CGI Gravedad inicial	6.2	0.7	6.3	0.7	U=10096.5	0.165
Dimensión positiva inicial	7.2	2.3	7.5	2.4	U=10308.0	0.279
Dimensión negativa inicial	4.3	5.2	5.5	5.8	U=9791.0	0.100
Dimensión desorganizada inicial	6.6	3.7	6.0	3.4	U=10335.0	0.318
	N	%	N	%	χ^2 (df=1)	p
Diagnóstico						
Esquizofrenia	27	39.7	200	60.8	10.232	0.001
Otros diagnósticos	41	60.3	129	39.2		
Trastorno psicótico breve	5	7.4	37	11.2		
Trastorno psicótico no especificado	4	5.9	23	7.0		
Trastorno esquizofreniforme	30	44.1	66	20.1		
Trastorno esquizoafectivo	2	2.9	3	0.9		
Sexo(varones)	32	47.1	194	59.0	3.259	0.071
Raza(caucásicos)	67	98.5	319	97.0	0.515	0.473
Nivel estudios (básico)	23	33.8	170	51.8	7.309	0.007
Nivel económico padres (bajo)	37	54.4	170	52.5	0.085	0.770
Zona urbana (sí)	45	33.8	249	24.1	2.793	0.095
Vive con padres (sí)	49	72.1	239	72.9	0.018	0.892
Estudia (sí)	15	22.1	61	18.6	0.435	0.509
Soltero (sí)	50	73.5	246	75.0	0.065	0.799
Desempleado (sí)	23	33.8	153	46.6	3.751	0.053
Antecedentes familiares psicosis (sí)	15	22.1	73	22.3	0.001	0.972
Hospitalizado inicio (sí)	42	61.8	214	65.0	0.265	0.607
Tabaco (sí)	42	61.8	191	58.1	0.320	0.572
Cannabis (sí)	28	41.2	143	43.5	0.120	0.729
Alcohol (sí)	38	56.7	177	53.8	0.191	0.662
Otras drogas (sí)	12	17.6	80	24.4	1.436	0.231

Abreviaturas: BPRS: Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica; CGI: Impresión Clínica Global; SANS: Escala de Evaluación de Síntomas Negativos. SAPS: Escala de Evaluación de Síntomas Positivos.

De los 68 pacientes de nuestro estudio:

- 46 eligieron retirar el tratamiento (grupo de discontinuación).
- 22 prefirieron continuar con él (grupo mantenimiento o control).

6.2.1. Variables Socio-demográficas

Si describimos las características socio-demográficas de esta submuestra de PAFIP, y muestra de nuestro estudio de discontinuación (68 pacientes del estudio), nos encontramos que: el 47.1% de los pacientes eran hombres, de raza caucásica el 98,5% y con una edad media de $30,7 \pm 8,2$ años.

El 66.2% vivía en área urbana, un 54.4% convivía con su familia de origen (padres y hermanos), el 22.1% estaban estudiando, un 33.8% habían acabado el grado elemental de estudios y el 33.8% se encontraban en situación de desempleo en el momento del inicio de la psicosis. El 54.4% de las familias refería un nivel socio-económico bajo/ trabajadores no cualificados. El 73.5% referían no tener pareja sentimental.

Si separamos los dos grupos (grupo de discontinuación y grupo de mantenimiento de la medicación) y comparamos estas variables, no hay diferencias significativas en edad, sexo ni raza, siendo los dos grupos comparables en dichas variables.

Ver tabla 6.2.2.

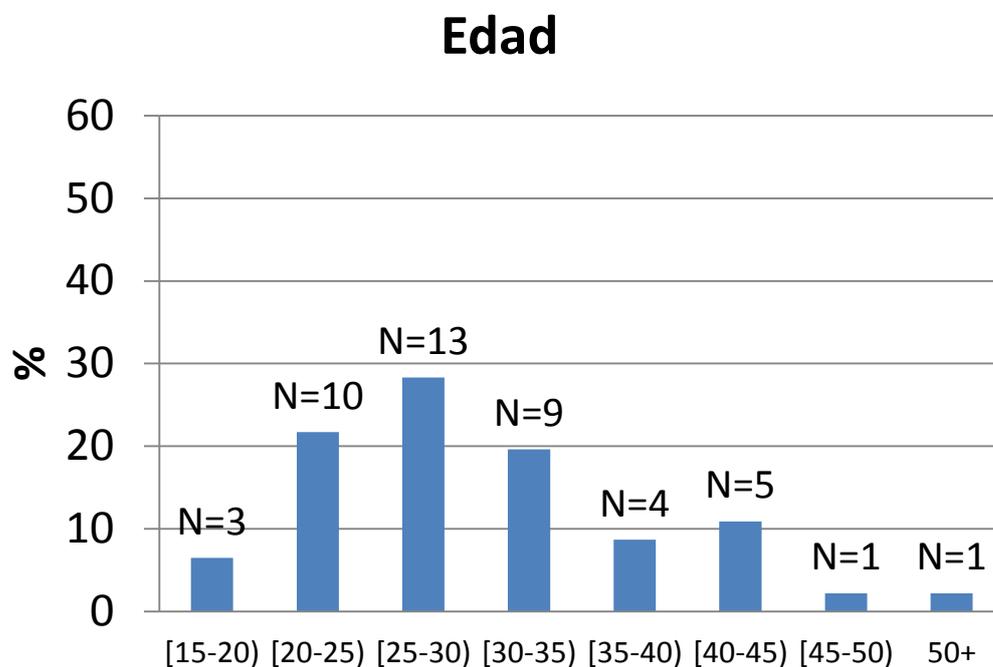
Tabla 6.2.2. Características sociodemográficas y clínicas de 68 pacientes sin tratamiento previo con un primer episodio de psicosis.

Características	Total (N=68)		Mantenimiento (N=22)		Discontinuación (N=46)		p
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Edad admisión, años	30.7	8.2	31.1	8.3	30.5	8.2	F=0.075 0.785
Edad inicio psicosis, años	30.0	8.0	30.3	8.3	29.8	8.0	F=0.055 0.816
Duración enfermedad, meses	19.2	23.9	22.1	30.8	17.8	20.1	U=425.500 0.290
Duración psicosis, meses	8.4	14.3	9.2	11.7	8.0	15.5	U=502.000 0.958
Tratamiento hasta discontinuación, días	876.8	209.4	745.5	37.5	937.3	226.6	U=231.500 0.000
SAPS Puntuación inicial	13.8	4.5	14.3	5.5	13.5	4.0	F=0.429 0.515
SANS Puntuación inicial	6.4	5.8	7.6	6.6	5.9	5.4	U=432.500 0.333
BPRS Puntuación inicial	61.6	12.9	64.6	14.3	60.1	12.1	F=1.827 0.181
CGI Gravedad inicial	6.2	0.7	6.5	0.7	6.1	0.6	U=308.000 0.004
Dimensión positiva inicial	7.2	2.3	7.4	2.5	7.0	2.2	U=475.500 0.668
Dimensión negativa inicial	4.3	5.2	4.9	5.5	4.0	5.1	U=440.000 0.372
Dimensión desorganizada inicial	6.6	3.7	6.9	4.0	6.5	3.5	F=0.181 0.672
	N	%	N	%	N	%	χ^2 (df=1) p
Diagnóstico							
Esquizofrenia	27	39.7	11	50.0	16	34.8	1.440 0.230
Otros diagnósticos	41	60.3	11	50.0	30	65.2	
Trastorno psicótico breve	5	7.4	0	0.0	5	10.9	
Trastorno psicótico no especificado	4	5.9	0	0.0	4	8.7	
Trastorno esquizofreniforme	30	44.1	10	45.5	20	43.5	
Trastorno esquizoafectivo	2	2.9	1	4.5	1	2.2	
Sexo(varones)	32	47.1	9	40.9	23	50.0	0.494 0.482
Raza(caucásicos)	67	98.5	21	95.5	46	100.0	2.122 0.145
Nivel estudios (básico)	23	33.8	7	31.8	16	34.8	0.058 0.809
Nivel económico padres (bajo)	37	54.4	12	54.5	25	54.3	0.000 0.988
Zona urbana (sí)	45	66.2	15	68.2	30	65.2	0.058 0.809
Vive con padres (sí)	37	54.4	12	54.5	25	54.3	0.000 0.988
Estudia (sí)	15	22.1	4	18.2	11	23.9	0.284 0.594
Soltero (sí)	50	73.5	18	81.8	32	69.6	1.148 0.284
Desempleado (sí)	23	33.8	6	27.3	17	37.0	0.624 0.430
Antecedentes familiares psicosis (sí)	15	22.1	6	27.3	9	19.6	0.514 0.473
Hospitalizado inicio (sí)	42	61.8	14	63.6	28	60.9	0.048 0.826
Tabaco (sí)	42	61.8	14	63.6	28	60.9	0.048 0.826
Cannabis (sí)	28	41.2	10	45.5	18	39.1	0.246 0.620
Alcohol (sí)	38	56.7	12	54.5	26	57.8	0.063 0.802
Otras drogas (sí)	12	17.6	4	18.2	8	17.4	0.006 0.936

Abreviaturas: BPRS: Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica; CGI: Impresión Clínica Global; SANS: Escala de Evaluación de Síntomas Negativos. SAPS: Escala de Evaluación de Síntomas Positivos.

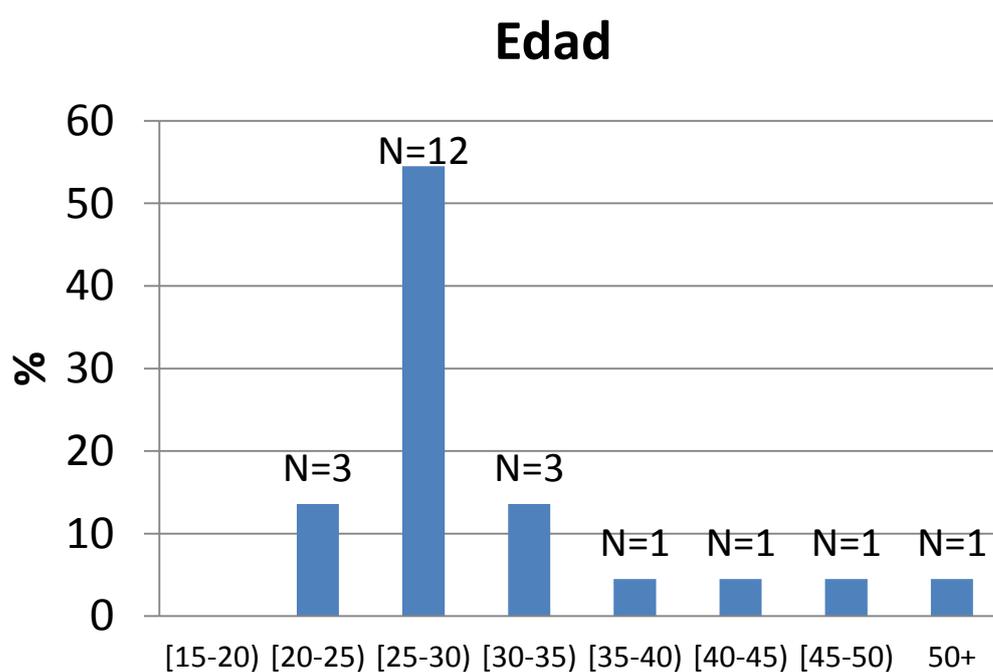
En el grupo de discontinuación la distribución por edades fue la siguiente:

Fig 6.2.1 Distribución por edades grupo discontinuación



Mientras que en el grupo de mantenimiento (N=22).

Fig.6.2.2 Distribución por edades grupo mantenimiento.



No se observaban diferencias significativas entre los dos grupos para ninguna de las variables socio-demográficas restantes: nivel educacional, nivel socioeconómico de su familia, estado civil, si residían con familia, o en áreas urbanas, si estaban trabajando o estudiando. Variables, todas ellas, relacionadas con la evolución y el pronóstico de las psicosis y en concreto de la Esquizofrenia, según se describe ampliamente en la literatura.

6.2.2. Variables Clínicas

La edad media en la que los 68 pacientes de la muestra total de nuestro estudio iniciaron la psicosis fue de $30,0 \pm 8,0$ años.

La duración media, en meses, de la enfermedad y de los síntomas psicóticos fueron de $19,2 \pm 23,9$ y $8,4 \pm 14,3$ meses, respectivamente. La duración media del tratamiento con medicación antipsicótica hasta que iniciaron el estudio de discontinuación fue, expresada en días, de $876,8 \pm 209,4$ días.

Las puntuaciones totales medias de las escalas clínicas de psicosis, BPRS y gravedad clínica de enfermedad iniciales fueron: BPRS= $61,6 \pm 12,9$; CGI= $6,2 \pm 0,7$; SANS= $6,4 \pm 5,8$; SAPS= $13,8 \pm 4,5$.

Un 39.7% (27 pacientes) de la muestra cumplía criterios clínicos para diagnóstico de Esquizofrenia, mientras que el 60.3% presentaban otros diagnósticos como: T. Psicótico Breve 7.4% (5 pacientes); Trastorno Psicótico no especificado 5.9% (4 pacientes); Trastorno Esquizofreniforme 44.1% (30 pacientes) y Trastorno esquizoafectivo 2.9% (2 pacientes). Diagnósticos todos ellos realizados a los 6 meses de

seguimiento tras el inicio de seguimiento y tratamiento en el programa PAFIP, mediante la entrevista estructurada SCID.

El 22.1% de los pacientes refirieron presentar antecedentes familiares de psicosis y un 61.8% tuvieron que ser hospitalizados en la Unidad de Agudos de Psiquiatría del HUMV por el episodio de psicosis.

Si comparamos ahora ambos grupos (mantenimiento y discontinuación), no se encontraron diferencias significativas respecto a las variables clínicas como: edad de inicio de la psicosis, edad de inicio e inclusión en el programa de PAFIP, duración de la enfermedad, ni en la duración de la psicosis.

Las puntuaciones totales iniciales en las escalas clínicas de valoración de sintomatología positiva (SAPS), negativa (SANS), de la BPRS, de las dimensiones positiva, negativa y desorganizada no fueron diferentes de manera significativa, sin embargo, sí de la CGI (escala que valora la gravedad clínica).

Los pacientes en el grupo control (mantenimiento), puntuaban más alto que los pacientes del grupo de discontinuación en la valoración inicial (CGI inicial: Mantenimiento= 6.5 ± 0.7 ; Discontinuación= 6.1 ± 0.6 , $p=0.004$).

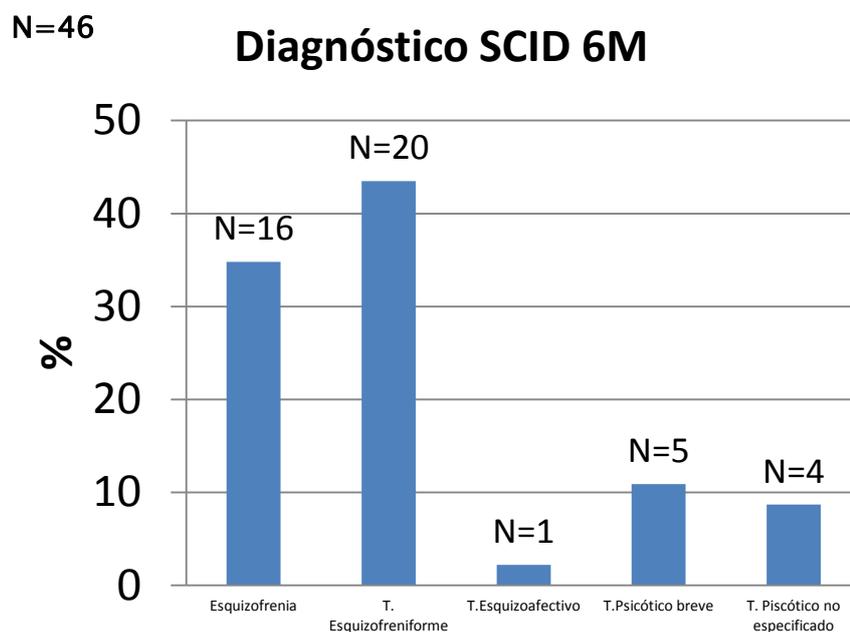
Además, se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el tiempo de duración del tratamiento antipsicótico previo a iniciar el estudio de discontinuación de la medicación antipsicótica, teniendo los pacientes del grupo de mantenimiento de la medicación, menor duración media (en días) del tratamiento que los pacientes que formaban parte del grupo que decidió discontinuar la medicación. (Mantenimiento= 745 ± 37 días, Discontinuación= 937 ± 226 días; $U=231.5$, $p<0.001$).

Si nos fijamos en los diagnósticos clínicos, tampoco existen diferencias significativas entre los dos grupos, siendo un 39.7% del total de diagnósticos Esquizofrenia (50% grupo de mantenimiento y 34.8% en el grupo de discontinuación χ^2 (df=1) 1.440; p=0.230).

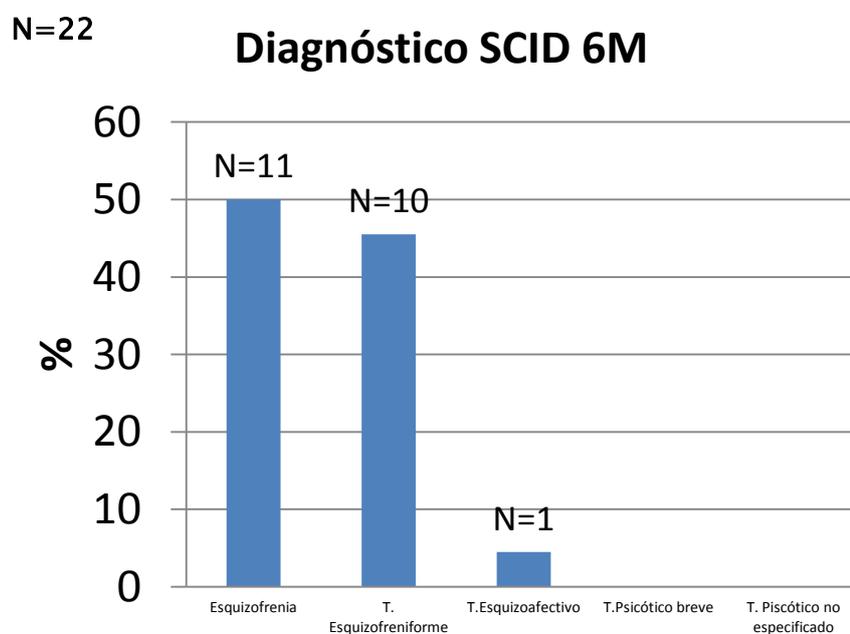
El diagnóstico más frecuente fue de Trastorno Esquizofreniforme con un 44.1% total (45.5% en el grupo de mantenimiento y 43.5 % en el grupo de discontinuación). Otros diagnósticos fueron: Trastorno psicótico breve (7.4% total); Trastorno psicótico no especificado (5.9%) y Trastorno Esquizoafectivo (2.9%).

Los diagnósticos en el eje I se hicieron a través de la entrevista clínica estructurada SCID, entrevista que se realiza a todos los pacientes a los 6 meses de seguimiento tras haber sido incluidos en el programa PAFIP.

Los diagnósticos en el grupo de discontinuación son los que se reflejan en la siguiente figura:

Fig 6.2.3. Diagnósticos Grupo de Discontinuación

Los Diagnósticos en el grupo de mantenimiento fueron:

Fig 6.2.4 Diagnósticos Grupo Control

Hemos comparado los dos subgrupos de pacientes dentro del grupo de discontinuación (Trastorno psicótico no especificado y trastorno psicótico breve versus los restantes diagnósticos) en cuanto a variables socio-demográficas y características clínicas, para valorar si estos diagnósticos, que están asociados con una mejor evolución y pronóstico, pudieran tener diferencias significativas con el resto y pudieran actuar como una variable de confusión en los análisis del efecto del tratamiento en las recaídas en el resto de la cohorte de primeros episodios de psicosis. (Tablas 6.2.3; 6.2.4; 6.2.5.).

Tabla 6.2.3 Características sociodemográficas y clínicas entre los diagnósticos Trastorno Psicótico Breve más T. Psicótico no especificado y el resto dentro del grupo de discontinuación.

Características	Discontinuación (N=46)		Otros (N=37)		NE & Breve (N=9)		p	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD		
Edad admisión, años	30.5	8.2	29.9	7.6	32.8	10.6	F=0.863 0.358	
Edad inicio psicosis, años	29.8	8.0	29.1	7.3	32.6	10.4	F=1.367 0.249	
Duración enfermedad, meses	17.8	20.1	20.7	21.2	5.7	6.3	F=4.333 0.043	
Duración psicosis, meses	8.0	15.5	9.5	16.9	2.2	4.4	U=86.5 0.025	
Tratamiento hasta discontinuación, días	937.3	226.6	2.2	4.4	817.0	257.3	F=3.320 0.075	
SAPS Puntuación inicial	13.5	4.0	13.9	4.3	12.0	2.6	F=1.573 0.216	
SANS Puntuación inicial	5.9	5.4	6.6	5.5	2.9	3.6	F=3.676 0.062	
BPRS Puntuación inicial	60.1	12.1	60.8	12.6	57.6	10.1	F=0.498 0.484	
CGI Gravedad inicial	6.1	0.6	6.1	0.7	6.0	0.5	U=154.5 0.744	
Dimensión positiva inicial	7.0	2.2	7.4	2.3	5.7	1.7	U=95.5 0.048	
Dimensión negativa inicial	4.0	5.1	4.7	5.4	1.0	1.7	F=4.113 0.049	
Dimensión desorganizada inicial	6.5	3.5	6.5	3.8	6.3	2.0	F=0.013 0.909	
	N	%	N	%	N	%	χ^2 (df=1)	p
Sexo(varones)	23	50.0	17	45.9	6	66.7	1.243	0.265
Raza(caucásicos)	46	100.0	37	100.0	9	100.0		
Nivel estudios (básico)	16	34.8	12	32.4	4	44.4	0.460	0.497
Nivel económico padres (bajo)	25	54.3	20	54.1	5	55.6	0.007	0.935
Zona urbana (sí)	30	65.2	23	62.2	7	77.8	0.778	0.378
Vive con padres (sí)	36	78.3	28	75.7	8	88.9	0.743	0.389
Estudia (sí)	11	23.9	9	24.3	2	22.2	0.018	0.895
Soltero (sí)	32	69.6	27	73.0	5	55.6	1.037	0.308
Desempleado (sí)	17	37.0	12	32.4	5	55.6	1.661	0.197
Antecedentes familiares psicosis (sí)	9	19.6	6	16.2	3	33.3	1.348	0.246
Hospitalizado inicio (sí)	28	60.9	22	59.5	6	66.7	0.158	0.691
Tabaco (sí)	28	60.9	22	59.5	6	66.7	0.158	0.691
Cannabis (sí)	18	39.1	15	40.5	3	33.3	0.158	0.691
Alcohol (sí)	26	57.8	20	55.6	6	66.7	0.364	0.546
Otras drogas (sí)	8	17.4	6	16.2	2	22.2	0.182	0.670

Abreviaturas: BPRS: Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica; CGI: Impresión Clínica Global; SANS: Escala de Evaluación de Síntomas Negativos. SAPS: Escala de Evaluación de Síntomas Positivos. NE: No especificado.

Tabla 6.2.4 Características clínicas, funcionales a los 3 años entre los Diagnósticos T.Psicótico breve y No Especificado, versus el resto de diagnósticos en grupo de discontinuación.

Características clínicas 3A	Otros (N=37)		NE & Breve (N=9)		U	p
	Media	SD	Media	SD		
SAPS puntuación total	0.2	1.0	0.6	1.7	161.0	0.892
SANS puntuación total	1.2	3.1	0.0	0.0	135.0	0.397
BPRS puntuación total	25.8	3.6	26.7	3.7	141.5	0.495
CGI puntuación	1.5	1.2	1.6	0.9	151.0	0.683
Dimensión positiva	0.2	1.0	0.2	1.0	161.0	0.892
Dimensión negativa	1.1	2.9	0.0	0.0	135.0	0.397
Dimensión desorganizada	0.0	0.0	0.2	0.7	148.0	0.624
DAS	0.3	0.8	0.4	1.0	152.0	0.703
Características funcionales 3A	N	%	N	%	χ^2 (df=1)	p
DAS(0)	32	86.5	7	77.8	0.426	0.514

Abreviaturas: BPRS: Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica; CGI: Impresión Clínica Global; SANS: Escala de Evaluación de Síntomas Negativos. SAPS: Escala de Evaluación de Síntomas Positivos. DAS: Escala de Evaluación de Discapacidad. NE: no especificado.

Tabla 6.2.5 Medicación y recaídas a los 3 años en los diagnósticos de T.Psicótico Breve y no Especificado versus el resto de diagnósticos en el grupo de discontinuación.

	Otros N=37			NE & Breve N=9			U	p
	Media	(Mediana)	SD	Media	(Mediana)	SD		
Dosis máxima, mg/d	351.6	(300.0)	201.9	320.4	(333.3)	111.7	U=156.0	0.786
Dosis inicio estudio, mg/d	111.3	(100.0)	69.9	88.0	(100.0)	31.5	U=133.5	0.367
Dosis tres años tras discontinuación, mg/d	132.1	(100.0)	58.9	83.3	(50.0)	54.0	F=2.954	0.096
Tiempo medio hasta recaída, días	197.9	(110.5)	230.3	314.7	(305.0)	247.6	F=0.690	0.413
Recaída/Exacerbación	N	%		N	%		χ^2 (df=1)	p
	9	24.3		6	66.7		5.906	0.015

De estos análisis, podemos sacar la conclusión de que los pacientes con los diagnósticos de Psicosis breve y Psicosis no especificada, son bastante similares al resto de pacientes que presentaban otros diagnósticos como Esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme, en este subgrupo de pacientes con recuperación completa, con algunas diferencias en las características clínicas en el momento de entrada al Programa de PAFIP (Síntomas positivos; $p= 0.048$ y negativos; $p= 0.049$ y DUP; $p= 0.025$), teniendo, dichos pacientes menor puntuación en la dimensiones positivas y negativas al inicio y una menor duración de la enfermedad en meses (congruente con los propios criterios de estos dos diagnósticos : Trastorno Psicótico Breve y Trastorno Psicótico no Especificado) y esencialmente sin diferencias significativas al final del estudio.

No se observaron diferencias en otras variables clínicas ni socio-demográficas, como podemos ver en las tablas anteriores. (Tablas 6.2.3 y 6.2.4).

Sin embargo, debemos señalar que este subgrupo de pacientes, presentó tasas más altas de recaídas, que el otro subgrupo con diagnósticos que, a priori, conferían peor pronóstico y mayor riesgo de recaída. (Otros diagnósticos: 9 recaídas de 37 pacientes; 24.3% mientras que Trastorno psicótico no especificado y T. Psicótico Breve: 6 recaídas de 9 pacientes: 66.7%; $p=0.015$)(Tabla 6.2.5.).

Otras variables clínicas importantes como factores pronósticos y de evolución clínica del trastorno son: la historia familiar o antecedentes familiares de psicosis y el haber sido hospitalizado por el episodio de psicosis.

Tampoco en estas variables hubo diferencias significativas entre el grupo de discontinuación y el de mantenimiento: Historia familiar de psicosis (27.3% en el grupo de mantenimiento frente al 19.6% en el grupo de discontinuación χ^2 (df=1)= 0.514; $p=0.473$) y hospitalización por el episodio de psicosis (63.6% en el grupo de

mantenimiento frente al 60.9% en el grupo de discontinuación χ^2 (df=1)= 0.048; p=0.826). (Ver tabla 6.2.2.).

6.2.3. Consumo de tóxicos

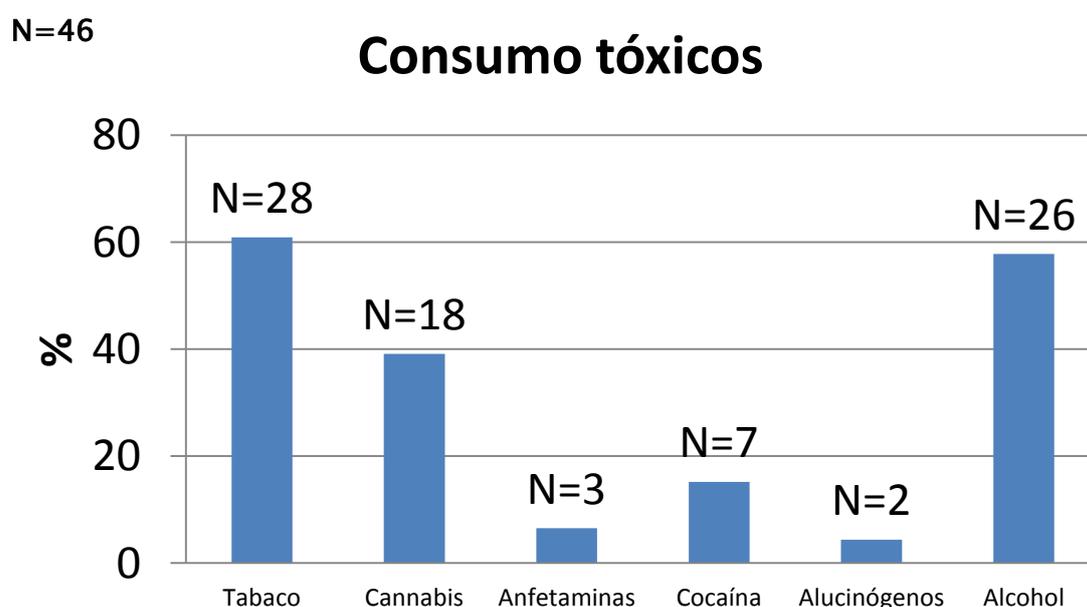
En cuanto al consumo de sustancias tóxicas, se recogieron datos de consumo de alcohol, tabaco, cannabis y otras sustancias como cocaína, anfetaminas y alucinógenos, variables asociadas a la presencia de psicosis, y al pronóstico.

El 61.8% de la muestra de nuestro estudio fumaban tabaco de forma habitual, un 41.2% de ellos confirmaron consumo de cannabis, así como un 56.7% refirieron consumo de alcohol. El uso de otras sustancias tóxicas (cocaína, anfetamina y alucinógenos) fue reconocido por el 17.6% de la muestra.

Si miramos los antecedentes de consumo de sustancias ilícitas_ vemos que no existen diferencias en el consumo entre ambos grupos.

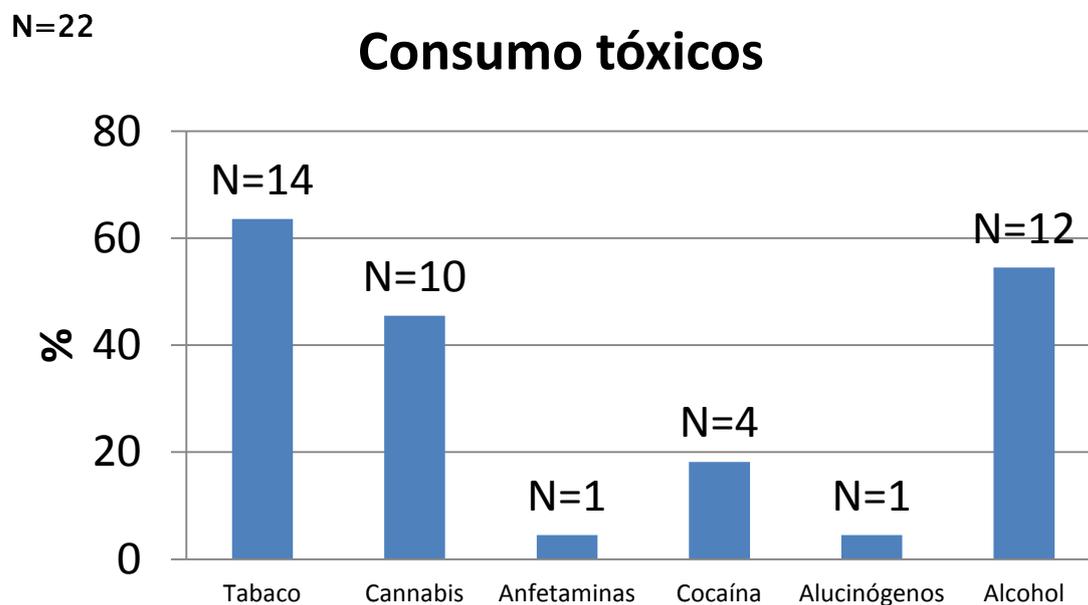
Consumo de tóxicos previo en el grupo de discontinuación:

Figura 6.2.5



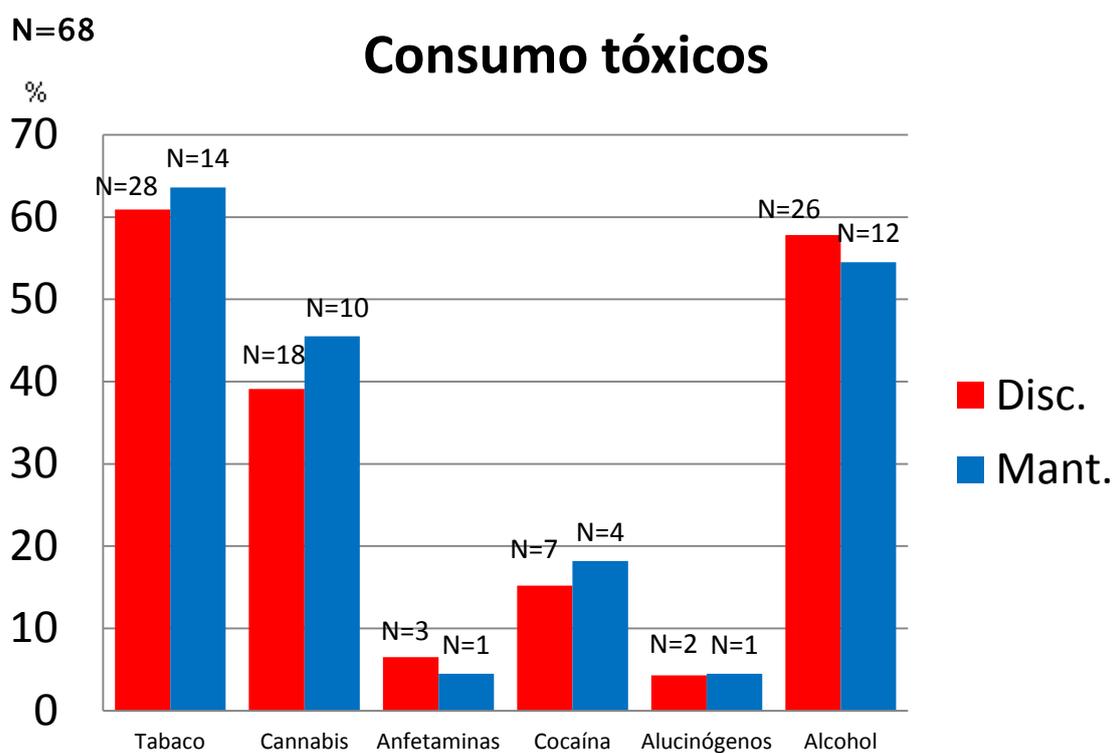
Consumo de tóxicos previo en el grupo control:

Figura 6.2.6



Consumo de tóxicos previo en ambos grupos:

Fig 6.2.7.



6.2.4. Variables de tratamiento

En el momento en el que los pacientes seleccionados iniciaron el estudio de discontinuación del tratamiento antipsicótico tras un único episodio de psicosis con recuperación completa, todos ellos se encontraban en tratamiento con las dosis mínimas eficaces de las distintas medicaciones antipsicóticas. Esas dosis mínimas se habían alcanzado de forma muy gradual con una reducción lenta y progresiva de la medicación según la evolución del paciente y el criterio médico del psiquiatra que le seguía como se refleja en la tabla que aparece en el APÉNDICE 3 y como se detalla en el apartado de material y método.

6.2.4.1. Medicación antipsicótica

Todos los pacientes del Programa PAFIP iniciaban tratamiento antipsicótico una vez incluidos en él. El tratamiento antipsicótico asignado a cada paciente seguía un algoritmo aleatorizado. Durante el seguimiento y tratamiento, si surgían efectos secundarios molestos para el paciente o ineficacia del fármaco antipsicótico prescrito tras semanas de tratamiento, era sustituido por otro antipsicótico a dosis equivalentes.

En la primera fase del programa se incluyeron 3 antipsicóticos: Haloperidol, Risperidona y Olanzapina; y en una segunda fase se incluyeron los nuevos fármacos antipsicóticos de segunda generación: Aripiprazol, Quetiapina y Ziprasidona. Amisulpride fue utilizado en algunos casos tras varios cambios de tratamiento, pero no como tratamiento inicial.

Además de la medicación antipsicótica, los pacientes también pudieron recibir benzodiazepinas, antimuscarínicos para paliar efectos secundarios asociados a los antipsicóticos, y antidepresivos (sertralina) para síntomas depresivos en ciertos casos.

Las distintas medicaciones antipsicóticas que recibieron, su distribución y las dosis medias que estaban tomando al inicio del estudio (asignadas de forma aleatorizada) se pueden ver en la Tabla 6.2.4.1. y fueron: Amisulpride (N=1) con una dosis media de 200mg/día; Aripiprazol (N=9), con unas dosis medias de 8.9±2.2 mg/día; Haloperidol (N=6), con unas dosis medias de 1.5±0.6 mg/día; Olanzapina (N=19), con dosis medias de 5.4±1.3 mg/ día; Quetiapina (N=8) con dosis medias de 206.3±62.3 mg/ día; Risperidona (N=20), con dosis medias de 1.5±0.6mg/día y Ziprasidona (N=5), dosis medias de 68.0±11.0 mg/ día.

La duración media, en meses, con la que estuvieron los pacientes con estas dosis fue: para Amisulpride de 8 meses, para Aripiprazol de 12.3±7.9 meses; para Haloperidol de 11.8±2.7 meses; para Olanzapina de 7.6±4.3 meses; para Quetiapina de 12.3±7.6 meses; para Risperidona 10.7±7.6 meses y para Ziprasidona de 16±9.8 meses.

Tabla 6.2.4.1. Medicación antipsicótica previa

Antipsicótico	N pacientes	Dosis media inicial (mg/día)	Tiempo medio con dosis mínima (meses)
Amisulpride	1	200	8
Aripiprazol	9	8.9±2.2	12.3±7.9
Haloperidol	6	1.5±0.6	11.8±2.7
Olanzapina	19	5.4±1.3	7.6±4.3
Quetiapina	8	206.3±62.3	12.3±7.6
Risperidona	20	1.5±0.6	10.7±7.6
Ziprasidona	5	68.0±11.0	16±9.8

6.2.4.2. Tiempo con medicación, dosis y proceso de reducción medicación antipsicótica:

La duración media, en meses, entre el inicio de la bajada gradual de medicación desde las dosis máximas que se alcanzaron en el tratamiento de los pacientes hasta que se consiguieron las dosis mínimas eficaces fue de 16.0 ± 9.8 meses.

Las siguientes tablas reflejan el proceso de reducción de medicación en ambos grupos: Grupo de mantenimiento de medicación (N=22) Tabla 6.2.4.2. y Grupo de Discontinuación (N=46) Tabla 6.2.4.3.

Tabla 6.2.4.2. Reducción de la medicación en el grupo control.

Código	Medicación	Dosis en el momento de discontinuar (mg)	Tiempo dosis mínima (meses)	Dosis previa (mg)	Tiempo dosis previa (meses)	Dosis máxima (mg)	Dosis máxima antipsicótico previo (mg)	Tiempo desde dosis máxima a mínima (meses)	Tiempo hasta discontinuación (meses)
60	RISP.	3.0	14.0	4.5	4.0	6.0		9.0	23.83
70	OLZ.	7.5	3.0	10.0	12.0	15.0		15.0	23.34
126	RISP.	1.5	4.0	2.0	5.0	6.0		22.5	28.53
130	ZIP.	80.0	18.0	100.0	2.0	100.0	HAL 5.0	5.75	24.10
140	HAL.	2.0	16.0	3.0	8.0	3.0		6.0	23.40
169	RISP.	1.0	12.0	1.5	3.0	6.0		11.3	23.74
211	QUET.	200.0	20.0	300.0	5.0	300.0		3.0	25.49
212	ZIP.	80.0	12.0	120.0	4.0	160.0		6.0	23.44
314	RISP.	2.0	24.0	2.0	24.0	2.0	QUET. 200.0	0.0	23.40
317	QUET.	300.0	15.0	400.0	4.0	600.0		9.0	23.83
319	OLZ.	7.5	11.0	10.0	13.0	10.0	ZIP. 80.0	14.0	25.32
324	ZIP.	60.0	13.0	80.0	9.0	160.0		10.5	24.66
327	ARIP.	10.0	15.0	15.0	8.0	30.0		4.5	24.36
356	RISP.	1.0	18.0	2.0	4.0	2.0	ZIP. 40.0	2.5	23.93
							ZIP. 40.0		
365	RISP.	1.0	19.0	2.0	3.0	4.0	ARIP. 20.0	10.5	24.07
383	RISP.	2.0	1.0	3.0	12.0	4.0	ZIP. 160.0	22.5	24.46
391	ARIP.	10.0	6.0	15.0	5.0	30.0		16.5	25.06
399	ARIP.	10.0	25.0			10.0		0.0	24.43
418	ZIP.	60.0	17.0	80.0	7.0	160.0		10.5	26.51
439	ARIP.	10.0	14.0	15.0	3.0	30.0		12.0	26.02
445	ARIP.	10.0	23.0	15.0	2.0	30.0		3.0	25.55
455	QUET.	200.0	8.0	300.0	12.0	400.0		6.0	24.69

Abrev. AMSP=Amisulpride; ARIP.=Aripiprazol; HAL= Haloperidol; OLZ.=Olanzapina; QUET.=Quetiapina; RISP.=Risperidona; ZIP.=Ziprasidona

Tabla 6.2.4.3. Reducción de la medicación en el grupo de discontinuación de la medicación.

Código	Medicación	Dosis en el momento de discontinuar(mg)	Tiempo dosis mínima (meses)	Dosis previa (mg)	Tiempo dosis previa (meses)	Dosis máxima (mg)	Dosis máxima antipsicótico previo (mg)	Tiempo desde dosis máxima a mínima (meses)	Tiempo hasta discontinuación (meses)
13	RISP.	1.5	2.0	3.0	14.0	6.0		24.0	38.05
14	OLZ.	5.0	8.0	7.5	8.0	10.0	RISP. 6.0	25.0	45.09
21	OLZ.	5.0	4.0	7.5	14.0	15.0	HAL. 9.0	24.0	41.85
24	OLZ.	5.0	4.0	7.5	9.0	20.0		32.0	34.15
26	RISP.	1.0	1.0	2.0	8.0	6.0		18.0	38.48
28	RISP.	0.5	2.0	1.0	5.0	2.0	HAL. 9.0 OLZ. 15.0	34.0	36.13
29	OLZ.	5.0	10.0	7.5	8.0	20.0		27.0	37.06
31	OLZ.	5.0	5.0	7.5	7.0	15.0	HAL. 7.0	32.0	36.53
33	OLZ.	5.0	9.0	7.5	5.0	20.0		24.0	36.10
44	OLZ.	7.5	17.0	10.0	2.0	20.0	HAL. 9.0	9.0	36.99
51	OLZ.	5.0	11.0	7.5	11.0	10.0	HAL. 7.0 RISP. 6.0	29.0	35.14
80	AMSP.	200.0	8.0	400.0	6.0	400.0	OLZ. 15.0	29.0	36.36
85	OLZ.	5.0	6.0	7.5	17.0	10.0		19.5	24.99
92	RISP.	1.0	6.0	1.5	17.0	3.0		23.0	30.12
95	RISP.	2.5	3.0	3.0	5.0	4.5		15.0	38.74
100	OLZ.	5.0	7.0	7.5	12.0	20.0		14.8	18.74
105	HAL.	2.0	12.0	3.0	3.0	6.0		6.0	17.62
108	OLZ.	5.0	6.0	7.5	10.0	10.0		12.0	25.12
117	ARIP.	10.0	4.0	15.0	18.0	15.0	HAL. 6.0	35.8	39.40
120	OLZ.	5.0	6.0	7.5	12.0	20.0		21.0	26.74
121	HAL.	1.0	9.0	1.5	10.0	5.0		19.5	25.98

Resultados

Código	Medicación	Dosis en el momento de discontinuar(mg)	Tiempo dosis mínima (meses)	Dosis previa (mg)	Tiempo dosis previa (meses)	Dosis máxima (mg)	Dosis máxima antipsicótico previo (mg)	Tiempo desde dosis máxima a mínima (meses)	Tiempo hasta discontinuación (meses)
128	OLZ.	5.0	4.0	7.5	12.0	20.0		16.0	20.23
134	RISP.	2.0	9.0	3.0	9.0	4.0		9.0	20.76
138	HAL.	2.0	14.0	2.5	4.0	5.0		5.3	19.37
139	RISP.	1.0	9.0	1.5	12.0	4.0		32.8	37.95
144	RISP.	2.0	10.0	3.0	12.0	4.5	OLZ. 20.0	31.5	43.34
148	HAL.	1.5	10.0	2.0	13.0	3.0		16.5	25.82
157	RISP.	2.0	24.0	3.0	5.0	4.0		13.5	38.45
159	RISP.	0.5	6.0	1.0	5.0	6.0		23.5	30.38
160	HAL.	0.6	6.0	1.0	10.0	5.0		17.8	24.30
164	RISP.	1.0	18.0	1.5	6.0	2.0		7.5	25.32
165	OLZ.	7.5	16.0	10.0	15.0	20.0		18.0	38.05
167	OLZ.	5.0	8.0	7.5	19.0	20.0		30.5	37.32
171	OLZ.	5.0	6.0	7.5	13.0	20.0		3.0	19.90
173	RISP.	1.0	2.0	2.0	24.0	2.0		24.0	25.98
203	QUET.	150.0	17.0	200.0	12.0	400.0		5.0	33.36
207	QUET.	150.0	3.0	300.0	15.0	600.0		30.0	36.46
209	QUET.	150.0	21.0	200.0	4.0	600.0	ZIP. 80.0	6.0	28.40
213	QUET.	300.0	14.0	400.0	9.0	800.0		19.5	37.52
218	QUET.	200.0	6.0	300.0	14.0	500.0		20.5	28.23
221	RISP.	1.0	20.0	3.0	6.0	3.0		1.0	25.69
302	ARIP.	5.0	6.0	10.0	10.0	15.0		15.0	26.64
309	ARIP.	10.0	16.0	15.0	2.0	20.0		8.5	21.69
330	ZIP.	60.0	18.0	80.0	3.0	120.0		9.0	24.53
333	ARIP.	5.0	5.0	10.0	8.0	25.0		16.5	21.75

Abrev. AMSP=Amisulpride; ARIP.=Aripiprazol; HAL= Haloperidol; OLZ.=Olanzapina; QUET.=Quetiapina; RISP.=Risperidona; ZIP.=Ziprasidona

En estas dos tablas previas (6.2.4.2. y 6.2.4.3.) se puede observar que, los pacientes se mantuvieron un tiempo prolongado (16.0 ± 9.8 meses) con las dosis mínimas eficaces de tratamiento (dosis medias de Aripiprazol de 8.9 ± 2.2 mg; Haloperidol de 1.5 ± 0.6 mg; Olanzapina 5.4 ± 1.3 mg; Quetiapina 206.3 ± 62.3 mg; Risperidona 1.5 ± 0.6 mg; y Ziprasidona 68.0 ± 11.0 mg) previo a la retirada de la medicación, así como una bajada lenta y progresiva desde las dosis máximas recibidas (dosis medias de Aripiprazol 22.77 ± 7.2 mg; Haloperidol 6.3 ± 2.7 mg; Olanzapina 16.43 ± 4.57 mg; de Quetiapina 525 ± 275 mg; Risperidona 4.05 ± 1.95 mg; y de Ziprasidona 143.33 ± 17.6 mg) hasta las dosis mínimas eficaces según el criterio del psiquiatra que veía al paciente, y que no se realizó un descenso abrupto, lo que podría actuar como variable de confusión, al estar demostrado que, una retirada brusca de la medicación antipsicótica, aumenta el riesgo de recaídas.

El tiempo medio que permanecieron los pacientes en tratamiento antipsicótico antes de entrar en el estudio fue diferente entre los dos grupos estudiados, siendo dicha diferencia significativa (Grupo de discontinuación: 31.0 ± 7.5 meses; grupo de mantenimiento: 24.6 ± 1.2 meses; $p < 0.001$).

Las dosis máximas medias diarias equivalentes de Clorpromacina fueron 345.5 ± 187.0 mg en el grupo de discontinuación y 316.7 ± 147.6 mg en el grupo de mantenimiento de la medicación ($U=465.5$; $p=0.591$).

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la dosis media equivalente de clorpromacina al inicio del estudio (discontinuación: 106.8 ± 64.4 mg/día; mantenimiento: 138.3 ± 80.7 mg/día; $U=338$; $p=0.023$), sin embargo no se encontraron diferencias significativas en las dosis a los tres años (31 pacientes del grupo de discontinuación tuvieron que retomar tratamiento) (discontinuación 124.5 ± 60.1 mg/día

y mantenimiento $137.1 \pm 60.7 \text{ mg/día}$; $F=0.537$ $p=0.467$) como se muestra en la siguiente tabla.(Tabla 6.2.4.4.)

Tabla 6.2.4.4. Dosis medias de la medicación antipsicótica en el grupo de mantenimiento y de discontinuación.

	Mantenimiento N=22		Discontinuación N=46			p
	Media (Mediana)	SD	Media (Mediana)	SD		
Dosis máxima, mg/d	294.7 (266.7)	157.9	331.7 (300.0)	177.0	U=431.5	0.325
Dosis inicio estudio, mg/d	138.3 (133.3)	80.7	106.8 (100.0)	64.6	U=338.0	0.023
Dosis tres años tras discontinuación (*), mg/d	137.1 (133.3)	60.7	124.5 (100.0)	60.1	F=0.537	0.467

* N=31 grupo discontinuación; N=20 grupo mantenimiento

6.3. Recaídas: tasa y tiempo hasta la recaída

El objetivo principal de este estudio era observar la tasa de recaídas en aquellos pacientes que tras un primer episodio de psicosis con una recuperación clínica y funcional completa habían decidido retirar la medicación tras al menos 18 meses de tratamiento continuado y ver si había diferencias entre el grupo control que con las mismos criterios clínicos anteriormente citados prefirieron continuar con dicho tratamiento. Postulamos como hipótesis que, los pacientes que retiraban el tratamiento tendrían más probabilidad de presentar una recaída en este periodo de seguimiento de tres años, con dos puntos de corte en el seguimiento, a los 18 meses y a los 36 meses.

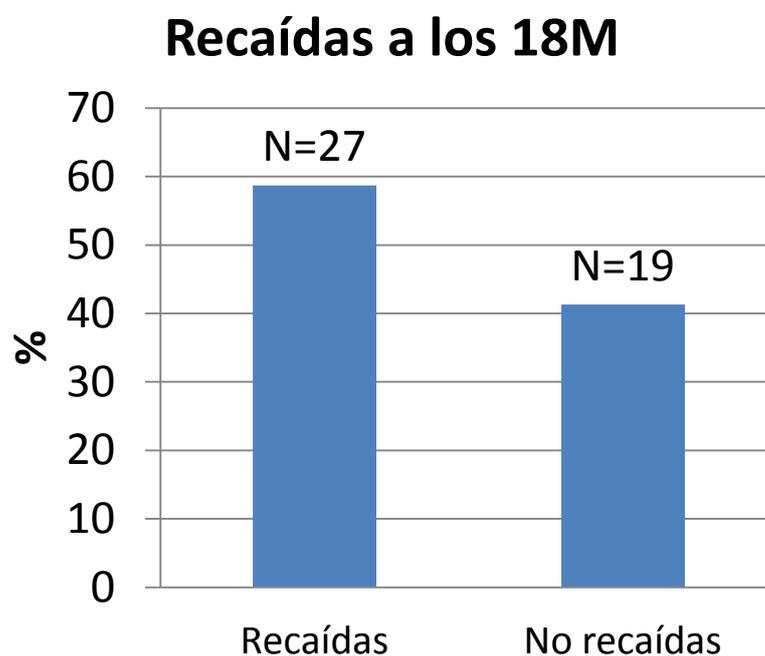
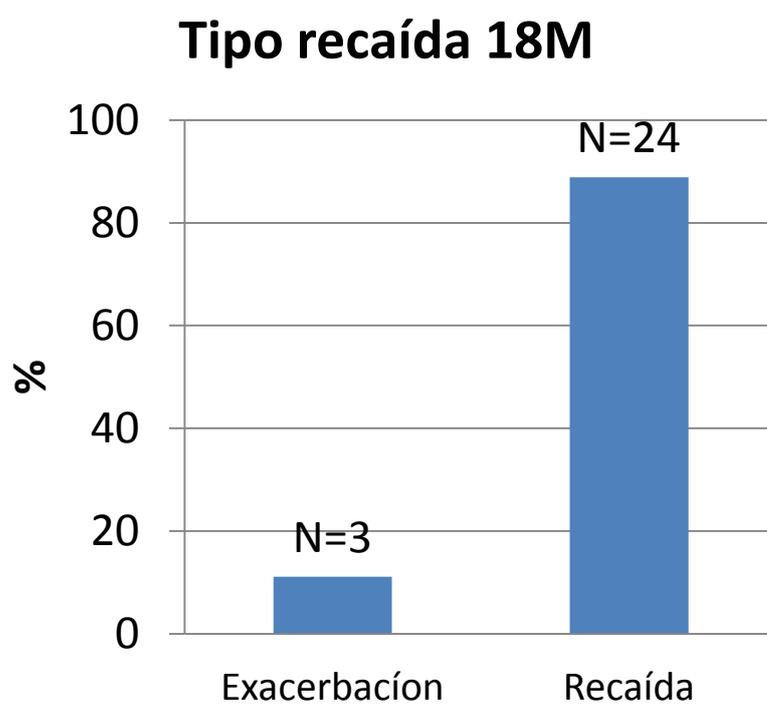
6.3.1. Tasa de recaídas a los 18 meses

6.3.1.1. Grupo que discontinuó el tratamiento antipsicótico (N=46)

27 pacientes sufrieron una recaída, es decir, el 58.7% de los pacientes que retiraron el tratamiento presentaron una primera recaída en ese primer punto de corte a los 18 meses de seguimiento. A los 12 meses 26 pacientes sufrieron una recaída en este grupo de discontinuación. Y en los primeros 6 meses de seguimiento, 19 pacientes presentaron una recaída en ese período.

Como vemos, nuestro estudio revela que, las tasas de recaída en pacientes que, tras un único episodio de psicosis se hallaban completamente recuperados y decidían retirar el tratamiento, son extremadamente altas en los primeros meses tras la retirada del tratamiento antipsicótico.

Si nos fijamos en las tasas de la primera recaída a los 6 meses, los 12 meses y a los 18 meses de seguimiento en este grupo de discontinuación vemos que fueron de 41.3%, 56.5% y de 58.7% respectivamente. (Ver figuras 6.3.1.1. y 6.3.1.2).

Fig 6.3.1.1. Recaídas Grupo discontinuación 18 meses**Fig 6.3.1.2. Tipo de Recaída Grupo discontinuación 18 meses**

6.3.1.2. Grupo que mantuvo el tratamiento antipsicótico (N=22)

Ninguno de los pacientes que pertenecían a este grupo presentó una recaída a los 6 ni 12 primeros meses de seguimiento y sólo 3 pacientes, es decir, un 13.6% de la muestra recayó a los 18 meses. (Fig.6.3.1.3.), siendo el 66,7% recaídas y el resto exacerbación. (Fig. 6.3.1.4.).

Fig.6.3.1.3. Recaídas Grupo mantenimiento a los 18 meses

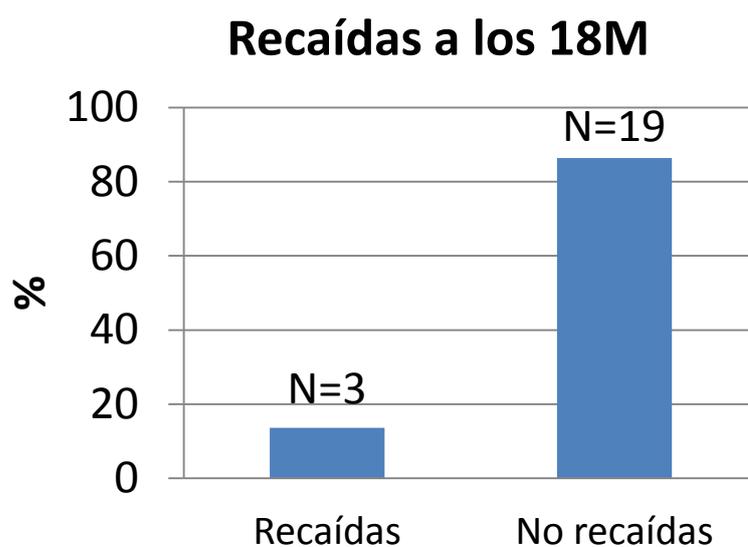
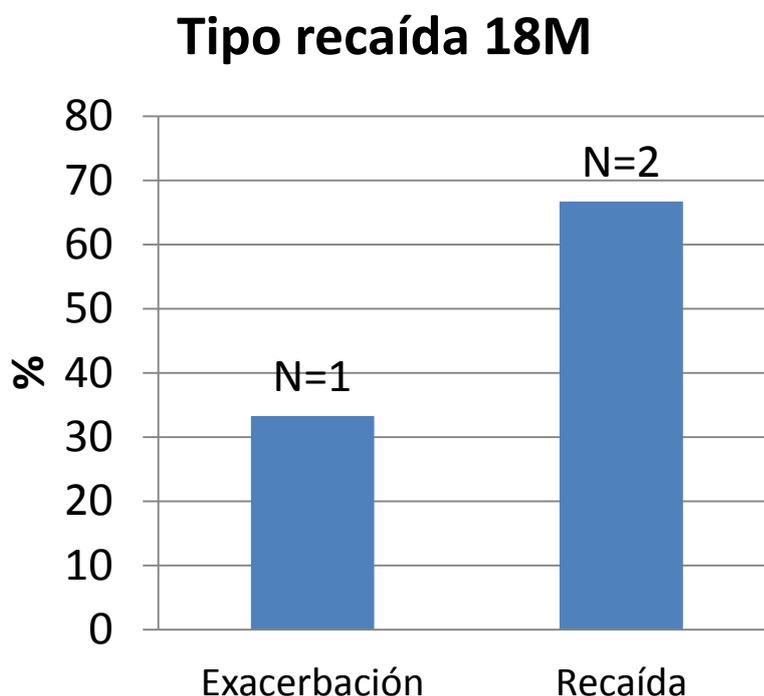
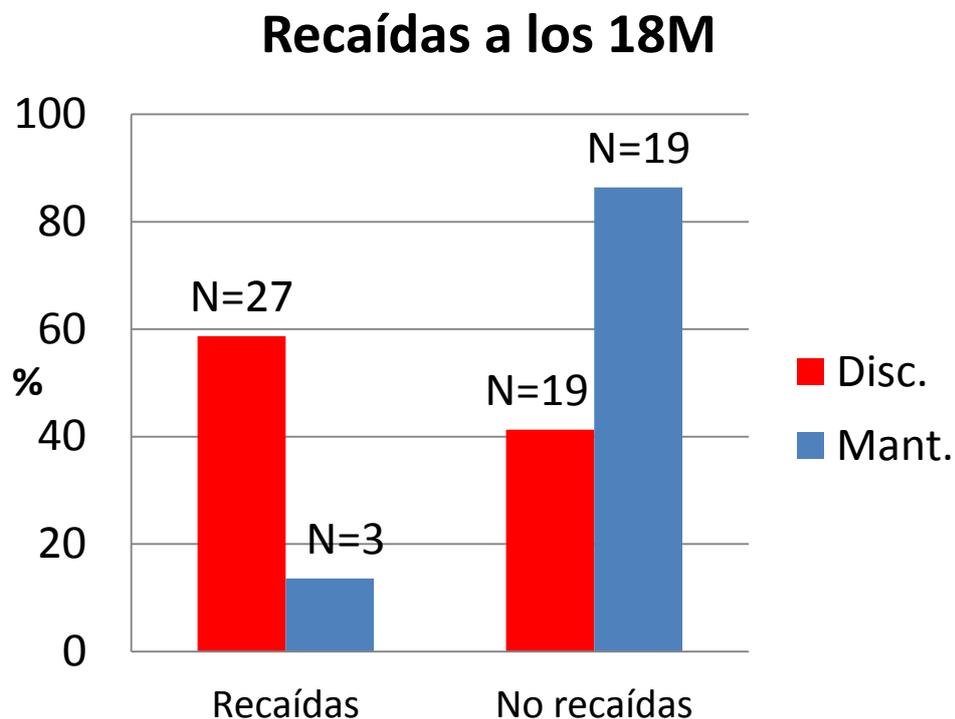


Fig.6.3.1.4. Tipo de recaída Grupo mantenimiento a los 18 meses

6.3.1.3 Comparación ambos grupos

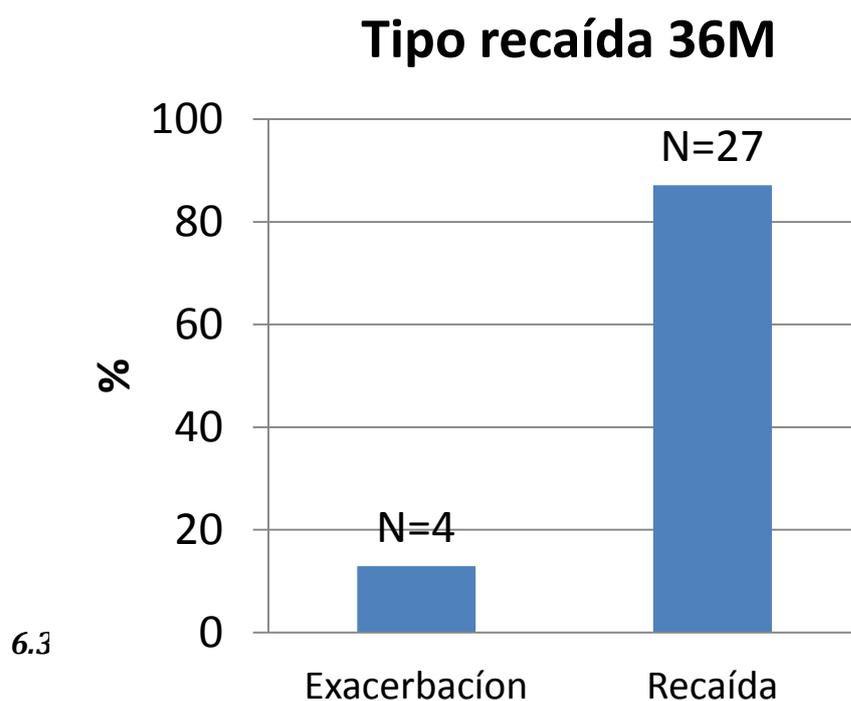
Si comparamos las recaídas de ambos grupos a los 18 meses podemos observar que existen diferencias significativas: el grupo de discontinuación sufre mayor porcentaje de recaídas en los primeros 18 meses de seguimiento que el grupo control, que mantuvo el tratamiento antipsicótico. (58.7% recaídas grupo discontinuación frente 13.6% grupo control ; χ^2 (df=1)=10.497; p=0.001)(Fig 6.3.1.5).

Fig.6.3.1.5. Recaídas global a los 18 meses.

6.3.2. Tasa de recaídas a los 36 meses

6.3.2.1. Grupo de discontinuación

31 pacientes sufrieron una recaída (27 pacientes cumplieron criterios de recaída y 4 pacientes de exacerbación, criterios mencionados anteriormente en el apartado de material y método), es decir, un 67.4% de la muestra del grupo que retiró el tratamiento sufrió una recaída en el periodo de seguimiento a tres años tras la retirada de la medicación. (Figs. 6.3.2.1. y 6.3.2.2).

Fig 6.3.2.1. Recaídas Grupo discontinuación 36 meses**Fig 6.3.2.2. Tipo de recaídas Grupo discontinuación 36 meses**

6.3

Si ahora describimos qué sucedía con los pacientes que pertenecían al grupo control, de mantenimiento de la medicación (N=22) , encontramos que: 7 pacientes presentaron al menos una recaída (5 recaídas y 2 exacerbaciones) en el mismo período de seguimiento a tres años; lo que quiere decir que, un 31.8% de la muestra sufrió una recaída en dicho grupo, por debajo de la tasa de recaídas que presentó el grupo de discontinuación (67.4%). (ver figuras 6.3.2.3 y 6.3.2.4.).

Fig 6.3.2.3. Tasa de recaídas Grupo Mantenimiento 36 meses

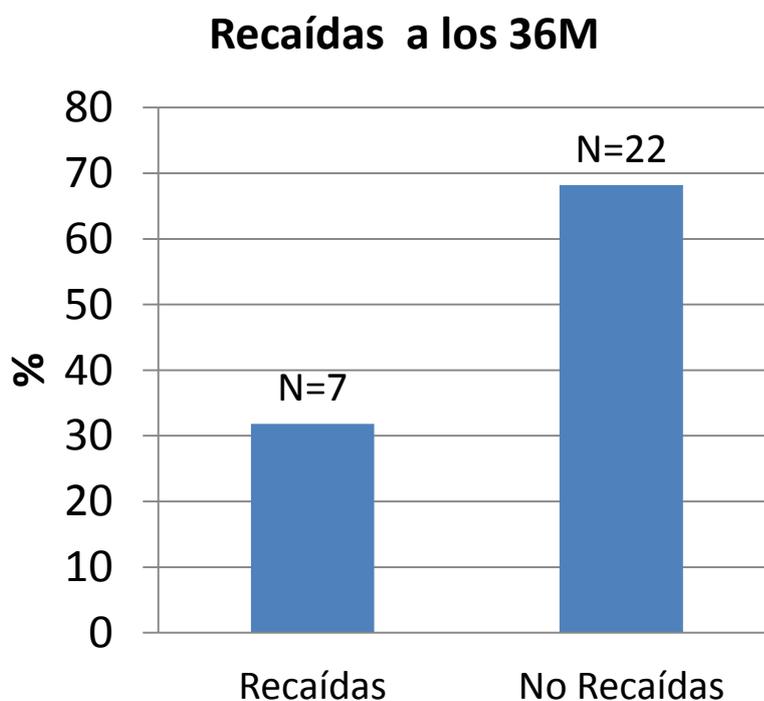
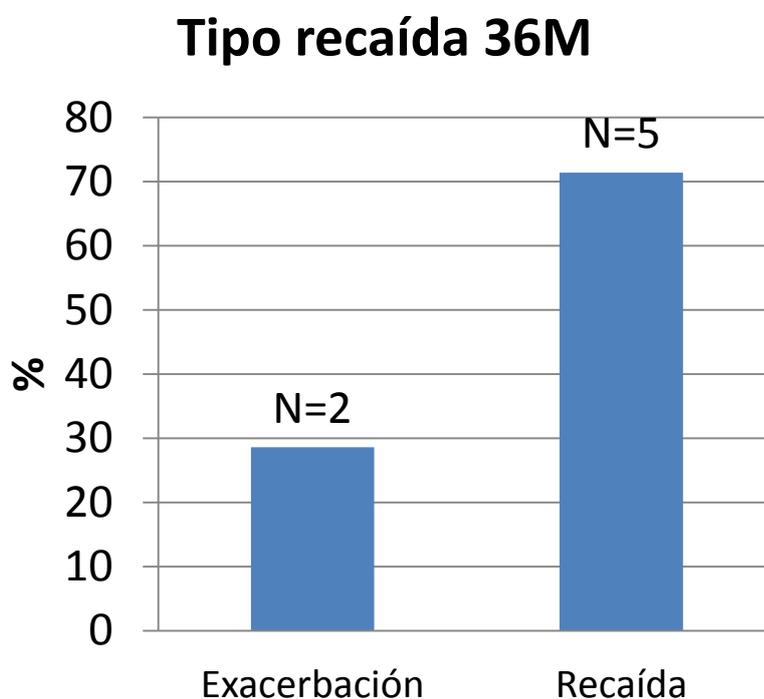
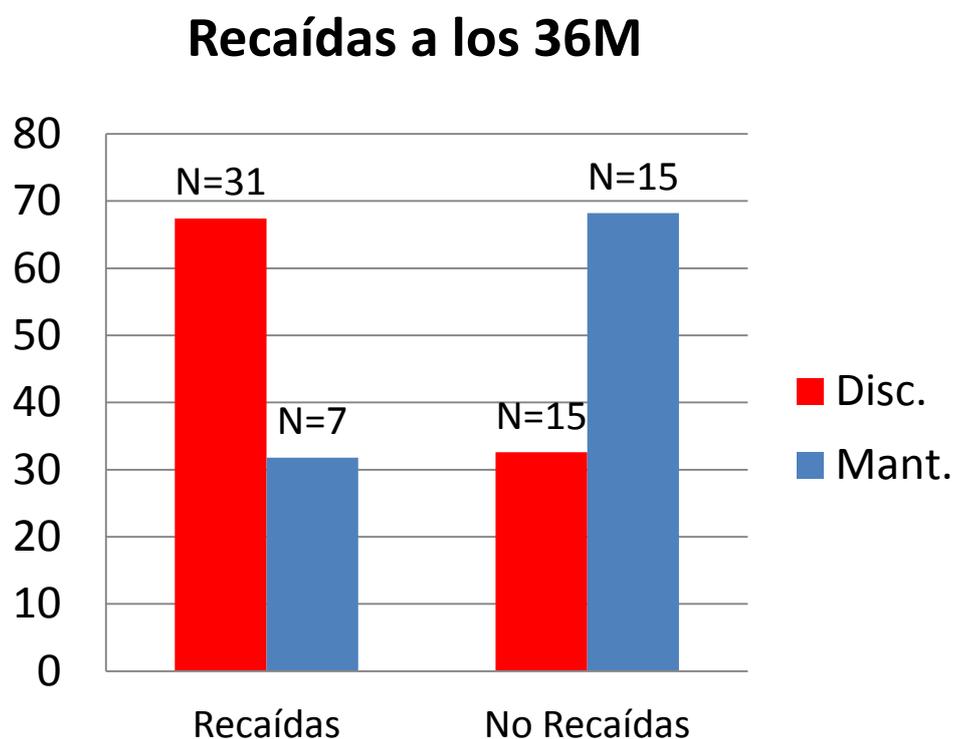


Fig 6.3.2.4. Tipo de recaídas Grupo Mantenimiento 36 meses

6.3.2.3 Comparación ambos grupos

Si comparamos las recaídas de los dos grupos a los 36 meses se observan diferencias significativas entre ambos grupos, teniendo una tasa de recaídas de un 31.8 % el grupo de mantenimiento frente a una tasa de recaída del 67.4% el grupo de discontinuación (χ^2 (df=1)=7.639; p=0.006). (Ver figura 6.3.2.5 y Tabla 6.3.2.1.)

Fig.6.3.2.5. Recaídas global a los 36 meses.**Tabla 6.3.2.1. Tasa de recaída y tiempo hasta la recaída en el grupo de mantenimiento y en el de discontinuación.**

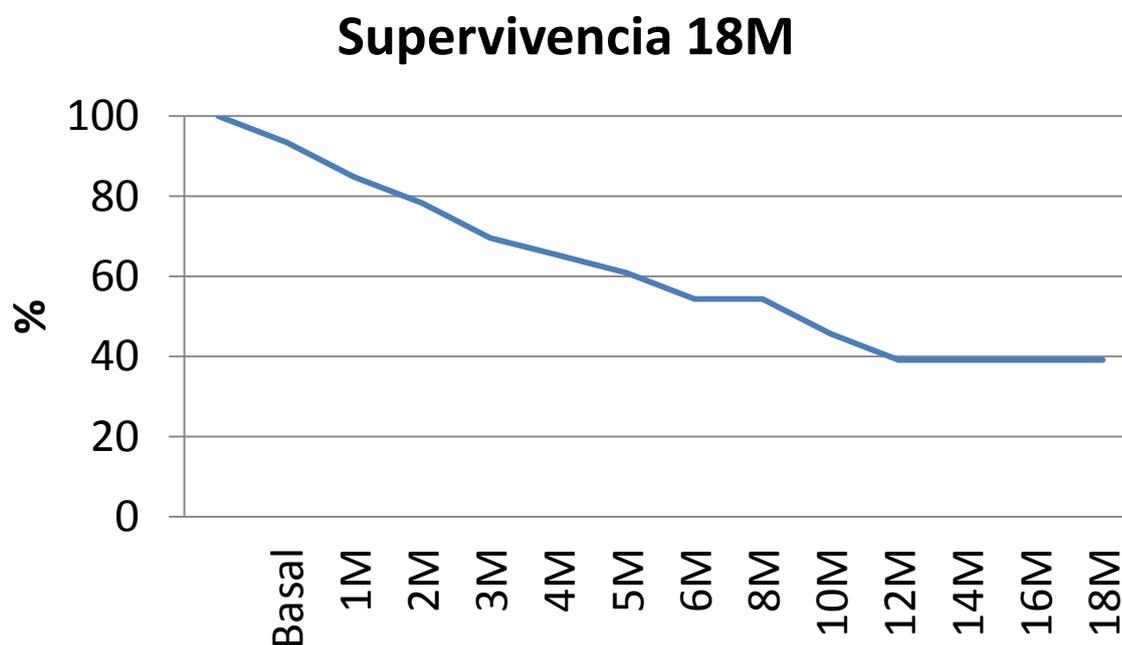
	Mantenimiento N=22			Discontinuación N=46			p
	Media	(Mediana)	SD	Media	(Mediana)	SD	
Tiempo medio hasta recaída, días	608.0	(607.0)	179.6	212.1	(122.5)	228.8	F=18.322 <0.001
Recaída/Exacerbación	N %			N %		χ^2 (df=1)	p
	7 31.8			31 67.4		7.639	0.006

6.3.3. Tiempo hasta la recaída

6.3.3.1 Grupo Discontinuación

Si observamos la curva de supervivencia a los 18 meses en el grupo que discontinuó el tratamiento, podemos percibir que, la mayoría de las recaídas se presentaron en los primeros 6 meses (N= 19; 41.3%) tras la retirada de la medicación, período crítico, a pesar de haber realizado un descenso lento y gradual de las dosis de antipsicóticos, y de hallarse los pacientes con dosis mínimas eficaces. (Ver Figura 6.3.3.1).

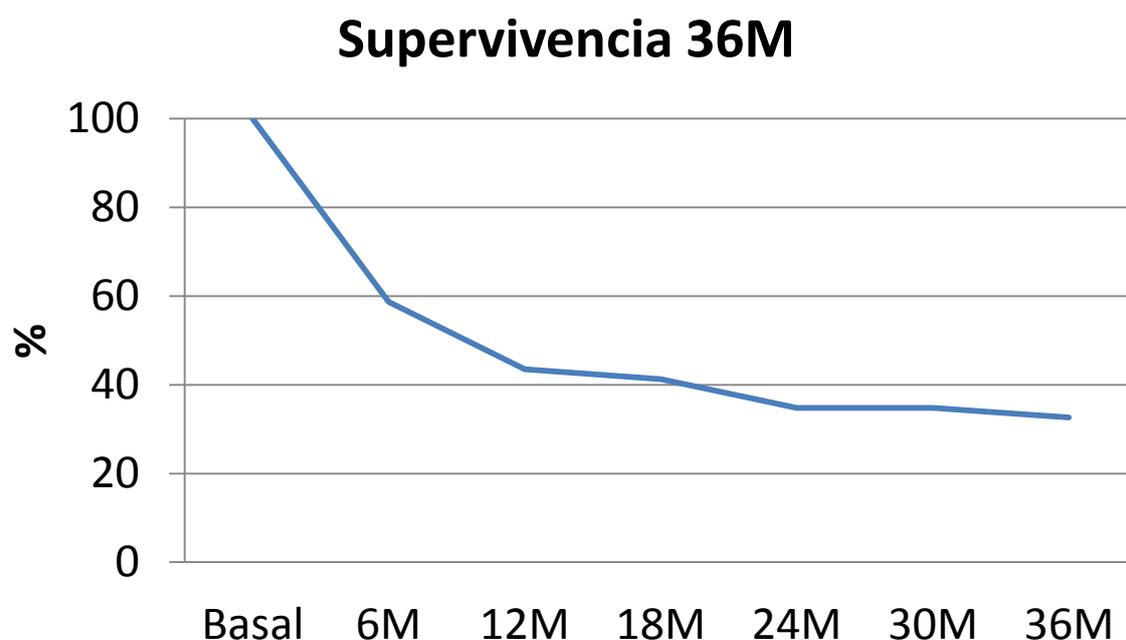
Fig.6.3.3.1. Curva de Supervivencia Grupo Discontinuación 18 meses



El tiempo medio hasta la recaída fue de 212.1 días (95% CI, 124.7-293.6 días) (mediana= 122.5 días; rango, 12-911 días), representado en la tabla 6.3.2.1.

La curva de Supervivencia a los 36 meses en el grupo de discontinuación está aquí representada.

Fig.6.3.3.2. Curva de Supervivencia Grupo Discontinuación 36 meses



6.3.3.2 Grupo Mantenimiento

El tiempo medio hasta la recaída fue de 608 días (95% CI, 441.9-774.1 días) (mediana: 607; rango, 365-850 días). Este grupo tardó más tiempo en recaer y las recaídas se ven más en el período entre los 18 y 36 meses, a diferencia que los pacientes que discontinuaron tratamiento, en los que la mayoría de las recaídas se presentaron en los primeros 18 meses de seguimiento.(Ver Tabla 6.3.2.1.).

6.3.3.3 Comparación ambos grupos

Comparando ambos grupos (discontinuación y mantenimiento) encontramos diferencias significativas en cuanto al tiempo medio hasta la recaída. (Log Rank=10.106; p=0.001).

Si vemos la curva de supervivencia a los 18 meses, el grupo que mantiene el tratamiento apenas recae en comparación con el grupo de discontinuación, y en los 12 primeros meses no presentan ninguna recaída, sin embargo el grupo que retira el tratamiento presenta una tasa de recaídas alta desde el inicio, sobre todo en los primeros 6 meses y hasta los 18 meses.

En la curva de supervivencia a los 3 años (36 meses) vemos una estabilización en las recaídas en el grupo de discontinuación, frente a una mayor tasa de recaídas durante el periodo de 18-36 meses en el grupo que mantuvo el tratamiento, en este período es cuándo se suceden la mayoría de las recaídas.

(Ver Tabla 6.3.2.1 y Figuras 6.3.3.3 y 6.3.3.4.).

Fig. 6.3.3.3. Curva supervivencia 18 meses ambos grupos

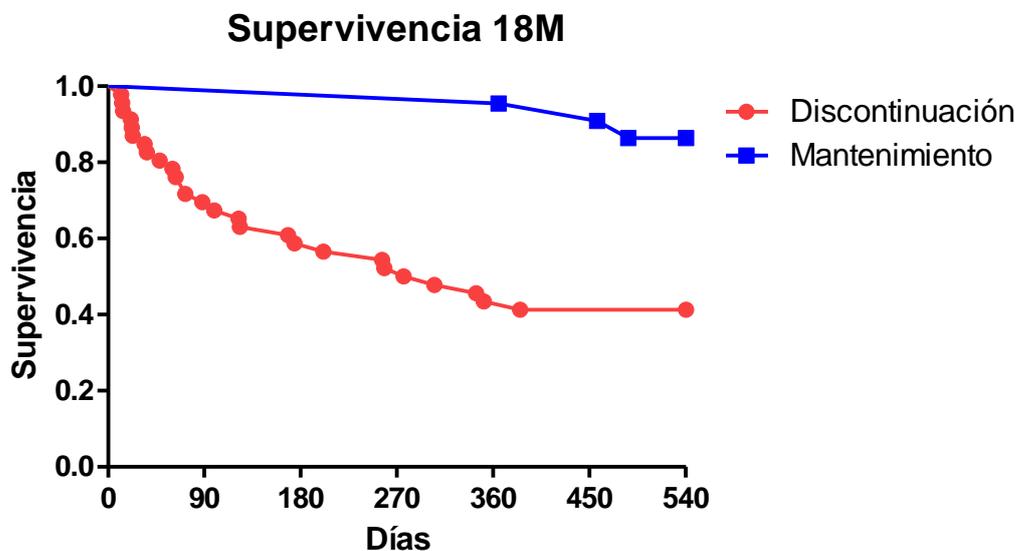
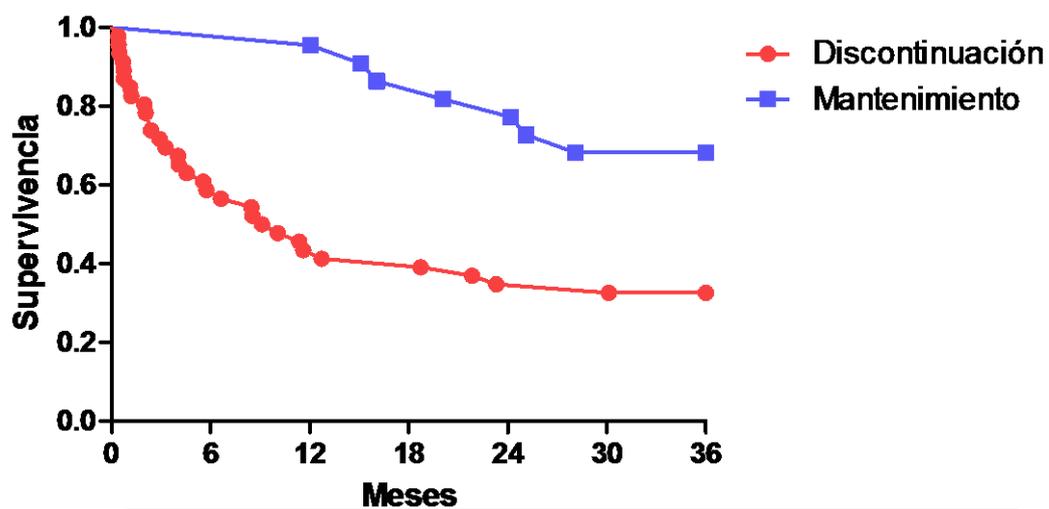


Fig. 6.3.3.4. Curva supervivencia 36 meses ambos grupos



	0		6M		12M		18M		24M		30M		36M	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Discontinuación	46	100.0	27	58.7	20	43.5	19	41.3	16	34.8	16	34.8	15	32.6
Mantenimiento	22	100.0	22	100.0	22	100.0	19	86.4	18	81.2	15	68.2	15	68.2

6.3.4. Causas precipitantes de recaída.

6.3.4.1. Grupo Discontinuación

Se analizaron las causas de las recaídas, y fueron recogidas al momento que se detectaron las mismas, como anteriormente se ha explicado. Los factores precipitantes de recaída que se establecieron para el grupo de discontinuación fueron: 1. El uso de sustancias ilícitas; 2. Factores vitales estresantes y 3. Ambos factores ; ya que el abandono de tratamiento no procedía en este grupo, pero sí se recogió en el grupo control como se detallará más adelante.

De los 31 pacientes que recayeron en el grupo de discontinuación, 3 pacientes (9.7%) admitieron haber consumido sustancias ilícitas previas a la recaída; 7 pacientes (un 22.6% de ellos) refirieron haber sufrido situaciones vitales estresantes justo antes de presentar la exacerbación clínica, y , 4 pacientes (12.9%) aludieron a ambos factores, tanto consumo de drogas como estrés ambiental , que podrían haber desencadenado la aparición de la recaída.

Se encontraron diferencias significativas en el tiempo medio hasta la recaída entre dichos factores precipitantes de recaída/ exacerbación. ($F=4.906$, $df3$, $p=0.008$).

El tiempo medio hasta la recaída en aquellos casos que refirieron haber presentado dicha recaída tras haber sufrido situaciones vitales estresantes previas fue de 454.6 ± 345.8 días (mediana: 567 días; rango 14-911 días), mientras que los pacientes que admitieron haber consumido tóxicos previamente a la aparición de sintomatología clínica sugestiva de recaída presentaron un tiempo medio hasta la recaída menor, de 200.0 ± 50.3 días (mediana: 174 días; rango 168-258 días) y los pacientes que

verbalizaron como posible causa desencadenante ambos factores (uso de sustancias ilícitas y situación de estrés) tuvieron un tiempo medio hasta la recaída de 102.0 ± 80.1 días (mediana:97.5 días; rango 12-201 días).

En el resto de pacientes, que no identificaron ningún factor de los previos como desencadenante(N=17), el tiempo medio hasta la recaída fue de 134.9 ± 134.2 días (mediana:72 días, rango 13-385 días).

6.3.4.2. Grupo Mantenimiento

Cuando se analizaron las posibles causas que pudieron precipitar las recaídas en este grupo, 5 pacientes admitieron haber abandonado el tratamiento antipsicótico por su cuenta previamente a la recaída, y otros 2 pacientes refirieron haber presentado eventos vitales estresantes notables y disminución de las dosis del antipsicótico justo antes de aparecer la sintomatología sugestiva de recaída.

Así que , la tasa de recaída/ exacerbación en los individuos del grupo control que afirmaron seguir tomando adecuadamente la medicación antipsicótica prescrita de mantenimiento durante el seguimiento a tres años (N=17) fue muy baja 11.8% (2 de 17 pacientes).

6.3.5. Aspectos clínicos, evolutivos y funcionales asociados en el grupo de pacientes que sufrieron recaída.

A pesar de que, 38 de los 68 pacientes entre los dos grupos, sufrieron una recaída y que las tasas de recaída en el grupo de discontinuación fueron muy altas, hay que señalar varios aspectos muy importantes a nivel clínico, evolutivo y funcional:

-30 de los 38 pacientes que recayeron no volvieron a presentar ninguna otra recaída durante los tres años de seguimiento, es decir sólo padecieron una recaída y tras instaurar/ ajustar tratamiento volvieron a encontrarse asintomáticos.

-En general, los pacientes que sufrieron una recaída respondieron de forma rápida tras reiniciar el tratamiento antipsicótico (grupo de discontinuación) o ajustar/incrementar las dosis del tratamiento que venían tomando (grupo de mantenimiento).

La duración media de los síntomas psicóticos en semanas fue de 7.9 semanas con un rango de 1-32 semanas y una SD de 6.53 semanas. En el grupo de discontinuación fue de 6.9 semanas con un rango de 1-32 semanas y una SD de 5.9 semanas, mientras que en el grupo de mantenimiento de la medicación fue de 12.2 semanas (rango: 1.4-27; SD 7.7semanas).

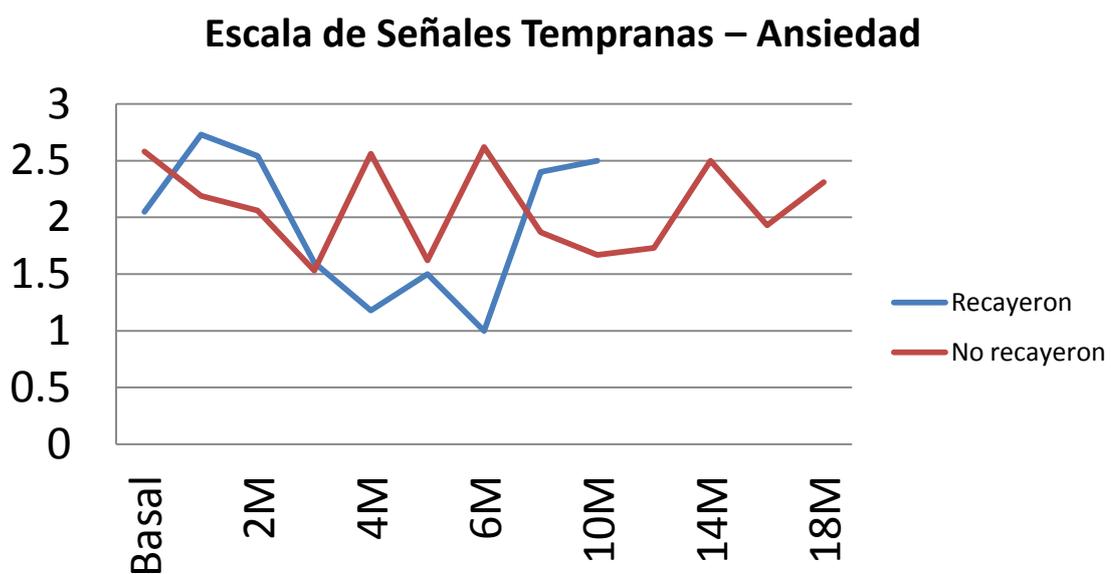
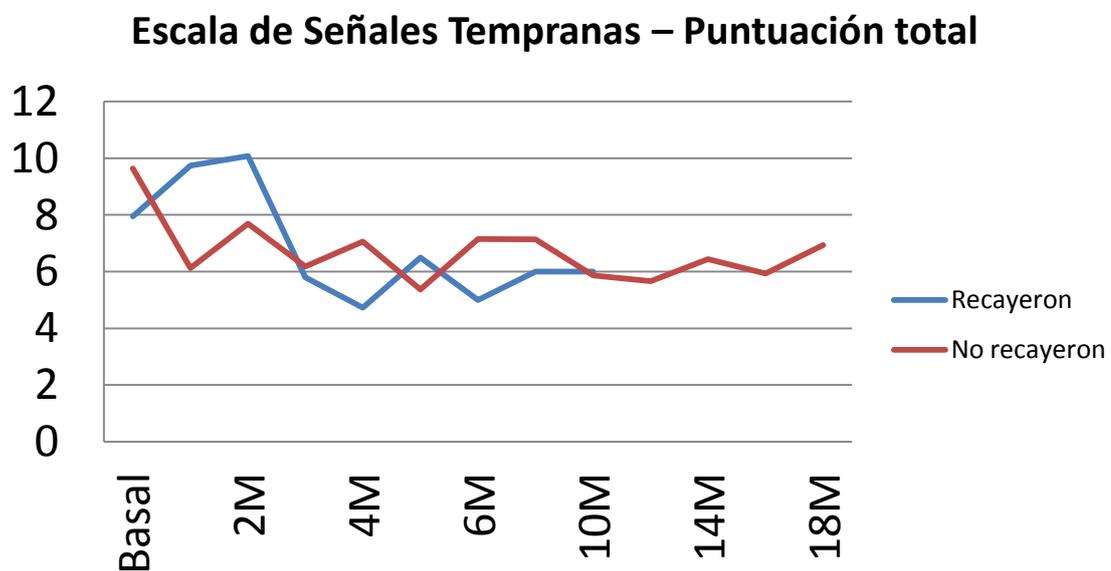
- Sólo 11 de los 38 pacientes que recayeron (28.9%) precisaron hospitalización en Unidad de Agudos de psiquiatría para control sintomático y conductual de su recaída. La mayoría de las recaídas (71.1%), se pudieron manejar ambulatoriamente, lo que implicaba una menor gravedad de la misma, así como otros factores protectores como buen apoyo familiar y social.

En el grupo de discontinuación tuvieron que ingresar en el hospital: N 10/31, es decir, un 32.3%, mientras que en el grupo de mantenimiento ingresaron N=1/7, un 14.3%.

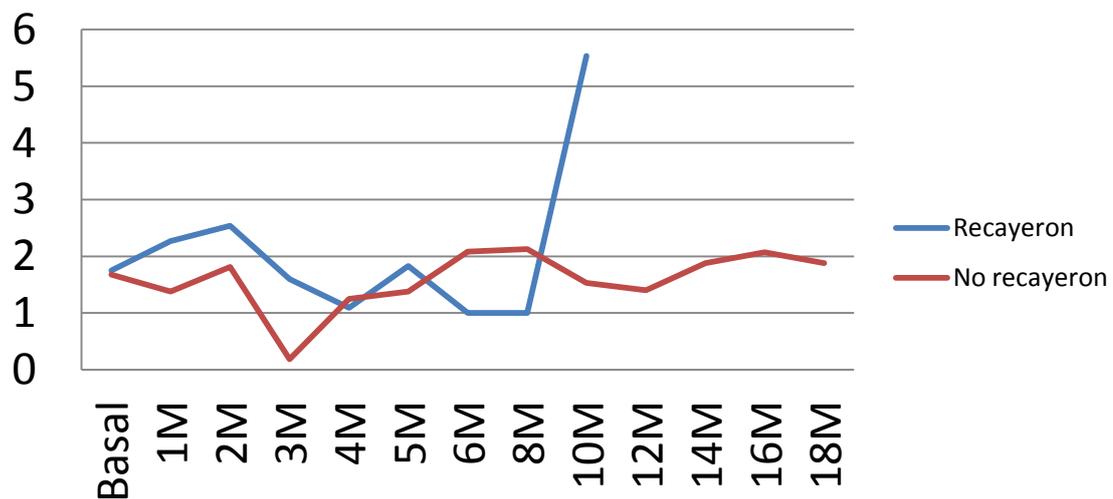
El inicio de la recaída fue bastante abrupto en todos los casos, emergiendo de nuevo los síntomas psicóticos en menos de un mes.

A pesar de que los pacientes realizaban mensualmente durante los primeros 6 meses y cada 2 meses hasta cumplir los 18 meses de seguimiento, la *Escala de Señales Tempranas de Birchwood EES* (validada al español), específica para detectar pequeños cambios, prodrómicos de una recaída, no se observaron cambios significativos en la presencia de señales tempranas en el mes precedente a la aparición de la recaída en el 85% de las recaídas.

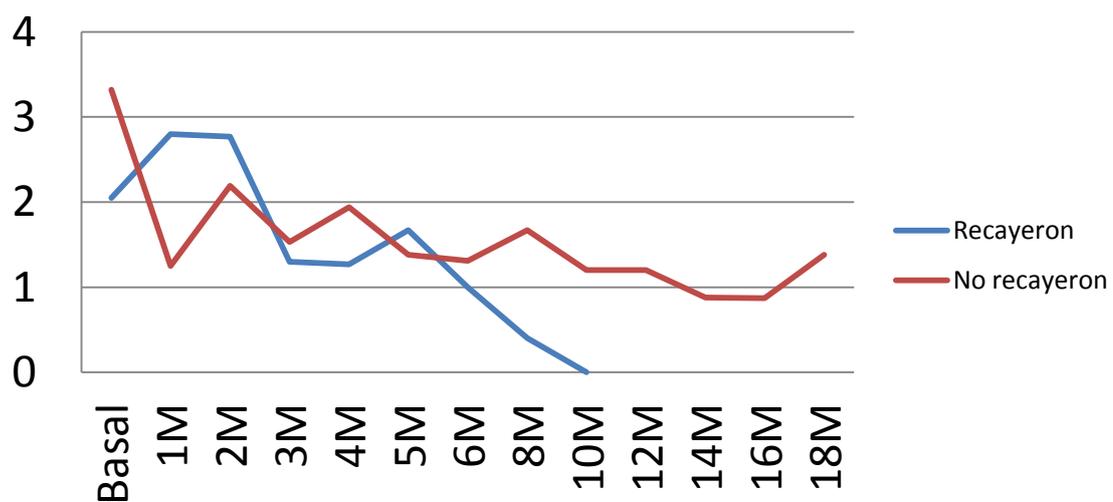
En las siguientes figuras se plasman las puntuaciones de los pacientes del grupo de discontinuación durante el período de seguimiento hasta los 18 meses en las que el paciente realizaba la escala autoaplicada en cada visita mensual en los primeros 6 meses del seguimiento y cada 2 meses los 12 meses siguientes hasta los 18 meses de seguimiento. La escala tiene una puntuación global y 4 dimensiones (Ansiedad, Depresión, Desinhibición y Psicosis), se compararon los pacientes que sufrieron recaída y los que no recayeron. (Figuras 6.3.5.).

Figuras 6.3.5.

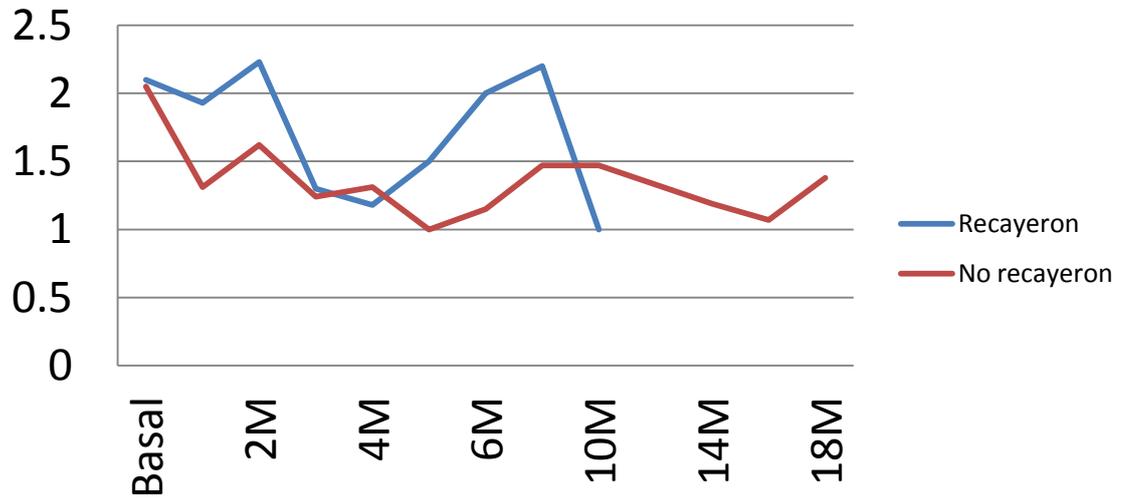
Escala de Señales Tempranas – Desinhibición



Escala de Señales Tempranas – Depresión



Escala de Señales Tempranas – Psicosis



6.4. Sintomatología y funcionalidad a los tres años

Entre los objetivos de nuestro estudio se encontraba el poder valorar y medir la funcionalidad a largo plazo en estos pacientes, valorando su recuperación clínica y funcionamiento psicosocial a los tres años de seguimiento tras el inicio del estudio de discontinuación. La tercera de nuestras hipótesis era que, los pacientes que habían retirado el tratamiento antipsicótico, podrían tener una mejor evolución en lo que respecta a la función social, laboral, familiar debido a que los efectos secundarios de los antipsicóticos interfieren a nivel físico y cognitivo en la funcionalidad.

Para ello evaluamos a los pacientes a los tres años desde el inicio del seguimiento con una entrevista clínica con las siguientes escalas clínicas de evaluación sintomatológica y funcionales (BPRS, CGI, DAS, SANS y SAPS) tanto a los pacientes del grupo de discontinuación, como a los pacientes del grupo de mantenimiento.

Sin embargo, en nuestra muestra de pacientes, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (discontinuación y mantenimiento) en lo que se refiere a la gravedad de la sintomatología clínica ni en cuanto a su estado funcional a los tres años de seguimiento al valorarlos con las escalas clínicas y de funcionalidad anteriormente descritas (BPRS, CGI, DAS, SANS y SAPS).

Ver tabla 6.4.1

Tabla 6.4.1. Comparación de características clínicas a los 3 años entre el grupo de mantenimiento (N = 22) y el grupo de discontinuación (N = 46).

Características clínicas 3A	Total (N=68)		Mantenimiento (N=22)		Discontinuación (N=46)		U	p
	Media	SD	Media	SD	Media	SD		
SAPS puntuación total	0.2	1.0	0.0	0.2	0.3	1.2	483.5	0.515
SANS puntuación total	0.9	3.0	0.8	3.4	1.0	2.8	475.5	0.497
BPRS puntuación total	25.9	3.9	25.9	4.7	25.9	3.6	493.0	0.837
CGI puntuación	1.5	1.1	1.3	1.1	1.5	1.1	442.5	0.210
Dimensión positiva	0.2	0.9	0.0	0.2	0.3	1.0	483.5	0.515
Dimensión negativa	0.8	2.7	0.7	3.0	0.9	2.7	475.0	0.490
Dimensión desorganizada	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.3	495.0	0.489
Características funcionales 3A								
DAS(0)	N	%	N	%	N	%	χ^2 (df=1)	p
	59	86.8	20	90.9	39	84.8	0.486	0.486

Abreviaturas: BPRS: Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica; CGI: Impresión Clínica Global; SANS: Escala de Evaluación de Síntomas Negativos. SAPS: Escala de Evaluación de Síntomas Positivos. DAS: Escala de Evaluación de Discapacidad

Si nos fijamos en el grupo de discontinuación y comparamos los pacientes que sufrieron una recaída (N= 31) frente a los que no sufrieron recaída (N= 15) solamente observamos una diferencia significativa ($p= 0.0049$) en la severidad de los síntomas negativos de la esquizofrenia, teniendo los pacientes que recayeron mayor puntuación en la escala de sintomatología negativa (SANS) a los 3 años, que los pacientes que no presentaron ninguna recaída.

No obstante, cuando comparamos todos los pacientes que sufrieron una recaída, incluyendo los individuos de ambos grupos (N=38), con los pacientes de ambas condiciones que no padecieron ninguna recaída (N=30), se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones medias de las siguientes escalas clínicas que miden sintomatología negativa, gravedad clínica y funcionalidad, respectivamente:

-SANS: [(no recaídas=0.0±0.0, N=30), (recaídas=1.6±3.9, N=38), p=0.005].

-CGI: [(no recaídas=1.1±0.4, N=30), (recaídas =1.7±1.4, N=38) p=0.027].

-DAS: [no recaídas=29 of 30 (96.7%), recaídas=30 of 38 (78.9%), p=0.032].

Los pacientes que no habían sufrido una recaída puntuaban menos en dichas escalas, que los que habían sufrido al menos una recaída, explicando éste hecho que los pacientes que no habían tenido recaídas presentaron un mejor resultado a nivel clínico y de funcionamiento en su vida socio-laboral y familiar a largo plazo, tanto los pacientes que continuaban sin tratamiento dentro del grupo de discontinuación (N=15), como aquellos que, dentro del grupo de mantenimiento de la medicación, no habían sufrido recaídas y continuaban tomando el tratamiento antipsicótico (N=15).

Tabla 6.4.2. Comparación de características clínicas a los 3 años entre pacientes que recayeron (N = 38) y pacientes que no recayeron (N = 30).

Características clínicas 3A	No recayeron (N=30)		Recayeron (N=38)		U	p
	Media	SD	Media	SD		
SAPS puntuación total	0.2	0.9	0.3	1.0	U=530.0	0.275
SANS puntuación total	0.0	0.0	1.6	3.9	U=435.0	0.005
BPRS puntuación total	24.8	1.9	26.8	4.9	U=455.5	0.089
CGI puntuación	1.1	0.4	1.7	1.4	U=451.0	0.027
Dimensión positiva	0.1	0.5	0.3	1.0	U=530.0	0.275
Dimensión negativa	0.0	0.0	1.5	3.6	U=435.0	0.005
Dimensión desorganizada	0.1	0.4	0.0	0.0	U=551.0	0.260
Características funcionales 3A	N	%	N	%	χ^2 (df=1)	p
DAS(0)	29	96.7	30	78.9		

Abreviaturas: BPRS: Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica; CGI: Impresión Clínica Global; SANS: Escala de Evaluación de Síntomas Negativos. SAPS: Escala de Evaluación de Síntomas Positivos. DAS: Escala de Evaluación de Discapacidad

Los pacientes que sufrieron recaídas dentro de los tres años de seguimiento, mostraron una mayor severidad en sintomatología y un resultado más pobre a nivel funcional que los pacientes que se mantuvieron asintomáticos durante el mismo periodo de seguimiento de tres años.

6.5. Predictores de recaída en el grupo de discontinuación

Uno de los aspectos y objetivos más interesantes de este estudio era poder encontrar factores clínicos, premórbidos y socio-demográficos que nos pudieran ayudar en un futuro a predecir la evolución de estos pacientes que sufren un único episodio de psicosis con una recuperación completa.

Factores que nos puedan predecir quiénes van a recaer y quiénes no tras retirar el tratamiento, o bien, qué pacientes podrían beneficiarse con un riesgo mínimo de recaída de una retirada supervisada del tratamiento antipsicótico.

Estos datos tienen un gran valor clínico y no hay estudios previos al respecto con una muestra tan pura de primeros episodios de psicosis con recuperación funcional.

Si comparamos distintas variables premórbidas, socio-demográficas y clínicas recogidas al inicio del tratamiento y seguimiento en el programa PAFIP (edad de inicio de la enfermedad y de la psicosis, edad de ingreso en el programa, duración del tratamiento antipsicótico hasta la discontinuación del mismo, puntuaciones iniciales en las escalas de valoración clínica como BPRS, CGI, SANS y SAPS; dimensiones positiva, negativa y desorganizada, diagnóstico a los seis meses de entrar en el programa, edad, sexo, raza, estatus socioeconómico de la familia, vivir en área urbana, vivir con la familia, si estudian, están trabajando, antecedentes familiares de psicosis, hospitalización por el episodio de psicosis, y abuso de sustancias como alcohol, tabaco, cannabis u otras) entre los pacientes que discontinuaron el tratamiento y recayeron (N=31) y los pacientes que a pesar

Las variables significativas con un valor predictivo ($p < 0.15$) resultantes del primer análisis comparando los pacientes que recayeron ($N=31$) con los individuos que no lo hicieron ($N=15$) se introdujeron en un análisis de regresión logística binario.

En general, el modelo incluyó las siguientes variables: la DUP ($p=0.071$), la dimensión de síntomas positivos ($p=0.075$), historia familiar de psicosis ($p=0.102$) y vivir con la familia ($p=0.085$) que fueron retenidas. Este modelo tiene buena potencia de discriminación y explica una proporción significativa de la varianza ($\chi^2=10.346$, $df=4$, $p=0.035$, Nagelkerke $R^2=0.281$). Cada uno de los predictores seleccionados se introdujo en un modelo de regresión logística. En el modelo, aunque la DUP (OR= 0.96; 95% CI 0.919 to 1.012; $p=0.137$), la dimensión de sintomatología positiva (OR= 1.29; 95% CI 0.913 to 1.825; $p=0.148$), la historia familiar de psicosis (OR= 0.23; 95% CI 0.42 to 1.271; $p=0.092$) y vivir con la familia (OR= 0.12; 95% CI 0.011 to 1.363; $p=0.088$) no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, predecían las recaídas con un 73.9% de precisión o exactitud, clasificando correctamente el 40% de los pacientes que no recayeron y el 90% de los pacientes que sufrieron una recaída.(Ver tabla 6.5.2).

Tabla 6.5.2. Regresión logística binaria de las variables que obtuvieron diferencias significativas en los pacientes que recayeron en el grupo de discontinuación.

	B	SE	Wald	Sig.	EXP(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
						Lower	Upper
DUP	-0.036	0.024	2.214	0.137	0.964	0.919	1.012
Dimensión positiva inicial	0.255	0.177	2.093	0.148	1.291	0.913	1.825
Vive con familia	-2.085	1.222	2.912	0.088	0.124	0.011	1.363
Antecedentes familiares psicosis	-1.468	0.872	2.838	0.092	0.230	0.042	1.271
Constante	1.399	1.659	0.712	0.399	4.052		

Abreviaturas: DUP: Duración psicosis no tratada

7. DISCUSIÓN

7. Discusión

Este estudio surgió de una pregunta muy frecuente en la práctica clínica, cuando los pacientes que han sufrido un único episodio de psicosis y se han recuperado por completo, preguntan sobre cuánto tiempo han de seguir con el tratamiento antipsicótico. Pacientes, y familiares, que ante la excelente respuesta al tratamiento y evolución a medio plazo nos preguntaban: “¿hasta cuándo es necesario mantener el tratamiento habiéndose recuperado?” y nos planteaban la posibilidad de probar una retirada de la medicación antipsicótica, que se sabe, no está exenta de efectos adversos a corto y largo plazo como se ha detallado en la introducción. No existe un consenso acerca de la respuesta a dicha pregunta a tenor de los escasos estudios que existen en este campo.

Existe muy poca evidencia acerca de la tasa y la prevención de recaídas tras la retirada de medicación en pacientes que han sufrido un único episodio de psicosis y por ello nuestros datos naturalísticos adquieren una gran importancia a nivel clínico para los profesionales, pero también para los propios pacientes y las familias que sufren las repercusiones de la enfermedad.

A pesar de que el diseño no es randomizado, ni doble ciego, las características clínicas excepcionales de la muestra estudiada (un único primer episodio de psicosis y criterios rigurosos de recuperación (no sólo clínica, sino funcional) a largo plazo, hace que podamos afirmar que estas características le confieren a la investigación una gran fuerza y solidez.

Los criterios que utilizamos para definir las recaídas han sido descritos en otras investigaciones de nuestro grupo (Crespo-Facorro et al. 2011; Caseiro et al. 2012) y

también han usado estos mismos criterios otros grupos de investigación en el campo de los primeros episodios de psicosis.(Gleeson et al. 2010). Como hemos indicado anteriormente, los pacientes fueron evaluados y seguidos de forma regular durante los tres años de seguimiento en las consultas de psiquiatría.

Por las características únicas de nuestro programa de atención, tenemos que señalar que, los pacientes tenían un rápido y fácil acceso a las citas con psiquiatría en cualquier momento que algún posible signo/síntoma de exacerbación clínica aparecía, para que, de este modo la detección e intervención fuera lo más precoz posible y así intentar evitar una peor evolución clínica.

Si era así, se hacía una meticulosa evaluación clínica para evaluar la gravedad de la sintomatología y si cumplían criterios de recaída, así como una intervención clínica si era necesario.

7.1. Porcentaje de pacientes que alcanzaron los criterios

Como se ha detallado en el apartado de material y método, la muestra de pacientes de este estudio proviene del Programa de Atención a Fases Iniciales de Psicosis, y de 398 pacientes incluidos en dicho programa, sólo 68 pacientes cumplieron los criterios de inclusión en nuestro estudio de intervención y seguimiento, es decir, únicamente un 17.08% de la muestra total de pacientes.

Hasta ahora, los criterios de inclusión en otros estudios realizados por otros grupos de investigación, eran más flexibles en cuanto a los criterios de inclusión (remisión mantenida en el tiempo) y ninguno de ellos incluía la recuperación funcional como criterio.

A la hora de comparar los distintos estudios en el área la existencia de discrepancias en el diseño de los mismos, en los criterios de inclusión, en la duración del seguimiento, en los diagnósticos y en las tasas de hospitalizaciones hacen que los resultados sean difícilmente comparables (Zipursky et al. 2014).

7.1.1 Criterios clínicos y funcionales:

Consideramos importante destacar la rigurosidad en la selección de pacientes a través de unos criterios clínicos y funcionales muy estrictos en cuanto a duración en tiempo y a recuperación sintomatológica, sindrómica y funcional, lo que le confiere a nuestra muestra unas características muy especiales.

Se trata de una muestra de pacientes con una excelente evolución de la enfermedad, no sólo a nivel clínico sino también a nivel de recuperación funcional, habiendo alcanzado los pacientes, un funcionamiento social, laboral y familiar incluso mejor que el premórbido. Pacientes que, tras ese primer episodio de psicosis se encontraban, de forma mantenida y prolongada asintomáticos y funcionando de forma completamente normalizada en su medio familiar, social y laboral con dosis mínimas eficaces de tratamiento antipsicótico.

Nuestros criterios fueron, desde que se planteó el estudio, muy ambiciosos y rigurosos, partiendo de una necesidad clínica y de dar respuesta a una submuestra de pacientes muy específica y con unas características clínicas y funcionales muy concretas, de recuperación completa mantenida.

Nuestros criterios incluyeron:

1) Una duración mínima de tratamiento antipsicótico de 18 meses, aunque la media de duración del tratamiento, expresada en días, fue de 876.8 ± 209.4 días ($29,22 \pm 6.98$ meses). Estos datos reflejan que, una gran mayoría de la muestra cumplía ampliamente este criterio de tiempo con tratamiento antipsicótico, habiendo mantenido dicha medicación durante un período prolongado en meses tras haber alcanzado la recuperación clínica y funcional.

La gran mayoría de estudios realizados previamente no incluyeron criterios tan estrictos de tiempo con medicación, como el grupo de Groningen en el que los pacientes presentaron remisión sintomática de al menos 6 meses durante el primer año de tratamiento tras un primer episodio de psicosis.(Wunderink et al. 2007).

Además, se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, teniendo los pacientes del grupo de mantenimiento de la medicación, menor duración media (en días) del tratamiento que los pacientes que formaban parte del grupo que decidió discontinuar la medicación. (Mantenimiento= 745 ± 37 días, Discontinuación= 937 ± 226 días; $U=231.5$, $p<0.001$), es decir, los pacientes que decidieron discontinuar el tratamiento llevaban más tiempo con él, asintomáticos y con dosis mínimas eficaces.

2) Un período mínimo mantenido de recuperación clínica, sintomática y sindrómica, de al menos 12 meses como se ha relatado más detalladamente en el apartado de material y método, medido por distintas escalas de valoración clínica (BPRS, SANS, SAPS y CGI) cumpliendo los criterios de “remisión” que fueron definidos de acuerdo con los criterios de Andreasen y colaboradores (Andreasen et al. 2005), según las puntuaciones de las escalas BPRS (Overall J, 1962) y SANS (Andreasen NC, 1983).

Nuestros criterios de remisión clínica, no sólo incluyen la remisión sintomática (Wunderink et al. 2007) sino la remisión completa sindrómica y durante un período mantenido de 12 meses. Otros estudios más antiguos únicamente incluían estabilidad clínica con pocos síntomas durante unos meses (Gitlin et al. 2001), de ahí las altas tasas de recaídas que se obtenían tras la retirada del tratamiento y la disparidad de los datos obtenidos en las revisiones sistemáticas de dichos estudios (Zipursky et al. 2014).

3) Nuestros pacientes cumplieron criterios de recuperación funcional al menos 6 meses antes de la inclusión, medido mediante la escala de valoración funcional DAS. (DAS = 0 con cambios siempre ≤ 1) y GAF = 95.

El estado de funcional del paciente es una de las fortalezas de nuestro estudio, ya que, según se ha revisado minuciosamente, no existen estudios previos hasta la fecha que incluyan este criterio de recuperación funcional. Este estado funcional se determinó recabando información de distintas fuentes, lo que le confiere aún más validez. Según Wunderik y cols (Wunderink et al. 2013) en su trabajo más reciente destacan la importancia de que el estado funcional del paciente sea incluido como medida de resultado. Además, la recuperación, incluyendo tanto la remisión sintomática como la funcional sería un concepto más adecuado para poder evaluar resultados.

No sólo se recogió información del propio paciente (que puede darnos una información menos fiable) sino de sus familiares más allegados que convivían con él y también de la impresión clínica del equipo de terapeutas que realizaban en el momento de la inclusión el seguimiento y tratamiento del paciente (psiquiatra, psicólogo clínico, trabajadora social y enfermera). Tanto el paciente como sus familiares fueron entrevistados por un psiquiatra y una trabajadora social de forma independiente y separada para obtener una información más robusta y fiable.

4) Los pacientes habían recibido dosis estables de medicación antipsicótica en dosis mínimas eficaces al menos los 3 meses previos a la inclusión, por lo que se evitó una retirada brusca del tratamiento antipsicótico, que está relacionado con mayor riesgo de recaída.

7.1.2. Criterios de Adherencia Terapéutica:

En cuanto a los criterios de adherencia terapéutica en nuestra muestra, tenemos que señalar, que a pesar de la gran dificultad de monitorizar y establecer el cumplimiento terapéutico, nosotros hemos intentado incrementar la fiabilidad de esta medida obteniendo información, no sólo de los pacientes, sino de sus familiares más cercanos y además, recogiendo toda la información de los distintos profesionales encargados del seguimiento de dichos pacientes (enfermería, psiquiatra, psicólogo y trabajadora social).

También, los criterios tan restrictivos del 90% limitan la variabilidad y, al mismo tiempo, incrementan la validez y fiabilidad de la categoría de “buena adherencia”. Sin embargo, estamos de acuerdo en que la fiabilidad de esta medida puede seguir siendo cuestionable. Somos conscientes de que, el 80% de medida de corte, ha sido recientemente propuesta como apropiada como punto de corte para medir la adherencia terapéutica.(Velligan et al. 2009; Sajatovic et al. 2010; Velligan et al. 2010), lamentablemente nuestros criterios de adherencia se implantaron en el inicio del estudio del programa PAFIP y no nos ha sido posible tener los criterios de adherencia usando los nuevos criterios con el punto de corte del 80%. Nuestros resultados parecen apuntar hacia la relevancia de asegurarnos de una buena adherencia (tomar más del 90%

de la mediación prescrita) en las primeras fases de la enfermedad. Algunos artículos previos de nuestro equipo han utilizado estos criterios también.(Caseiro et al. 2012).

7.1.3. Descenso gradual de la medicación antipsicótica.

Los pacientes llevaban, al menos, 18 meses con el tratamiento antipsicótico y con una buena adherencia terapéutica al mismo, como se ha explicado anteriormente, y el descenso de la medicación se realizó de manera progresiva según el criterio clínico del psiquiatra que realizaba el seguimiento, siendo la duración media (en meses) entre el inicio de la bajada gradual de medicación desde las dosis máximas que se alcanzaron en el tratamiento de los pacientes hasta que se consiguieron las dosis mínimas eficaces, de 16.0 ± 9.8 meses.

Estas dosis máximas de antipsicóticos prescritas en la fase aguda de la enfermedad (345.5mg del equivalente de clorpromacina), se fue reduciendo paulatinamente hasta que se alcanzaron las dosis mínimas eficaces (106.8 mg), y la dosis mínima eficaz se mantuvo por un tiempo medio de 9 meses previos a la discontinuación del tratamiento.

Somos conscientes del artículo de Leucht y colaboradores (Leucht et al. 2014) en Schizophrenia Bulletin, actualizando las dosis equivalentes para los antipsicóticos de segunda generación, pero, aunque nosotros reconocemos dicha actualización, como una limitación de este estudio vemos que no son aplicables los resultados a poblaciones específicas como pueden ser los Primeros Episodios de Psicosis. También debemos señalar que nuestro motivo de utilizar las dosis equivalentes de clorpromazina calculadas por Woods y colaboradores,(Woods 2003) es que han sido ampliamente

citadas en la literatura, en más de 900 estudios. Por lo tanto, para facilitar la comparación entre los estudios y teniendo en consideración la limitación descrita anteriormente, decidimos usar el método desarrollado por Woods y cols.

Se ha propuesto que, una sensibilidad incrementada de los receptores mesolímbicos de dopamina D2 como consecuencia del bloqueo D2 prolongado puede llevar a una “psicosis inducida por una hipersensibilidad a antipsicóticos” asociada a la retirada del tratamiento antipsicótico (Chouinard and Jones 1980).

Está descrito que, una retirada brusca de la medicación antipsicótica puede producir un mayor riesgo de recurrencia de síntomas psicóticos (Moncrieff 2006), pero, desde el principio, en nuestro estudio se tuvo en cuenta esta información y se realizó un descenso muy lento y gradual de las dosis de los fármacos antipsicóticos que tomaban los pacientes para prevenir dichos efectos indeseados de la posible sensibilidad incrementada a la dopamina.

7.2. Tasa de recaídas en ambos grupos

Se informó a todos los pacientes que, de acuerdo con la literatura científica previa, que había investigado el riesgo de recaída tras el abandono de tratamiento en otras muestras clínicas, existía un incremento potencial (comparado con mantener el tratamiento) en el riesgo de recaída tras dicha retirada. Aunque, también eran informados de la falta de evidencia sobre las tasas de recaídas tras la discontinuación del tratamiento en pacientes con las características clínicas especiales que ellos cumplían, es decir: pacientes con una excelente evolución clínica y funcional como ellos, en los que a priori esperábamos una mejor evolución con una menor tasa de recaídas.

La revisión sistemática de los estudios que han explorado las tasas de recurrencia tras la discontinuación del tratamiento antipsicótico en primeros episodios de psicosis no afectiva, que realizó el grupo de Zipursky (Zipursky et al. 2014), describe unas tasas de recurrencia medias del 77% en el primer año y del 90% a los dos años de seguimiento. En contraste, el riesgo de recaída al año en el grupo de mantenimiento de la medicación se estimó en un 3%. Estas estimaciones difieren considerablemente de las estimaciones relatadas en la revisión sistemática realizada por Leucht y colaboradores (Leucht et al. 2012), que describen tasas de recaídas en el primer año en primeros episodios de psicosis de un 61% en el grupo de discontinuación y de un 26% en el grupo de mantenimiento. Los estudios previos de revisión y meta-análisis que han explorado el riesgo de recurrencia de sintomatología al año en pacientes que continuaban con la medicación antipsicótica, revelan un amplio rango de tasas de recaídas (desde el 3% al 27%) (Leucht et al. 2012; Zipursky 2014).

Wunderink y colaboradores (Wunderink et al. 2007), estudiaron pacientes que tras un primer episodio de psicosis habían remitido clínicamente durante los últimos 6 meses solamente y observaron que las tasas de recaída eran el doble en los individuos que disminuyeron dosis de medicación o la retiraron frente a los que mantuvieron y sólo el 20% de los pacientes podrían discontinuar el tratamiento de forma exitosa.

De una manera inesperada, en un estudio posterior de este grupo, publicado en Septiembre del 2013, en el que hacen una evaluación a 103 pacientes de los 128 del estudio inicial, a los 7 años; aquellos pacientes que habían iniciado la estrategia de discontinuación o reducción de la medicación de manera más precoz en el tiempo parecían tener una mejor evolución a nivel funcional a largo plazo que aquellos pacientes que mantuvieron el tratamiento de una manera más prolongada antes de la discontinuación (Wunderink and Sytma 2014). A diferencia de nuestro estudio, los

pacientes incluidos inicialmente (128), realizaron un seguimiento total de 2 años tras haber sufrido un episodio de psicosis, tras llevar sólo 6 meses de remisión clínica y fueron randomizados a grupo de mantenimiento y a grupo de reducción/discontinuación de la medicación. El grupo de discontinuación de este estudio incluía también a pacientes que mantenían tratamiento a dosis mínimas, mientras que en el grupo de mantenimiento los pacientes recibían dosis medias-altas de tratamiento antipsicótico, a diferencia de nuestra muestra en la que nuestros pacientes del grupo de mantenimiento realizaban el tratamiento con dosis mínimas eficaces y en el de discontinuación se retiraba el tratamiento por completo.

Tras el estudio, el tratamiento fue realizado a discreción del psiquiatra de referencia de las distintas áreas de salud y no en un equipo específico de atención a primeros episodios de psicosis, y 5 años más tarde se contactó con ellos para realizar una evaluación puntual. De los 128 pacientes que iniciaron el estudio, consiguieron datos de 103 pacientes. El objetivo de este estudio era evaluar los resultados a largo plazo de la estrategia de reducción/retirada temprana de la medicación antipsicótica en pacientes que se habían recuperado frente a los que habían mantenido el tratamiento.

Estos autores, tras los resultados que arroja este estudio postulan que, el mantenimiento del tratamiento a dosis mínimas eficaces en pacientes con un primer episodio de psicosis, mejora el pronóstico a nivel funcional a medio plazo.

Por otra parte se ha demostrado de forma repetida que el retirar el tratamiento antipsicótico es el principal predictor de recaída en la esquizofrenia.(Gilbert et al. 1995; Robinson et al. 1999; Coldham et al. 2002; Caseiro et al. 2012).

Nuestro estudio también revela que, la tasa de recurrencia de síntomas tras tres años de seguimiento en pacientes que, tras un único episodio de psicosis han alcanzado una recuperación funcional completa (funcionamiento igual o mejor que el previo al iniciar tratamiento), y deciden retirar el tratamiento con antipsicóticos, es extremadamente alta (un 67.4% de los pacientes frente a un 31.8% de los pacientes del grupo que mantuvo el tratamiento). Aunque estamos de acuerdo con los datos que nos aporta la literatura previa (Zipursky et al. 2014), sobre el aumento del riesgo de recaída tras la retirada de medicación en las muestras estudiadas, incluso en muestras de primeros episodios de psicosis que han alcanzado la remisión clínica, esta tasa tan elevada de recaídas en nuestro grupo de estudio, que fue el grupo que retiró de forma supervisada el tratamiento antipsicótico, nos ha sorprendido en gran medida.

No esperábamos tantas recaídas, dados los criterios tan rigurosos de inclusión, ya que, intentamos tener un subgrupo de pacientes con una destacada buena evolución tras haber presentado su primer episodio de psicosis y presentar una recuperación clínica y funcional completa de forma mantenida.

Incluso hipotetizamos, de hecho, que: en esta submuestra tan particular, con esta “*excelente evolución clínica y funcional*” tras haber sufrido su primer episodio de la enfermedad, las tasas de recaída tras la retirada del tratamiento iban a ser realmente bajas. Estos criterios tan estrictos que establecimos para definir la submuestra en relación con la remisión mantenida a nivel clínico y funcional nos llevaba a pensar, a priori, unos mejores resultados. Creemos que esto es un punto clave para entender nuestra hipótesis, que va en contra de lo previamente reflejado en la literatura.

Antes de retirar el tratamiento antipsicótico, tras haber sufrido un episodio de psicosis, los psiquiatras necesitamos saber el gran riesgo de recaída que dicha actuación conlleva, incluso en pacientes con esta excelente evolución clínica y funcional. En la práctica clínica real, los pacientes que sufren un único episodio de psicosis, y tienen una buena recuperación tras el episodio, inflexiblemente nos demandan, tras un tiempo de tratamiento, la retirada del mismo una vez los síntomas agudos han pasado. Por lo tanto, incluso en estos casos, los médicos necesitan poder instaurar una planificada estrategia de discontinuación con un seguimiento sistemático para prevenir el abandono incontrolado del tratamiento, así como la desvinculación con el seguimiento psiquiátrico.

Una vez aparecía una recaída con sintomatología psicótica, inmediatamente era introducido de nuevo el tratamiento antipsicótico, asociándose dicha actuación con una remisión clínica temprana y con una situación de estabilidad sin volver a presentar dichos pacientes nuevas recaídas en el resto del período de seguimiento de tres años.

7.3. Tiempo hasta la recaída

Es destacado cómo el riesgo de recaída fue mayor en los primeros 12 meses tras la retirada de la medicación antipsicótica en el grupo de discontinuación (tiempo medio de 209 días), y más del 40% de las recaídas se dieron lugar en los primeros 6 meses tras la discontinuación., aunque este riesgo persistió más allá de ese primer año de seguimiento.

Sin embargo en el grupo que mantuvo el tratamiento no se presentó ninguna recaída en los primeros 12 meses de seguimiento, y las recaídas en este grupo se

produjeron después del primer año. En ese periodo de tiempo posterior la aparición de situaciones vitales estresantes podrían estar asociadas a la aparición de recaídas en esta última etapa de seguimiento.

En la curva de supervivencia a los 3 años (36 meses) que se refleja en el apartado de resultados, se observa una estabilización en las recaídas en el grupo de discontinuación, frente a una mayor tasa de recaídas durante el periodo de 18-36 meses en el grupo que mantuvo el tratamiento, en este período es cuándo se suceden la mayoría de las recaídas en este grupo.

7.4. Factores predictores de recaída

Nuestros datos no permiten establecer modelos validos predictores de recaídas una vez la medicación se ha suspendido. Sólo en 14 casos (45.2%) parece que el uso de sustancias ilícitas y/o la presencia de factores vitales estresantes estaban relacionados con el acontecimiento de la recaída. No se observaron cambios explícitos en el estilo de vida o en los hábitos tóxicos en el resto de pacientes que sufrieron una recaída. Entendemos nuestras limitaciones en este estudio en relación con los modelos de predicción de recaídas en esta muestra de pacientes.

La transición desde la estabilidad y recuperación clínica completa a la recaída fue brusca en la mayoría de los casos, y los signos/síntomas de alerta tempranos de recaída no mostraron un valor predictivo significativo de la recaída, al igual que se describe en otros estudios, la identificación de los signos/síntomas prodrómicos de una recaída inminente en individuos en riesgo es muy difícil.(Gaebel et al. 1993; Norman and Malla 1995; Gaebel and Riesbeck 2007; Malla et al. 2008; Gaebel et al. 2011).

Los análisis de los factores asociados a mayor riesgo de recaída en las muestras generales de primeros episodios de psicosis han sido y están siendo estudiados por nuestro grupo y se han publicado datos a este respecto (Crespo-Facorro et al. 2011; Caseiro et al. 2012). Tenemos que señalar que hemos estudiado una muestra muy reducida de pacientes y este motivo, creemos que puede estar limitando la capacidad de extraer resultados sólidos y generalizables acerca de las variables predictivas de recaída de esquizofrenia en estos pacientes.

De acuerdo con el calendario de visitas que se estableció para el grupo de discontinuación de la medicación (grupo diana), que eran valorados mensualmente durante los primeros 6 meses y cada dos meses desde el mes 7 a los 18 meses, y la ausencia de síntomas/signos registrados en las citas previas a la recaída, nosotros asumimos que la sintomatología podría haber aparecido bruscamente, en menos de un mes, en la mayoría de los casos. También debemos señalar, que esta suposición está basada en el hecho de que tanto los pacientes como los familiares tenían acceso directo a los médicos del equipo de PAFIP en un máximo de 48-72 horas, si algún cambio en su estatus clínico o algún síntoma aparecían. En contraposición con este inicio abrupto, se puede encontrar un inicio más gradual e insidioso en el cual, los síntomas inespecíficos o pequeños cambios pueden durar meses, incluso años y la persona, con frecuencia raramente puede identificar el inicio concreto de los síntomas psicóticos floridos, pero este no ha sido claramente en caso en la mayoría de nuestros pacientes.

Tenemos que destacar que, a pesar de que los pacientes del grupo control decidieron voluntariamente continuar con el tratamiento, 5 de los 7 pacientes que sufrieron una recaída en este grupo, admitieron haber dejado el tratamiento de forma brusca y por su propia iniciativa previamente a sufrir la recaída. En los otros dos casos las recaídas se asociaron con situaciones vitales estresantes o disminución de las dosis

de antipsicótico por parte del psiquiatra. Esta circunstancia nos indica que, en la historia natural de la enfermedad de nuestros pacientes, que han sufrido un único episodio de psicosis y se han recuperado, es que abandonen tarde o temprano el tratamiento. Al haber realizado un seguimiento a 3 años hemos podido observar que, aunque algunos pacientes inicialmente prefirieron continuar con el tratamiento, al pasar el tiempo, deciden abandonarlo por decisión propia. Este hecho tiene una gran importancia para los terapeutas, porque debemos informar a los pacientes de esta posibilidad y supervisar dichas retiradas de tratamiento para evitar, a ser posible las recaídas y sus consecuencias asociadas.

7.5. Recuperación clínica y funcional a los tres años

A pesar de haber sufrido los pacientes una recaída con sintomatología psicótica florida, la recuperación y desaparición de la sintomatología fue rápida y recuperaron su situación basal previa a la descompensación. Muy pocos pacientes (N= 11) necesitaron ingresar en el hospital para control sintomático y conductual.

Hay que destacar que, aunque la mayoría de los pacientes que sufrieron una recaída respondieron clínicamente de manera favorable a la reintroducción del tratamiento antipsicótico, nuestros datos indican que, aquellos pacientes que sufren una recaída presentan un peor nivel de funcionamiento y una mayor gravedad en la sintomatología a los 3 años cuando los comparamos con los pacientes que se mantuvieron asintomáticos durante el periodo del estudio.

Por lo tanto, el reintroducir la medicación parece que controla la exacerbación, ya que, la mayoría de los pacientes respondieron rápidamente a la reintroducción de antipsicóticos (el tiempo medio de la duración de los síntomas psicóticos fue de 7.9

semanas con un rango de 1-32 semanas; SD 6.53); en el grupo de discontinuación fue de 6.9 (rango 1-32;SD=5.9) semanas y en el grupo de mantenimiento fue de 12.2 semanas (rango 1.4-27;SD=7.7) semanas. Pero, a pesar de que la mayoría de los pacientes respondieron enseguida a la reinstauración del antipsicótico, las recaídas parecen tener un impacto negativo en el resultado clínico del paciente.

Además, cuando comparamos el grupo en conjunto de los pacientes que recayeron de las dos condiciones, con los que no recayeron, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones medias totales de la CGI, SANS, y DAS total. Mostrando, por tanto, los pacientes que recayeron, mayor severidad en los síntomas y un peor estado funcional a los tres años.

Si entendemos que hoy en día el objetivo final de cualquier plan de tratamiento para las personas que sufren un primer episodio de psicosis es recuperar el nivel de funcionamiento premórbido y así evitar cualquier merma en la funcionalidad de estos pacientes, (Crespo-Facorro et al, in press) estos datos son de extrema importancia.

7.6. Limitaciones y fortalezas del estudio.

Encontramos 3 limitaciones que destacar en este estudio:

- 1) La imposibilidad de haber realizado un diseño aleatorizado.
- 2) El tamaño muestral relativamente pequeño.
- 3) Y el hecho de que, ni los profesionales que valoraron y siguieron a los pacientes, ni los pacientes fueran ciegos acerca del grupo asignado (discontinuación o control) (falta de diseño de doble ciego).

Sin duda que estas limitaciones han de ser tenidas en cuenta para interpretar los resultados de esta investigación.

Pero al mismo tiempo, el reconocimiento de estas limitaciones en el diseño, reflejan la gran dificultad en el mismo y en la realización de una investigación de este tipo, que tiene como objetivo intentar abordar un dilema crucial e irresuelto en la práctica clínica diaria y que imperiosamente necesita un diseño que permita investigar este tema en el mundo real.

Como fortalezas tenemos que señalar que:

- 1) Se trata de una muestra muy bien caracterizada clínicamente y se han seguido unos criterios de inclusión muy estrictos de recuperación clínica y funcional.
- 2) No han existido pérdidas de pacientes durante estos 3 años de seguimiento, lo que indica una alta vinculación al Programa y a los profesionales, esta circunstancia nos ha ayudado a detectar e intervenir en las recaídas de forma inmediata, evitando hospitalizaciones y otras consecuencias negativas asociadas a las recaídas.

7.7. Líneas futuras de investigación

Sería interesante y, muy beneficioso a nivel clínico, poder realizar este estudio ampliando la muestra para poder mejorar los modelos predictivos y así lograr identificar, a priori, qué pacientes pueden ser lo que se mantengan asintomáticos y funcionalmente normalizados sin tratamiento.

Esto también nos permitiría investigar mecanismos biológicos asociados a la enfermedad que confieran buen pronóstico, y poder clasificar adecuadamente a ese 30% de pacientes que tienen un único episodio con recuperación completa posterior.

8. CONCLUSIONES

8. Conclusiones

1. En pacientes que han sufrido un único episodio de psicosis, el riesgo de recaída es muy alto si se retira el tratamiento antipsicótico, a pesar de que hayan alcanzado una remisión clínica completa y estén recuperados a nivel funcional con dicho tratamiento.

2. La mayoría de las recaídas se presentan en los primeros 18 meses tras la retirada del tratamiento y sobre todo en los primeros 6 meses tras dicha discontinuación.

3. Muchos pacientes que, se han recuperado rápida y completamente tras un solo episodio psicótico, nos insisten en retirar el tratamiento, a pesar de haber sido informados del riesgo de recaída. Consideramos que, en este grupo de individuos, realizar una retirada supervisada de la medicación con un seguimiento sistemático establecido nos ayudará a controlar mejor las recaídas y a prevenir la desvinculación con el seguimiento psiquiátrico.

4. Existe un porcentaje de pacientes (32%) que se mantuvieron asintomáticos y funcionalmente recuperados sin la necesidad del tratamiento.

5. En menos de la mitad de los casos parece que el uso de sustancias ilícitas y/o la presencia de factores vitales estresantes estaban relacionados con el acontecimiento de la recaída.

6. La transición desde la estabilidad y recuperación clínica completa a la recaída fue brusca en la mayoría de los casos, y los signos/síntomas de alerta tempranos de recaída no parecen ser predictores fiables de la misma.

7. Las recaídas tienen un impacto negativo en la evolución clínica en ambos grupos de pacientes. Los pacientes que recayeron obtuvieron peores puntuaciones en las escalas clínicas y funcionales a los tres años de seguimiento, por tanto, presentaban mayor gravedad en los síntomas y un peor estado funcional a los tres años.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. Bibliografía

- (1998). "Canadian clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia. The Canadian Psychiatric Association." Can J Psychiatry **43 Suppl 2**: 25S-40S.
- (2005). "Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia." Can J Psychiatry **50**(13 Suppl 1): 7S-57S.
- (2005). "Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders." Aust N Z J Psychiatry **39**(1-2): 1-30.
- Adityanjee, Y. A. Aderibigbe, et al. (1999). "Dementia praecox to schizophrenia: the first 100 years." Psychiatry Clin Neurosci **53**(4): 437-448.
- Altamura, A. C., R. Bassetti, et al. (2001). "Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study." Schizophr Res **52**(1-2): 29-36.
- Andreasen, N. C. (1997). "The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future." Schizophr Res **28**(2-3): 105-109.
- Andreasen, N. C., W. T. Carpenter, Jr., et al. (2005). "Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus." Am J Psychiatry **162**(3): 441-449.
- Ayesa-Arriola, R., E. G. Alcaraz, et al. (2015). "Suicidal behaviour in first-episode non-affective psychosis: Specific risk periods and stage-related factors." Eur Neuropsychopharmacol **25**(12): 2278-2288.
- Ayesa-Arriola, R., J. M. Rodriguez-Sanchez, et al. (2014). "No sex differences in neuropsychological performance in first episode psychosis patients." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **48**: 149-154.
- Ayesa-Arriola, R., R. Roiz-Santianez, et al. (2013). "Neuroanatomical Differences between First-Episode Psychosis Patients with and without Neurocognitive Deficit: A 3-Year Longitudinal Study." Front Psychiatry **4**: 134.
- Bergen, S. E., C. T. O'Dushlaine, et al. (2014). "Genetic modifiers and subtypes in schizophrenia: investigations of age at onset, severity, sex and family history." Schizophr Res **154**(1-3): 48-53.

- Bertelsen, M., P. Jeppesen, et al. (2008). "Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial." Arch Gen Psychiatry **65**(7): 762-771.
- Bhugra, D. (2005). "The global prevalence of schizophrenia." PLoS Med **2**(5): e151; quiz e175.
- Birchwood, M. (1992). "Early intervention in schizophrenia: theoretical background and clinical strategies." Br J Clin Psychol **31 (Pt 3)**: 257-278.
- Birchwood, M. (2014). "Early intervention in psychosis services: the next generation." Early Interv Psychiatry **8**(1): 1-2.
- Birchwood, M. and R. Cochrane (1990). "Families coping with schizophrenia: coping styles, their origins and correlates." Psychol Med **20**(4): 857-865.
- Birchwood, M., H. Lester, et al. (2014). "The UK national evaluation of the development and impact of Early Intervention Services (the National EDEN studies): study rationale, design and baseline characteristics." Early Interv Psychiatry **8**(1): 59-67.
- Birchwood, M., J. Smith, et al. (1989). "Predicting relapse in schizophrenia: the development and implementation of an early signs monitoring system using patients and families as observers, a preliminary investigation." Psychol Med **19**(3): 649-656.
- Birchwood, M., P. Todd, et al. (1998). "Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis." Br J Psychiatry Suppl **172**(33): 53-59.
- Bora, E., M. Yucel, et al. (2010). "Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond." Schizophr Bull **36**(1): 36-42.
- Bramon, E., M. Pirinen, et al. (2014). "A genome-wide association analysis of a broad psychosis phenotype identifies three loci for further investigation." Biol Psychiatry **75**(5): 386-397.
- Cannon, M., P. B. Jones, et al. (2002). "Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review." Am J Psychiatry **159**(7): 1080-1092.
- Cardno, A. G., E. J. Marshall, et al. (1999). "Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series." Arch Gen Psychiatry **56**(2): 162-168.

- Caseiro, O., R. Perez-Iglesias, et al. (2012). "Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: a three-year follow-up study." J Psychiatr Res **46**(8): 1099-1105.
- Castellani, C. A., B. I. Laufer, et al. (2015). "DNA methylation differences in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia identifies psychosis related genes and networks." BMC Med Genomics **8**: 17.
- Castle, D., S. Wessely, et al. (1991). "The incidence of operationally defined schizophrenia in Camberwell, 1965-84." Br J Psychiatry **159**: 790-794.
- Catala-Lopez, F., M. Suarez-Pinilla, et al. (2014). "Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies." Psychother Psychosom **83**(2): 89-105.
- Cechnicki, A., A. Bielanska, et al. (2013). "The predictive validity of expressed emotions (EE) in schizophrenia. A 20-year prospective study." J Psychiatr Res **47**(2): 208-214.
- Coldham, E. L., J. Addington, et al. (2002). "Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis." Acta Psychiatr Scand **106**(4): 286-290.
- Cordova-Palomera, A., R. Calati, et al. (2015). "Season of birth and subclinical psychosis: systematic review and meta-analysis of new and existing data." Psychiatry Res **225**(3): 227-235.
- Craig, T. K., P. Garety, et al. (2004). "The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis." BMJ **329**(7474): 1067.
- Crespo-Facorro, B., R. Perez-Iglesias, et al. (2008). "Treatment of the first episode of schizophrenia: an update on pharmacologic and psychological interventions." Curr Psychiatry Rep **10**(3): 202-209.
- Crespo-Facorro, B., R. Perez-Iglesias, et al. (2011). "Relapse prevention and remission attainment in first-episode non-affective psychosis. A randomized, controlled 1-year follow-up comparison of haloperidol, risperidone and olanzapine." J Psychiatr Res **45**(6): 763-769.
- Crespo-Facorro, B., R. Perez-Iglesias, et al. (2012). "Long-term (3-year) effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine: results of a randomized, flexible-dose, open-label comparison in first-episode nonaffective psychosis." Psychopharmacology (Berl) **219**(1): 225-233.

- Crespo-Facorro, B., R. Roiz-Santianez, et al. (2007). "Reduced thalamic volume in first-episode non-affective psychosis: correlations with clinical variables, symptomatology and cognitive functioning." Neuroimage **35**(4): 1613-1623.
- Crespo-Facorro, B., R. Roiz-Santianez, et al. (2009). "Specific brain structural abnormalities in first-episode schizophrenia. A comparative study with patients with schizophreniform disorder, non-schizophrenic non-affective psychoses and healthy volunteers." Schizophr Res **115**(2-3): 191-201.
- Crow, T. J. (2007). "How and why genetic linkage has not solved the problem of psychosis: review and hypothesis." Am J Psychiatry **164**(1): 13-21.
- Crow, T. J. (2007). "Is DISC1 really a gene predisposing to psychosis?" Br J Psychiatry **190**: 270; author reply 270-271.
- Crow, T. J., J. F. MacMillan, et al. (1986). "A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment." Br J Psychiatry **148**: 120-127.
- Chouinard, G. and B. D. Jones (1980). "Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics." Am J Psychiatry **137**(1): 16-21.
- Decoster, J., J. van Os, et al. (2011). "Age at onset of psychotic disorder: cannabis, BDNF Val66Met, and sex-specific models of gene-environment interaction." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **156B**(3): 363-369.
- Endicott, J., J. B. Forman, et al. (1978). "Research approaches to diagnostic classification in schizophrenia." Birth Defects Orig Artic Ser **14**(5): 41-57.
- England, E., H. Lester, et al. (2009). "Collaborating to provide early-intervention services to persons in England with first-episode psychosis." Psychiatr Serv **60**(11): 1484-1488.
- Feighner, J. P., E. Robins, et al. (1972). "Diagnostic criteria for use in psychiatric research." Arch Gen Psychiatry **26**(1): 57-63.
- Frank, J., M. Lang, et al. (2015). "Identification of increased genetic risk scores for schizophrenia in treatment-resistant patients." Mol Psychiatry **20**(2): 150-151.

- Gaebel, W., U. Frick, et al. (1993). "Early neuroleptic intervention in schizophrenia: are prodromal symptoms valid predictors of relapse?" Br J Psychiatry Suppl(21): 8-12.
- Gaebel, W. and M. Riesbeck (2007). "Revisiting the relapse predictive validity of prodromal symptoms in schizophrenia." Schizophr Res **95**(1-3): 19-29.
- Gaebel, W., M. Riesbeck, et al. (2011). "Relapse prevention in first-episode schizophrenia--maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia." J Clin Psychiatry **72**(2): 205-218.
- Gaebel, W., S. Weinmann, et al. (2005). "Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison." Br J Psychiatry **187**: 248-255.
- Gardner, D. M., A. L. Murphy, et al. (2010). "International consensus study of antipsychotic dosing." Am J Psychiatry **167**(6): 686-693.
- Geddes, J., G. Mercer, et al. (1994). "Prediction of outcome following a first episode of schizophrenia. A follow-up study of Northwick Park first episode study subjects." Br J Psychiatry **165**(5): 664-668.
- Gilbert, P. L., M. J. Harris, et al. (1995). "Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature." Arch Gen Psychiatry **52**(3): 173-188.
- Girgis, R. R., M. R. Phillips, et al. (2011). "Clozapine v. chlorpromazine in treatment-naive, first-episode schizophrenia: 9-year outcomes of a randomised clinical trial." Br J Psychiatry **199**(4): 281-288.
- Gitlin, M., K. Nuechterlein, et al. (2001). "Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia." Am J Psychiatry **158**(11): 1835-1842.
- Giusti-Rodriguez, P. and P. F. Sullivan (2013). "The genomics of schizophrenia: update and implications." J Clin Invest **123**(11): 4557-4563.
- Gleeson, J. F., M. Alvarez-Jimenez, et al. (2010). "A systematic review of relapse measurement in randomized controlled trials of relapse prevention in first-episode psychosis." Schizophr Res **119**(1-3): 79-88.

- Goldner, E. M., L. Hsu, et al. (2002). "Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature." Can J Psychiatry **47**(9): 833-843.
- Gonzalez-Blanch, C., B. Crespo-Facorro, et al. (2008). "Pretreatment predictors of cognitive deficits in early psychosis." Psychol Med **38**(5): 737-746.
- Gonzalez-Blanch, C., V. Martin-Munoz, et al. (2010). "Effects of family psychoeducation on expressed emotion and burden of care in first-episode psychosis: a prospective observational study." Span J Psychol **13**(1): 389-395.
- Gratten, J., N. R. Wray, et al. (2014). "Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders." Nat Neurosci **17**(6): 782-790.
- Green, M. F. (1996). "What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?" Am J Psychiatry **153**(3): 321-330.
- Green, M. F., R. S. Kern, et al. (2000). "Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?" Schizophr Bull **26**(1): 119-136.
- Green, M. F., R. S. Kern, et al. (2004). "Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS." Schizophr Res **72**(1): 41-51.
- Green, M. F. and K. H. Nuechterlein (2004). "The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials." Schizophr Res **72**(1): 1-3.
- Hegarty, J. D., R. J. Baldessarini, et al. (1994). "One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature." Am J Psychiatry **151**(10): 1409-1416.
- Henquet, C., R. Murray, et al. (2005). "The environment and schizophrenia: the role of cannabis use." Schizophr Bull **31**(3): 608-612.
- Ho, B. C., N. Andreasen, et al. (1997). "Dependence on public financial support early in the course of schizophrenia." Psychiatr Serv **48**(7): 948-950.
- Hogarty, G. E., C. M. Anderson, et al. (1991). "Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia. II. Two-year effects of a

- controlled study on relapse and adjustment. Environmental-Personal Indicators in the Course of Schizophrenia (EPICS) Research Group." Arch Gen Psychiatry **48**(4): 340-347.
- Hogarty, G. E. and R. F. Ulrich (1998). "The limitations of antipsychotic medication on schizophrenia relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment." J Psychiatr Res **32**(3-4): 243-250.
- Hyman, S. E. and W. S. Fenton (2003). "Medicine. What are the right targets for psychopharmacology?" Science **299**(5605): 350-351.
- Jablensky, A., N. Sartorius, et al. (1992). "Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study." Psychol Med Monogr Suppl **20**: 1-97.
- Jeste, D. V., R. del Carmen, et al. (1985). "Did schizophrenia exist before the eighteenth century?" Compr Psychiatry **26**(6): 493-503.
- Juraeva, D., B. Haenisch, et al. (2014). "Integrated pathway-based approach identifies association between genomic regions at CTCF and CACNB2 and schizophrenia." PLoS Genet **10**(6): e1004345.
- Kendler, K. S. (2015). "A joint history of the nature of genetic variation and the nature of schizophrenia." Mol Psychiatry **20**(1): 77-83.
- Kendler, K. S., H. Ohlsson, et al. (2015). "IQ and schizophrenia in a Swedish national sample: their causal relationship and the interaction of IQ with genetic risk." Am J Psychiatry **172**(3): 259-265.
- Kirkbride, J. B., P. Fearon, et al. (2007). "Neighbourhood variation in the incidence of psychotic disorders in Southeast London." Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol **42**(6): 438-445.
- Kirkbride, J. B., P. Fearon, et al. (2006). "Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study." Arch Gen Psychiatry **63**(3): 250-258.
- Kumra, S., M. Shaw, et al. (2001). "Childhood-onset schizophrenia: research update." Can J Psychiatry **46**(10): 923-930.
- Lambert, M., D. Naber, et al. (2008). "Rates and predictors of remission and recovery during 3 years in 392 never-treated patients with schizophrenia." Acta Psychiatr Scand **118**(3): 220-229.
- Lehman, A. F., J. A. Lieberman, et al. (2004). "Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition." Am J Psychiatry **161**(2 Suppl): 1-56.

- Leucht, S., D. Arbter, et al. (2009). "How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials." Mol Psychiatry **14**(4): 429-447.
- Leucht, S., T. R. Barnes, et al. (2003). "Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials." Am J Psychiatry **160**(7): 1209-1222.
- Leucht, S., A. Cipriani, et al. (2013). "Efficacy of antipsychotic drugs for schizophrenia - Authors' reply." Lancet **382**(9908): 1874-1875.
- Leucht, S., M. Samara, et al. (2014). "Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method." Schizophr Bull **40**(2): 314-326.
- Leucht, S., M. Tardy, et al. (2012). "Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis." Lancet **379**(9831): 2063-2071.
- Lieberman, J. A. (1993). "Prediction of outcome in first-episode schizophrenia." J Clin Psychiatry **54** **Suppl**: 13-17.
- Lieberman, J. A., D. Perkins, et al. (2001). "The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches." Biol Psychiatry **50**(11): 884-897.
- Linszen, D. H., P. M. Dingemans, et al. (1998). "Early detection and intervention in schizophrenia." Int Clin Psychopharmacol **13** **Suppl 3**: S31-34.
- Malla, A. (2008). "The promises and challenges of early intervention in psychotic disorders." World Psychiatry **7**(3): 157-158.
- Malla, A., R. Norman, et al. (2008). "Factors influencing relapse during a 2-year follow-up of first-episode psychosis in a specialized early intervention service." Psychol Med **38**(11): 1585-1593.
- Marder, S. R. and W. Fenton (2004). "Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia." Schizophr Res **72**(1): 5-9.
- Marshall, M., N. Husain, et al. (2014). "Impact of early intervention services on duration of untreated psychosis: Data from the National EDEN prospective cohort study." Schizophr Res **159**(1): 1-6.

- McGorry, P., J. O. Johannesssen, et al. (2010). "Early intervention in psychosis: keeping faith with evidence-based health care." Psychol Med **40**(3): 399-404.
- McGorry, P. D., A. Yung, et al. (2001). "Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step." Schizophr Res **51**(1): 17-29.
- Melka, M. G., C. A. Castellani, et al. (2015). "Insights into the origin of DNA methylation differences between monozygotic twins discordant for schizophrenia." J Mol Psychiatry **3**(1): 7.
- Moller, H. J. (1996). "Review: treatment of schizophrenia. State of the art." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **246**(5): 229-234.
- Moncrieff, J. (2006). "Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse." Acta Psychiatr Scand **114**(1): 3-13.
- Moore, T. A. (2011). "Schizophrenia treatment guidelines in the United States." Clin Schizophr Relat Psychoses **5**(1): 40-49.
- Moore, T. H., S. Zammit, et al. (2007). "Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review." Lancet **370**(9584): 319-328.
- Murray, C. J. and A. D. Lopez (1996). "Evidence-based health policy--Lessons from the Global Burden of Disease Study." Science **274**: 740-743.
- Murray, C. J. and A. D. Lopez (1997). "Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study." Lancet **349**(9063): 1436-1442.
- Norman, R. M. and A. K. Malla (1995). "Prodromal symptoms of relapse in schizophrenia: a review." Schizophr Bull **21**(4): 527-539.
- O'Donovan, M. C., N. M. Williams, et al. (2003). "Recent advances in the genetics of schizophrenia." Hum Mol Genet **12 Spec No 2**: R125-133.
- Onstad, S., I. Skre, et al. (1991). "Twin concordance for DSM-III-R schizophrenia." Acta Psychiatr Scand **83**(5): 395-401.

- Owen, M. J., N. Craddock, et al. (2007). "The genetic deconstruction of psychosis." Schizophr Bull **33**(4): 905-911.
- Owen, M. J., N. Craddock, et al. (2005). "Schizophrenia: genes at last?" Trends Genet **21**(9): 518-525.
- Palha, A. P. and M. F. Esteves (1997). "The origin of dementia praecox." Schizophr Res **28**(2-3): 99-103.
- Palmer, B. W., R. K. Heaton, et al. (1997). "Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal?" Neuropsychology **11**(3): 437-446.
- Pelayo-Teran, J. M., R. Perez-Iglesias, et al. (2008). "Epidemiological factors associated with treated incidence of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: insights from the Clinical Programme on Early Phases of Psychosis." Early Interv Psychiatry **2**(3): 178-187.
- Perez-Iglesias, R., B. Crespo-Facorro, et al. (2007). "A 12-week randomized clinical trial to evaluate metabolic changes in drug-naive, first-episode psychosis patients treated with haloperidol, olanzapine, or risperidone." J Clin Psychiatry **68**(11): 1733-1740.
- Perez-Iglesias, R., B. Crespo-Facorro, et al. (2008). "Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naive population." Schizophr Res **99**(1-3): 13-22.
- Perez-Iglesias, R., O. Martinez-Garcia, et al. (2014). "Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors." Int J Neuropsychopharmacol **17**(1): 41-51.
- Perez-Iglesias, R., I. Mata, et al. (2012). "Long-term effect of haloperidol, olanzapine, and risperidone on plasma prolactin levels in patients with first-episode psychosis." J Clin Psychopharmacol **32**(6): 804-808.
- Perez-Iglesias, R., I. Mata, et al. (2009). "Glucose and lipid disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naive population." Schizophr Res **107**(2-3): 115-121.
- Perez-Iglesias, R., V. Ortiz-Garcia de la Foz, et al. (2014). "Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of psychosis." Schizophr Res **159**(1): 90-94.

- Perez-Iglesias, R., D. Tordesillas-Gutierrez, et al. (2010). "White matter defects in first episode psychosis patients: a voxelwise analysis of diffusion tensor imaging." *Neuroimage* **49**(1): 199-204.
- Petersen, L., M. Nordentoft, et al. (2005). "Improving 1-year outcome in first-episode psychosis: OPUS trial." *Br J Psychiatry Suppl* **48**: s98-103.
- Picchioni, M. M. and R. M. Murray (2007). "Schizophrenia." *BMJ* **335**(7610): 91-95.
- Pishva, E., G. Kenis, et al. (2014). "The epigenome and postnatal environmental influences in psychotic disorders." *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **49**(3): 337-348.
- Ripke, S., C. O'Dushlaine, et al. (2013). "Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia." *Nat Genet* **45**(10): 1150-1159.
- Robinson, D., M. G. Woerner, et al. (1999). "Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder." *Arch Gen Psychiatry* **56**(3): 241-247.
- Robinson, D. G., M. G. Woerner, et al. (1999). "Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder." *Am J Psychiatry* **156**(4): 544-549.
- Rodriguez-Sanchez, J. M., R. Ayesa-Arriola, et al. (2013). "Course of cognitive deficits in first episode of non-affective psychosis: a 3-year follow-up study." *Schizophr Res* **150**(1): 121-128.
- Roy, M. A., C. Lehoux, et al. (2003). "A pilot neuropsychological study of Kraepelinian and non-Kraepelinian schizophrenia." *Schizophr Res* **62**(1-2): 155-163.
- Sajatovic, M., D. I. Velligan, et al. (2010). "Measurement of psychiatric treatment adherence." *J Psychosom Res* **69**(6): 591-599.
- Schaffner, K. F. and P. D. McGorry (2001). "Preventing severe mental illnesses--new prospects and ethical challenges." *Schizophr Res* **51**(1): 3-15.
- Selten, J. P., E. Cantor-Graae, et al. (2007). "Migration and schizophrenia." *Curr Opin Psychiatry* **20**(2): 111-115.
- Shenton, M. E., C. C. Dickey, et al. (2001). "A review of MRI findings in schizophrenia." *Schizophr Res* **49**(1-2): 1-52.

- Steen, R. G., C. Mull, et al. (2006). "Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies." Br J Psychiatry **188**: 510-518.
- Takeuchi, H., T. Suzuki, et al. (2012). "Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms." Schizophr Res **134**(2-3): 219-225.
- van Os, J. (2004). "Does the urban environment cause psychosis?" Br J Psychiatry **184**: 287-288.
- van Os, J., G. Kenis, et al. (2010). "The environment and schizophrenia." Nature **468**(7321): 203-212.
- van Os, J., C. B. Pedersen, et al. (2004). "Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis." Am J Psychiatry **161**(12): 2312-2314.
- van Os, J., B. P. Rutten, et al. (2014). "Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations." Schizophr Bull **40**(4): 729-736.
- Velligan, D. I., P. J. Weiden, et al. (2009). "The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness." J Clin Psychiatry **70** Suppl 4: 1-46; quiz 47-48.
- Velligan, D. I., P. J. Weiden, et al. (2010). "Strategies for addressing adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the expert consensus guidelines." J Psychiatr Pract **16**(5): 306-324.
- Weiden, P. J. and M. Olfson (1995). "Cost of relapse in schizophrenia." Schizophr Bull **21**(3): 419-429.
- Wiersma, D., F. J. Nienhuis, et al. (1998). "Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort." Schizophr Bull **24**(1): 75-85.
- Wiersma, D., J. Wanderling, et al. (2000). "Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres." Psychol Med **30**(5): 1155-1167.
- Woods, S. W. (2003). "Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics." J Clin Psychiatry **64**(6): 663-667.
- Wunderink, L., R. M. Nieboer, et al. (2013). "Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial." JAMA Psychiatry **70**(9): 913-920.

- Wunderink, L., F. J. Nienhuis, et al. (2007). "Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome." J Clin Psychiatry **68**(5): 654-661.
- Wunderink, L. and S. Sytema (2014). "Early medication discontinuation on long-term recovery outcome in first-episode psychosis--reply." JAMA Psychiatry **71**(2): 208-209.
- Wyatt, R. J. (1991). "Early intervention with neuroleptics may decrease the long-term morbidity of schizophrenia." Schizophr Res **5**(3): 201-202.
- Wyatt, R. J. (1991). "Neuroleptics and the natural course of schizophrenia." Schizophr Bull **17**(2): 325-351.
- Wyatt, R. J., L. M. Damiani, et al. (1998). "First-episode schizophrenia. Early intervention and medication discontinuation in the context of course and treatment." Br J Psychiatry Suppl **172**(33): 77-83.
- Zipursky, R. B. (2014). "Why are the outcomes in patients with schizophrenia so poor?" J Clin Psychiatry **75** **Suppl 2**: 20-24.
- Zipursky, R. B., N. M. Menezes, et al. (2014). "Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review." Schizophr Res **152**(2-3): 408-414.

10. ANEXOS

10. Anexos

10.1. Anexo 1 (escalas y consentimiento informado)

ESCALAS:

1. ESCALA PARA LA EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS EN LA ESQUIZOFRENIA (ANDREASEN, 1984) SAPS Y SANS

SAPS

1-ALUCINACIONES

• Alucinaciones auditivas	0	1	2	3	4	5	
• Voces comentadoras	0	1	2	3	4	5	
• Voces que conversan	0	1	2	3	4	5	
• Alucinaciones táctiles/ cenestésicas	0	1	2	3	4	5	
• Alucinaciones olfatorias	0	1	2	3	4	5	
• Alucinaciones visuales	0	1	2	3	4	5	
• GLOBAL	0	1	2	3	4	5.....	<input type="checkbox"/>

2-IDEAS DELIRANTES

• Delirio de persecución	0	1	2	3	4	5	
• Delirio de celos	0	1	2	3	4	5	
• Delirio de culpa/ pecado	0	1	2	3	4	5	
• Delirio de grandeza	0	1	2	3	4	5	
• Delirio religioso	0	1	2	3	4	5	
• Delirio somático	0	1	2	3	4	5	
• Delirio de referencia	0	1	2	3	4	5	
• Delirio de ser controlado	0	1	2	3	4	5	
• Lectura de pensamiento	0	1	2	3	4	5	
• Difusión del pensamiento	0	1	2	3	4	5	
• Inserción del pensamiento	0	1	2	3	4	5	
• Robo del pensamiento	0	1	2	3	4	5	
• GLOBAL	0	1	2	3	4	5.....	<input type="checkbox"/>

3-CONDUCTAS EXTRAVAGANTES

• Apariencia/ vestimenta	0	1	2	3	4	5	
• Comportamiento social/ sexual	0	1	2	3	4	5	
• Conductas agresivas/ agitación	0	1	2	3	4	5	
• Conductas repetitivas/ estereotipias	0	1	2	3	4	5	
• GLOBAL	0	1	2	3	4	5.....	<input type="checkbox"/>

4-ALTERACIONES FORMALES DEL PENSAMIENTO

• Descamillamiento	0	1	2	3	4	5	
• Tangencialidad/ Incoherencia	0	1	2	3	4	5	
• Illogicalidad	0	1	2	3	4	5	
• Circunstancialidad	0	1	2	3	4	5	
• Presión del habla	0	1	2	3	4	5	
• Distrabilidad en el discurso	0	1	2	3	4	5	
• Asociaciones fonéticas	0	1	2	3	4	5	
• GLOBAL	0	1	2	3	4	5.....	<input type="checkbox"/>

5-AFECTO INAPROPIADO

0	1	2	3	4	5.....	<input type="checkbox"/>
---	---	---	---	---	--------	--------------------------

SANS

1- APLANAMIENTO AFECTIVO

- Inexpresividad facial 0 1 2 3 4 5
- Descenso de movimientos espontáneos 0 1 2 3 4 5
- Descenso de gestos durante el discurso 0 1 2 3 4 5
- Pobre contacto visual 0 1 2 3 4 5
- Falta de respuesta emocional 0 1 2 3 4 5
- Falta de inflexiones vocales 0 1 2 3 4 5
- GLOBAL 0 1 2 3 4 5.....

2- ALOGIA

- Pobreza en la cantidad del lenguaje 0 1 2 3 4 5
- Pobreza en el contenido del lenguaje 0 1 2 3 4 5
- Bloqueo del discurso 0 1 2 3 4 5
- Aumento en el tiempo de latencia al responder 0 1 2 3 4 5
- GLOBAL 0 1 2 3 4 5.....

3- AVOLICIÓN-APATÍA

- Aseo/higiene 0 1 2 3 4 5
- Faltas de asistencia al trabajo/escuela 0 1 2 3 4 5
- Falta de energía física 0 1 2 3 4 5
- GLOBAL 0 1 2 3 4 5.....

4- ANHEDONIA-ASOCIABILIDAD

- Interés y actividades recreativas 0 1 2 3 4 5
- Interés y actividad sexual 0 1 2 3 4 5
- Habilidad por establecer relaciones íntimas 0 1 2 3 4 5
- Relaciones con amigos 0 1 2 3 4 5
- GLOBAL 0 1 2 3 4 5.....

5- ATENCIÓN

- Inatención en situaciones sociales 0 1 2 3 4 5
- Inatención durante la exploración 0 1 2 3 4 5
- GLOBAL 0 1 2 3 4 5.....

2. BPRS

NA	1	2	3	4	5	6	7
No valorado	Ausente	Muy leve	Leve	Moderado	Moderado-Severo	Severo	Extr Severo

1- Preocupaciones somáticas	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
2- Ansiedad	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
3- Depresión	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
4- Culpa	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
5- Hostilidad	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
6- Susplicacia	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
7- Contenido extraño del pensamiento	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
8- Grandiosidad	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
9- Alucinaciones	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
10- Desorientación	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
11- Desorganización conceptual	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
12- Excitación	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
13- Enlentecimiento motor	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
14- Embotamiento afectivo	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
15- Tensión	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
16- Manierismos y posturas	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
17- Falta de cooperación	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
18- Deprivación emocional	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
19- Tendencia al suicidio	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
20- Abandono del cuidado personal	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
21- Comportamiento extravagante	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
22- Estado de ánimo elevado	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
23- Hiperactividad motora	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>
24- Tendencia a la distracción	NA	1	2	3	4	5	6	7.....	<input type="checkbox"/>

3. ICG- IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL

1- Escala CGI de GRAVEDAD.....

Basándose en su experiencia clínica ¿cuál es en su opinión la gravedad de la enfermedad del paciente en este momento?:

- 0. no evaluado
- 1. normal, no enfermo
- 2. dudosamente enfermo
- 3. levemente enfermo
- 4. moderadamente enfermo
- 5. marcadamente enfermo
- 6. gravemente enfermo
- 7. entre los pacientes más extremadamente enfermos

2- Escala CGI de CAMBIO – MÉDICO.....

Comparado con el estado inicial ¿Cómo se encuentra el paciente en el momento actual?(Puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento)

- 0. no evaluado
- 1. mucho mejor
- 2. moderadamente mejor
- 3. levemente mejor
- 4. sin cambios
- 5. levemente peor
- 6. moderadamente peor
- 7. mucho peor

3- Escala CGI de CAMBIO – PACIENTE.....

Comparado con el estado inicial ¿Cómo se encuentra el paciente en el momento actual?(Puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento)

- 0. no evaluado
- 1. mucho mejor
- 2. moderadamente mejor
- 3. levemente mejor
- 4. sin cambios
- 5. levemente peor
- 6. moderadamente peor
- 7. mucho peor

4. DAS

CONDUCTA GENERAL

Cuidado personal	0 1 2 3 4 5 9.....	<input type="checkbox"/>
Baja actividad	0 1 2 3 4 5 9.....	<input type="checkbox"/>
Lentitud	0 1 2 3 4 5 9.....	<input type="checkbox"/>
Aislamiento	0 1 2 3 4 5 9.....	<input type="checkbox"/>

DESEMPEÑO DE SU PAPEL SOCIAL

Participación en las actividades del hogar	0 1 2 3 4 5 8 9.....	<input type="checkbox"/>
Relación afectiva con el cónyuge	0 1 2 3 4 5 8 9.....	<input type="checkbox"/>
Relaciones sexuales con el cónyuge	0 1 2 3 4 5 8 9.....	<input type="checkbox"/>
Interés y cuidado de los hijos	0 1 2 3 4 5 8 9.....	<input type="checkbox"/>
Relaciones con el sexo opuesto	0 1 2 3 4 5 8 9.....	<input type="checkbox"/>
Contactos sociales	0 1 2 3 4 5 8 9.....	<input type="checkbox"/>
Actuación en el trabajo	0 1 2 3 4 5 8 9.....	<input type="checkbox"/>
Interés en conseguir empleo	0 1 2 3 4 5 8 9.....	<input type="checkbox"/>
Interés e información	0 1 2 3 4 5 8 9.....	<input type="checkbox"/>
Comportamiento en situaciones de emergencia	0 1 2 3 4 5 8.....	<input type="checkbox"/>
EVALUACIÓN GLOBAL.....	0 1 2 3 4 5 8.....	<input type="checkbox"/>

ESCALA DE SEÑALES TEMPRANAS (Birchwood y cols. 1989)

Nombre.....**Fecha**.....

Este cuestionario describe problemas y quejas que la gente tiene a veces. Por favor, léalo con detenimiento. Después, marque la casilla que mejor describe como se ha sentido la semana pasada, incluyendo hoy. Marque solo en una de las columnas para cada problema de la lista. Muchas gracias por su ayuda.

	Sin problemas Cero veces a la semana 0	Problema ligero Una vez a la semana 1	Problema moderado Varias veces a la semana 2	Problema serio Al menos una vez al día 3	
Estoy preocupado por una o dos cosas	-----	-----	-----	-----	PI
Me siento deprimido o bajo de moral	-----	-----	-----	-----	N
Los demás tienen dificultad en seguir lo que digo	-----	-----	-----	-----	PI
Siento como si mis pensamientos pudiesen no ser míos.	-----	-----	-----	-----	A
Tengo dificultades de concentración	-----	-----	-----	-----	PI
Me siento como si estuviera siendo observado	-----	-----	-----	-----	PI
Me siento inútil o sin esperanza	-----	-----	-----	-----	N
Me siento confundido o liado	-----	-----	-----	-----	PI
Me siento rebelde o rehuyo de cumplir peticiones simples	-----	-----	-----	-----	D
Me siento muy excitado	-----	-----	-----	-----	D
Me siento olvidadizo o "muy lejos"	-----	-----	-----	-----	A
Soy abierto y explícito sobre asuntos sexuales	-----	-----	-----	-----	D
Mi habla sale liosa o está repleta de palabras extrañas	-----	-----	-----	-----	PI
El sueño ha sido poco reparador y agitado	-----	-----	-----	-----	A

Me comporto de modo extraño sin razón alguna	-----	-----	-----	-----	PI
Me siento incapaz de afrontar los problemas, tengo dificultades en llevar las tareas e intereses cotidianos	-----	-----	-----	-----	N
No tengo ganas de comer	-----	-----	-----	-----	N
Me siento con ganas de engañar o de gastar bromas	-----	-----	-----	-----	D
Me siento callado o retraído	-----	-----	-----	-----	N
He hablado o sonreído para mí mismo	-----	-----	-----	-----	PI
Me he despreocupado por la apariencia o higiene	-----	-----	-----	-----	N
Me siento agresivo	-----	-----	-----	-----	D
He pensado que podía ser otro	-----	-----	-----	-----	PI
Me siento descontento conmigo mismo	-----	-----	-----	-----	N
Tengo achaques	-----	-----	-----	-----	A
Pierdo los estribos fácilmente	-----	-----	-----	-----	D
No tengo interés por las cosas	-----	-----	-----	-----	N
Me siento como si se rieran o hablaran de mí	-----	-----	-----	-----	PI
Me siento cansado o sin energías	-----	-----	-----	-----	N
Mis movimientos parecen enlentecidos	-----	-----	-----	-----	N
Me siento como si mis pensamientos pudieran estar controlados	-----	-----	-----	-----	PI
Me siento "mandón" o muy exigente	-----	-----	-----	-----	A
Me siento irritable o con prontos	-----	-----	-----	-----	A
Me siento tenso, asustado o ansioso	-----	-----	-----	-----	A

Ansiedad=	Negativismo=	Desinhibición=	Psicosis Incipiente=
------------------	---------------------	-----------------------	-----------------------------

INTERPRETACIÓN

1. Si la línea base es inferior a 25

Un incremento de 10 puntos indica seguimiento estrecho
Por encima de 30 puede requerir intervención específica

2. Si la línea base está entre 26 y 35

Un incremento de 5 puntos indica seguimiento estrecho
Por encima de 40 puede requerir intervención específica

3. Si la línea base está entre 36 y 45

Un incremento de 5 puntos indica seguimiento estrecho y puede requerir intervención

4. Si la línea base está sobre 50

No se indica la escala para predecir recidivas

RECAIDAS

1	Nº de recaída	□ □						
	<i>(desde el inicio del seguimiento)</i>							
2	Fecha de recaída	□ □ / □ □ / □ □						
3	Gravedad de la recaída	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Exacerbación</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Recaída</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Exacerbación		2	Recaída	□
1	Exacerbación							
2	Recaída	□						
4	Causas:							
	Toma irregular de la medicación	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Sí</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Sí		2	No	□
1	Sí							
2	No	□						
	Abandono de la medicación	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Sí</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Sí		2	No	□
1	Sí							
2	No	□						
	Descenso de dosis controlada (relativo a los últimos 3 meses)	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Sí</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Sí		2	No	□
1	Sí							
2	No	□						
	Cambio de medicación (relativo a los últimos 3 meses)	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Sí</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Sí		2	No	□
1	Sí							
2	No	□						
	Suspensión del tratamiento por parte del médico	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Sí</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Sí		2	No	□
1	Sí							
2	No	□						
	Consumo de tóxicos	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Sí</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Sí		2	No	□
1	Sí							
2	No	□						
	Acontecimientos estresantes	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Sí</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Sí		2	No	□
1	Sí							
2	No	□						
	Asociación con otros fármacos	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Sí</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Sí		2	No	□
1	Sí							
2	No	□						
	Otros	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Sí</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Sí		2	No	□
1	Sí							
2	No	□						
	No objetivable (no se conoce la causa de la recaída)	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Sí</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Sí		2	No	□
1	Sí							
2	No	□						
	No aplicable (no se pueden obtener datos de las causas de la recaída)	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Sí</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Sí		2	No	□
1	Sí							
2	No	□						
5	Consecuencias							
	¿Aumentó de la demanda asistencial?	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Sí</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Sí		2	No	□
1	Sí							
2	No	□						
	¿Precisó hospitalización?	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Sí</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Sí		2	No	□
1	Sí							
2	No	□						
	¿Precisó aumento de tratamiento antipsicótico?	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Sí</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Sí		2	No	□
1	Sí							
2	No	□						
	¿Precisó cambio de tratamiento antipsicótico?	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50px;">1</td> <td>Sí</td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">□</td> </tr> </table>	1	Sí		2	No	□
1	Sí							
2	No	□						

CONSENTIMIENTO INFORMADO (PAFIP)

Título: Estudio sobre factores genéticos, estructurales y cognitivos implicados en las fases iniciales de la esquizofrenia.

Investigadores principales: Benedicto Crespo Facorro.

Lugar de realización: Servicio de Psiquiatría. HUMV.

El estudio de los factores genéticos así como de aspectos estructurales y cognitivos es muy importante para poder acercarnos al conocimiento de aspectos clínicos y biológicos relevantes de trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia. La identificación de marcadores biológicos, así como la posibilidad de poder predecir una buena evolución de la enfermedad son aspectos fundamentales que se pueden investigar desde este tipo de estudios. Todavía no se conocen con exactitud las causas que provocan este tipo de enfermedades, por ello hemos iniciado este estudio que pretende estudiar algunas de estas causas con la esperanza de que nuestros hallazgos, junto al de otros muchos equipos de investigación que están trabajando en el mismo sentido, ayuden a encontrar en un futuro no muy lejano un tratamiento “curativo” para estas enfermedades.

Mediante este documento lo que solicitamos es su colaboración en esta investigación. Su participación en el estudio implica la realización de las siguientes pruebas:

- Una entrevista con usted que recogerá aspectos demográficos así como aspectos relevantes a su historial médico.
- Administración de una batería cognitiva completa que incluye pruebas para la evaluación de diferentes aspectos como la memoria, atención, concentración, lenguaje, etc.
- Realización de una Resonancia Magnética Cerebral. La resonancia magnética es un método no invasivo que permite la obtención de imágenes muy detalladas de la anatomía del sistema nervioso central sin la utilización de rayos X u otro tipo de radiación. El único inconveniente que presenta este procedimiento es la imposibilidad de su práctica en caso de presentar implantes metálicos como prótesis cardíacas o en sujetos que padezcan claustrofobia. Las imágenes que se obtendrán en estas resonancias serán específicamente para valoración morfológica cerebral y por tanto no tendrán un valor clínico.
- Extracción sanguínea para analizar algunos de sus genes. El proceso que seguiremos con su muestra de sangre será el siguiente: en primer lugar extraeremos el ADN. (material genético), que será analizado en un laboratorio de genética y utilizado como dato comparativo respecto a lo encontrado en pacientes. Posteriormente será almacenado para poder seguir analándolo en el futuro. Es importante clarificar que únicamente vamos a estudiar en su ADN los factores genéticos implicados en los trastornos psicóticos, y nunca otros aspectos relacionados con otras enfermedades, rasgos físicos, etc.

Los datos que se obtengan serán totalmente confidenciales y serán utilizados exclusivamente con fines investigadores y docentes con el objetivo de mejorar el conocimiento de trastornos psiquiátricos específicos. Su intimidad quedará salvaguardada en todo momento, y ni los nombres, ni cualquier otro dato que pueda llevar a la identificación de los participantes serán utilizados en ninguno de los trabajos que se deriven de esta investigación. Su colaboración en este estudio es completamente voluntaria y puede abandonar el mismo en cualquier momento.

10.2. Anexo 2 (criterios DSM-IV y CIE-10)

Criterios de la CIE-10 para el diagnóstico de la esquizofrenia (OMS, 1992)

A. Debe darse la presencia de al menos uno de los síntomas y signos que aparecen relacionados con la sección 1, o al menos dos de los síntomas y signos relacionados en la sección 2, que deberían haber estado claramente presentes la mayor parte del tiempo durante un periodo de un mes o más.
1. Al menos uno de los siguientes:
- Eco, robo, inserción de pensamiento o difusión del mismo.
- Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o de pasividad, claramente referidas al cuerpo o los movimientos de los miembros o a pensamientos o acciones o sensaciones concretos, y percepción delirante.
- Alucinaciones auditivas que son voces que comentan el comportamiento del paciente, o discuten entre ellas, u otros tipos de voces que proceden de alguna parte del cuerpo.
- Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son adecuadas a la cultura del individuo o que son completamente imposibles, tales como las de identidad religiosa o política, capacidad o poderes sobrehumanos (por ejemplo, de ser capaz de controlar el clima, de estar en comunicación con seres de otros mundos).
2. O al menos dos de los siguientes síntomas:
- Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando son acompañadas por delirios pasajeros o inconsistentes sin un claro contenido afectivo, o por ideas persistentes de sobrestimación, o cuando se presentan a diario durante semanas, meses o permanentemente.
- Bloqueos o interrupciones en el curso de pensamiento que dan lugar a un lenguaje incoherente e irrelevante o presencia de neologismos.
- Comportamiento catatónico, tal como excitación, adoptar posturas o flexibilidad cética, negativismo, mutismo y estupor.
- Síntomas negativos tales como una marcada apatía, pobreza de lenguaje y embotamiento o incogruencia de las respuestas emocionales (éstos aparecen generalmente junto con retraimiento social y disminución de las actividades sociales). Debe quedar claro que estos síntomas no son debidos a depresión ni son efectos secundarios de medicación neuroléptica.
B. El diagnóstico de la esquizofrenia no deberá hacerse en presencia de síntomas depresivos o maníacos relevantes, a no ser que los síntomas esquizofrénicos precedieran claramente al trastorno de humor (afectivo). Si los síntomas de trastorno del humor y los esquizofrénicos se presentan juntos y con la misma intensidad debe recurrirse al diagnóstico del trastorno esquizoafectivo, aun cuando los síntomas esquizofrénicos justificaran por sí solos el diagnóstico de esquizofrenia.
C. Tampoco deberá diagnosticarse una esquizofrenia en presencia de una enfermedad cerebral manifiesta o durante una intoxicación por sustancias psicótropas o una abstinencia a las mismas.

Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de esquizofrenia (APA, 2001)

A. Síntomas característicos: Deben darse al menos dos de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una porción significativa de tiempo durante el periodo de un mes (o menos si es tratado satisfactoriamente):
- Delirios.
- Alucinaciones.
- Habla desorganizada (con frecuencia descarrilamiento o incoherencia).
- Comportamiento exageradamente desorganizado o catatónico.
- Síntomas negativos, es decir, afecto plano, alergia o abulia.
Nota: Solamente se requiere un síntoma de los anteriores si los delirios son desorganizados o las alucinaciones consisten en voces que comentan el comportamiento o pensamiento de la persona, o dos más fuentes que conversan entre ellas.
B. Alteraciones en el funcionamiento sociolaboral: Durante la mayor parte del tiempo desde el inicio del trastorno, una o más áreas importantes del funcionamiento como - trabajo, relaciones interpersonales o el cuidado personal- están marcadamente por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando el inicio es en la infancia o la adolescencia, existe fracaso para alcanzar el nivel de realización interpersonal, académico u ocupacional esperado).
C. Duración: Signos continuos del trastorno persisten durante al menos 6 meses. En este periodo de 6 meses debe incluir al menos durante un mes los síntomas que reúnen los criterios del apartado A (síntomas de la fase activa), y puede incluir periodos prodómicos o residuales cuando el criterio A no se cumple en su totalidad. Durante estos periodos, las señales del trastorno pueden manifestarse a través de síntomas negativos, o dos o más síntomas de los listados en el criterio A están presentes de forma atenuada (p. ej., afecto embotado, experiencias perceptuales inusuales).
D. Exclusión del diagnóstico de trastorno esquizoafectivo y de trastorno afectivo: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno de humor con síntomas psicóticos han sido excluidos porque: 1) ningún episodio de depresión mayor o de manía ha estado presente al mismo tiempo que los síntomas de la fase activa; o 2) si estos episodios han ocurrido durante la fase activa de los síntomas, su duración ha sido más breve que la duración de los periodos activos o residuales.
E. Exclusión de las alteraciones secundarias al uso de sustancias o a condiciones médicas: El trastorno no se debe a un trastorno psicótico inducido o secundario al uso de sustancias (p. ej., abuso de drogas, medicación) o a condiciones médicas.
F. Relación con un trastorno del desarrollo: Si hay una historia de autismo u otro trastorno del desarrollo, solamente se hace el diagnóstico adicional de esquizofrenia si están presentes delirios o alucinaciones, durante al menos un mes (o menos si son tratados satisfactoriamente).

10.3. Anexo 3 (tablas)

Tabla 1. Reducción de la medicación en el grupo control.

Código	Medicación	Dosis en el momento de interrupción (mg)	Tiempo dosis mínima (meses)	Dosis previa (mg)	Tiempo dosis previa (meses)	Dosis máxima (mg)	Dosis máxima antipsicótico previo (mg)	Tiempo desde dosis máxima a mínima (meses)	Tiempo hasta discontinuación (meses)
60	RISP.	3.0	14.0	4.5	4.0	6.0		9.0	23.83
70	OLZ.	7.5	3.0	10.0	12.0	15.0		15.0	23.34
126	RISP.	1.5	4.0	2.0	5.0	6.0		22.5	28.53
130	ZIP.	80.0	18.0	100.0	2.0	100.0	HAL 5.0	5.75	24.10
140	HAL.	2.0	16.0	3.0	8.0	3.0		6.0	23.40
169	RISP.	1.0	12.0	1.5	3.0	6.0		11.3	23.74
211	QUET.	200.0	20.0	300.0	5.0	300.0		3.0	25.49
212	ZIP.	80.0	12.0	120.0	4.0	160.0		6.0	23.44
314	RISP.	2.0	24.0	2.0	24.0	2.0	QUET. 200.0	0.0	23.40
317	QUET.	300.0	15.0	400.0	4.0	600.0		9.0	23.83
319	OLZ.	7.5	11.0	10.0	13.0	10.0	ZIP. 80.0	14.0	25.32
324	ZIP.	60.0	13.0	80.0	9.0	160.0		10.5	24.66
327	ARIP.	10.0	15.0	15.0	8.0	30.0		4.5	24.36
356	RISP.	1.0	18.0	2.0	4.0	2.0	ZIP. 40.0	2.5	23.93
							ZIP. 40.0		
365	RISP.	1.0	19.0	2.0	3.0	4.0	ARIP. 20.0	10.5	24.07
383	RISP.	2.0	1.0	3.0	12.0	4.0	ZIP. 160.0	22.5	24.46

Anexos

391	ARIP.	10.0	6.0	15.0	5.0	30.0		16.5	25.06
399	ARIP.	10.0	25.0			10.0		0.0	24.43
418	ZIP.	60.0	17.0	80.0	7.0	160.0		10.5	26.51
439	ARIP.	10.0	14.0	15.0	3.0	30.0		12.0	26.02
445	ARIP.	10.0	23.0	15.0	2.0	30.0		3.0	25.55
455	QUET.	200.0	8.0	300.0	12.0	400.0		6.0	24.69

Abrev. AMIL=Amisulpride; ARIP.=Aripiprazol; HAL= Haloperidol; OLZ.=Olanzapina; QUET.=Quetiapina; RISP.=Risperidona; ZIP.=Ziprasidona

Tabla 2. Reducción de la medicación en el grupo de discontinuación de la medicación.

Código	Medicación	Dosis en el momento de interrupción (mg)	Tiempo dosis mínima (meses)	Dosis previa (mg)	Tiempo dosis previa (meses)	Dosis máxima (mg)	Dosis máxima antipsicótico previo (mg)	Tiempo desde dosis máxima a mínima (meses)	Tiempo hasta discontinuación (meses)
13	RISP.	1.5	2.0	3.0	14.0	6.0		24.0	38.05
14	OLZ.	5.0	8.0	7.5	8.0	10.0	RISP. 6.0	25.0	45.09
21	OLZ.	5.0	4.0	7.5	14.0	15.0	HAL. 9.0	24.0	41.85
24	OLZ.	5.0	4.0	7.5	9.0	20.0		32.0	34.15
26	RISP.	1.0	1.0	2.0	8.0	6.0		18.0	38.48
28	RISP.	0.5	2.0	1.0	5.0	2.0	HAL. 9.0 OLZ. 15.0	34.0	36.13
29	OLZ.	5.0	10.0	7.5	8.0	20.0		27.0	37.06
31	OLZ.	5.0	5.0	7.5	7.0	15.0	HAL. 7.0	32.0	36.53
33	OLZ.	5.0	9.0	7.5	5.0	20.0		24.0	36.10
44	OLZ.	7.5	17.0	10.0	2.0	20.0	HAL. 9.0	9.0	36.99
51	OLZ.	5.0	11.0	7.5	11.0	10.0	HAL. 7.0 RISP. 6.0	29.0	35.14
80	AMIL.	200.0	8.0	400.0	6.0	400.0	OLZ. 15.0	29.0	36.36
85	OLZ.	5.0	6.0	7.5	17.0	10.0		19.5	24.99
92	RISP.	1.0	6.0	1.5	17.0	3.0		23.0	30.12
95	RISP.	2.5	3.0	3.0	5.0	4.5		15.0	38.74
100	OLZ.	5.0	7.0	7.5	12.0	20.0		14.8	18.74
105	HAL.	2.0	12.0	3.0	3.0	6.0		6.0	17.62
108	OLZ.	5.0	6.0	7.5	10.0	10.0		12.0	25.12
117	ARIP.	10.0	4.0	15.0	18.0	15.0	HAL. 6.0	35.8	39.40
120	OLZ.	5.0	6.0	7.5	12.0	20.0		21.0	26.74
121	HAL.	1.0	9.0	1.5	10.0	5.0		19.5	25.98

Anexos

Código	Medicación	Dosis en el momento de interrupción (mg)	Tiempo dosis mínima (meses)	Dosis previa (mg)	Tiempo dosis previa (meses)	Dosis máxima (mg)	Dosis máxima antipsicótico previo (mg)	Tiempo desde dosis máxima a mínima (meses)	Tiempo hasta discontinuación (meses)
128	OLZ.	5.0	4.0	7.5	12.0	20.0		16.0	20.23
134	RISP.	2.0	9.0	3.0	9.0	4.0		9.0	20.76
138	HAL.	2.0	14.0	2.5	4.0	5.0		5.3	19.37
139	RISP.	1.0	9.0	1.5	12.0	4.0		32.8	37.95
144	RISP.	2.0	10.0	3.0	12.0	4.5	OLZ. 20.0	31.5	43.34
148	HAL.	1.5	10.0	2.0	13.0	3.0		16.5	25.82
157	RISP.	2.0	24.0	3.0	5.0	4.0		13.5	38.45
159	RISP.	0.5	6.0	1.0	5.0	6.0		23.5	30.38
160	HAL.	0.6	6.0	1.0	10.0	5.0		17.8	24.30
164	RISP.	1.0	18.0	1.5	6.0	2.0		7.5	25.32
165	OLZ.	7.5	16.0	10.0	15.0	20.0		18.0	38.05
167	OLZ.	5.0	8.0	7.5	19.0	20.0		30.5	37.32
171	OLZ.	5.0	6.0	7.5	13.0	20.0		3.0	19.90
173	RISP.	1.0	2.0	2.0	24.0	2.0		24.0	25.98
203	QUET.	150.0	17.0	200.0	12.0	400.0		5.0	33.36
207	QUET.	150.0	3.0	300.0	15.0	600.0		30.0	36.46
209	QUET.	150.0	21.0	200.0	4.0	600.0	ZIP. 80.0	6.0	28.40
213	QUET.	300.0	14.0	400.0	9.0	800.0		19.5	37.52
218	QUET.	200.0	6.0	300.0	14.0	500.0		20.5	28.23
221	RISP.	1.0	20.0	3.0	6.0	3.0		1.0	25.69
302	ARIP.	5.0	6.0	10.0	10.0	15.0		15.0	26.64
309	ARIP.	10.0	16.0	15.0	2.0	20.0		8.5	21.69
330	ZIP.	60.0	18.0	80.0	3.0	120.0		9.0	24.53
333	ARIP.	5.0	5.0	10.0	8.0	25.0		16.5	21.75

Abrev. AMIL=Amisulpride; ARIP.=Aripiprazol; HAL= Haloperidol; OLZ.=Olanzapina; QUET.=Quetiapina; RISP.=Risperidona; ZIP.=Ziprasidona

Tabla 3. Reducción detallada de la medicación en ambos grupos .

Código de paciente APS	0	S1	S2	S3	S4	S6	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M27	M30	M33	M36	M39	M42	M45
11 OLZ	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	7.5	5.0	5.0	2.5	2.5		
13 RISP	2.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	4.5	4.5	4.5	4.5	3.0	3.0	3.0	1.5	1.5			
14 RISP-OLZ	2.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	4.0	4.0	4.0	4.0	OLZ 10	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0
21 HAL-OLZ	9.0	9.0	9.0	7.0	7.0	7.0	7.0	4.5	4.0	OLZ 15	15.0	12.5	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0	
24 OLZ	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	15.0	15.0	15.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	5.0			
26 RISP	2.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	4.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	1.0		
28 HAL-OLZ- RISP	5.0	9.0	9.0	7.0	7.0	7.0	5.0	OLZ 15	10.0	10.0	10.0	7.5	RISP 2	1.5	1.5	1.0	1.0	0.5			
29 OLZ	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	15.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0	5.0			
31 HAL- OLZ	5.0	7.0	7.0	7.0	7.0	5.0	5.0	4.0	OLZ 15	15.0	15.0	12.5	10.0	10.0	7.5	7.5	5.0	5.0			
33 OLZ	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	5.0	5.0	5.0			
44 HAL-OLZ	5.0	9.0	9.0	9.0	9.0	OLZ 10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5			
51 HAL- OLZ	7.0	7.0	5.0	5.0	5.0	3.5	3.5	OLZ 10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0	5.0			
60 RISP	3.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	4.5	4.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
70 OLZ	10.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	12.5	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5			
80 RISP-OLZ- AMSP	2.0	6.0	6.0	6.0	6.0	OLZ	15.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	AMSP 400.0	400.0	200.0	200.0	200.0			
85 OLZ	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0							
92	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0				

Anexos

Código de paciente APS	0	S1	S2	S3	S4	S6	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M27	M30	M33	M36	M39	M42	M45	
RISP																						
95 RISP	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	2.0	2.0	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.0	4.0	3.0	3.0	2.5			
100 OLZ	10.0	20.0	15.0	15.0	15.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0										
105 HAL	4.0	6.0	5.0	4.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0										
108 OLZ	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0								
117 HAL-ARIP	4.0	6.0	4.5	4.5	4.5	3.5	3.5	3.5	3.0	3.0	3.0	ARIP 15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	10.0	10.0			
120 OLZ	10.0	15.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0							
121 HAL	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	5.0	3.5	2.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0								
126 RISP	3.0	5.0	5.0	6.0	6.0	6.0	4.0	2.5	2.5	2.5	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5							
128 OLZ	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0									
130 HAL	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0								
134 RISP	2.0	2.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0									
138 HAL	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0	3.0	2.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0										
139 RISP	3.0	4.0	4.0	4.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0				
140 HAL	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0								
144 OLZ-RISP	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	12.5	RISP 4.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0		
148 HAL	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.5	2.5	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5	1.5								
157 RISP	3.0	3.0	4.0	4.0	3.0	4.0	3.5	3.5	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0				
159 RISP	3.0	3.0	6.0	5.0	5.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	0.5	0.5	0.5						
160 HAL	5.0	5.0	3.5	3.5	3.0	3.0	3.0	2.0	1.0	1.0	1.0	0.6	0.6	0.6								
164	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0								

Anexos

Código de paciente APS	0	S1	S2	S3	S4	S6	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M27	M30	M33	M36	M39	M42	M45	
RISP																						
165 OLZ	10.0	15.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	10.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5				
167 OLZ	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	10.0	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	5.0	5.0				
169 RISP	3.0	6.0	6.0	6.0	3.0	3.0	3.0	2.0	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0								
171 OLZ	10.0	20.0	15.0	15.0	10.0	10.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0									
173 RISP	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0								
203 QTP	200.0	400.0	400.0	400.0	400.0	300.0	200.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0					
207 QTP	300.0	600.0	600.0	600.0	600.0	600.0	600.0	400.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	150.0	150.0				
209 ZPS-QTP	40.0	80.0	80.0	60.0	60.0	40.0	600.0	200.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0							
211 QTP	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0								
212 ZPS	40.0	80.0	80.0	80.0	160.0	160.0	160.0	160.0	120.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0								
213 QTP	400.0	800.0	800.0	800.0	800.0	800.0	600.0	300.0	400.0	400.0	400.0	400.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0				
218 QTP	200.0	300.0	500.0	500.0	500.0	500.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	200.0	200.0	200.0							
221 RISP	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0						
302 ARIP	10.0	10.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0		10.0	10.0	10.0	5.0	5.0	5.0							
309 ARIP	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	15.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0									
314 QTP-RISP	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	RISP 1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0				
317 QTP	200.0	300.0	300.0	400.0	400.0	600.0	600.0	400.0	400.0	400.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	200.0			
319 ZPS-OLZ	40.0	40.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	60.0	60.0	OLZ 7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5				
324 ZPS	40.0	80.0	160.0	160.0	160.0	160.0	120.0	80.0	80.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0				
327	10.0	15.0	20.0	25.0	30.0	30.0	25.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0					

Anexos

Código de paciente APS	0	S1	S2	S3	S4	S6	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M27	M30	M33	M36	M39	M42	M45	
330 ZPS	40.0	80.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	80.0		60.0	60.0	60.0	60.0	60.0								
333 ARIP	10.0					25.0	15.0	15.0	15.0	10.0	10.0	5.0	5.0									
356 ZPS-RISP	40.0	80.0	80.0	80.0	80.0	RISP 2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0			
365 ZPS-ARIP- RISP	40.0	80.0	80.0	80.0	80.0	ARIP 25.0	RISP 2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0			
383 ZPS-RISP	40.0	80.0	120.0	120.0	120.0	160.0	160.0	100.0	100.0	RISP 3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0				
391 ARIP	10.0	15.0	20.0	25.0	25.0	30.0	25.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	10.0	10.0								
399 ARIP	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0								
418 ZPS	40.0	60.0	80.0	100.0	120.0	120.0	80.0	80.0	80.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	40.0	40.0	40.0	40.0				
439 ARIP	10.0	10.0	15.0	20.0	25.0	30.0	30.0	25.0	20.0	15.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0							
445 ARIP	5.0	15.0	30.0	25.0	20.0	15.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0				
455 QTP	100.0					300.0	400.0	400.0	400.0	400.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0				

10.4. Anexo 4 (Artículo)

MAYORAL-VAN SON, J. [et al.] 2016. Clinical Outcome After Antipsychotic Treatment Discontinuation in Functionally Recovered First-Episode Nonaffective Psychosis Individuals: A 3-Year Naturalistic Follow-Up Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(00), pp. 00-00. [Consulta: 11 abril 2016]. ISSN 1555-2101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09540>