

R. Segarra Echebarria¹
M. Gutiérrez Fraile¹
I. Eguiluz Uruchurtu¹
N. Ojeda del Pozo²
C. Fernández Gómez³

Controversias en torno al tiempo de psicosis no tratada como variable pronóstica independiente del curso evolutivo de las psicosis esquizofrénicas

¹ Servicio de Psiquiatría
Departamento de Neurociencias
Universidad País Vasco
Hospital de Cruces
Baracaldo (Vizcaya)

² Departamento de Psicología
Universidad de Deusto
Bilbao
³ CIDECOT

El objetivo del presente trabajo es detallar aquellos aspectos, a nuestro entender más relevantes, extraídos de la creciente literatura sobre el tiempo de psicosis no tratada (DUP), incidiendo sobre dos aspectos nucleares y objeto de una creciente controversia, como son: *a)* aquellas razones que a lo largo de la última década han llevado a catapultar el DUP a la primera plana de la investigación en el terreno de los primeros episodios psicóticos, y *b)* el papel último del DUP a la hora de vertebrar el diseño y las diferentes estrategias de actuación en los programas de intervención precoz sobre las psicosis. Se aportan datos correspondientes a la evaluación del DUP, como variable pronóstica independiente, en una muestra de 231 pacientes, con un diagnóstico de trastorno esquizofrénico y/o trastorno esquizofreniforme (criterios DSM-IV) y un seguimiento de 24 meses. La conclusión final es que el DUP funciona más como un marcador de riesgo que como una variable pronóstica independiente, determinante del curso evolutivo de las psicosis esquizofrénicas. En este sentido su papel dentro de los programas de intervención precoz en las psicosis debería revisarse.

Palabras clave:

Primer episodio psicótico. Tiempo de psicosis no tratada (DUP). Intervención precoz. Estados mentales de riesgo. Trastorno esquizofreniforme.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(6):377-385

Controversies about duration of untreated psychosis as independent prognostic variable of the evolutive course of schizophrenic psychoses

This study reviews recent literature on duration of untreated psychosis (DUP) and its most relevant characteristics and controversial issues, such as: *a)* why DUP has been pointed out as a main variable in first-episode psychosis research, and *b)* the role of DUP in designing intervention programs for the design and different action strategies in

early intervention programs in psychoses. The authors also present data from a 2 year follow-up study of 231 patients with a diagnosis of schizophrenia and/or schizophreniform disorder (according to DSM-IV criteria). Results are included, analyzing DUP as prognostic factor for clinical outcome. Our conclusions suggest that DUP is a risk marker but not an independent prognostic factor determining follow-up in schizophrenic psychoses. Therefore, DUP's role in early intervention programs should be redefined.

Key words:

First episode psychosis. Duration of untreated psychosis (DUP). Early intervention. At risk mental states. Schizophreniform disorder.

INTRODUCCIÓN

El objetivo del presente artículo es detallar aquellos aspectos, a nuestro entender más relevantes, extraídos de la creciente literatura sobre el tiempo de psicosis no tratada (*duration of untreated psychosis*, DUP), incidiendo sobre dos aspectos nucleares y objeto de una creciente controversia, como son:

- Aquellas razones que a lo largo de la última década han llevado a catapultar el DUP a la primera plana de la investigación en el terreno de los primeros episodios psicóticos.
- El papel último del DUP a la hora de vertebrar el diseño y las diferentes estrategias de actuación en los programas de intervención precoz sobre las psicosis.

LA «SACRALIZACIÓN» DEL TIEMPO DE PSICOSIS NO TRATADA

Durante la pasada década, y a raíz de los prometedores resultados extraídos del estudio pionero de Falloon¹, se desata un creciente y entusiasta interés en el desarrollo de programas de intervención precoz sobre las psicosis, centrados, entre otros aspectos, en el acortamiento del DUP como factor pronóstico determinante del curso evolutivo último de las mismas.

Correspondencia:

Miguel Gutiérrez Fraile
Servicio de Psiquiatría
Hospital de Cruces
Pl. de Cruces, s/n
Baracaldo (Vizcaya)
Correo electrónico: mgutierr1@terra.es

Se parte de la hipótesis, aparentemente sólida y contrastada, de que aquellos pacientes con un DUP (o mal tratada) de mayor duración presentan, en términos generales, un peor pronóstico clínico, evolutivo y funcional de su trastorno psicótico².

De hecho, la intervención tardía se asocia, según este modelo, a una mayor prevalencia de síntomas psicóticos negativos y a una peor respuesta de los síntomas positivos a los tratamientos antipsicóticos, cuando menos a corto plazo, independientemente de la edad y del ajuste premórbido del individuo³.

Numerosos autores avalan, a través de los resultados obtenidos en otros tantos estudios, la idea del DUP como variable pronóstica independiente y determinante del mejor o peor curso evolutivo de los trastornos psicóticos⁴⁻⁸.

Y más aún, se llegan a desarrollar programas de intervención precoz sobre las psicosis, orientados principalmente a acortar el DUP. En este sentido destacan los resultados obtenidos por el grupo de Melbourne, encabezado por McGorry, para quien no cabe duda alguna de que el pronóstico a corto, medio y largo plazo es mejor entre aquellos pacientes esquizofrénicos sobre los que se interviene de forma precoz e intensiva, incluso en la fase prodrómica de la enfermedad psicótica, acortando el DUP a menos de 3 meses^{9,10}.

A nadie escapa que la aceptación de estos postulados lleva implícito un posicionamiento teórico a favor del modelo neurodegenerativo de la esquizofrenia. Esto es, independientemente de la asunción o no de ciertas anomalías en el neurodesarrollo cerebral de los pacientes esquizofrénicos, se acepta la acción tóxica sobre el cerebro del propio brote psicótico, mediada ésta por diferentes mecanismos biológicos (teoría de la hiperfunción dopaminérgica, teoría de la hipofunción glutamatérgica, teoría del estrés-cortisol, etc.).

Así, un retraso en el inicio del tratamiento antipsicótico prolonga teóricamente la acción lesiva del proceso mórbido intercurrente y genera alteraciones biológicas cerebrales que a largo plazo ahondan en la disfuncionalidad del individuo y en el peor curso evolutivo de su proceso psicótico.

No obstante, existen algunas críticas achacables a este modelo neurodegenerativo, entre las que se incluyen: la ausencia de gliosis y de alteraciones en la citoarquitectura en los análisis histopatológicos de los cerebros de pacientes esquizofrénicos^{11,12} y la falta de progresión de las alteraciones morfológicas cerebrales (dilatación ventricular, atrofia corticosubcortical)¹³ y de los déficit cognitivos presentes desde el primer episodio psicótico, y más probablemente desde el período premórbido, hasta estadios avanzados de la enfermedad¹⁴.

CONTROVERSIAS EN TORNO AL TIEMPO DE PSICOSIS NO TRATADA Y A LOS PROGRAMAS DE INTERVENCIÓN PRECOZ SOBRE PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS ESQUIZOFRÉNICOS. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

En los últimos años, sin embargo, y a pesar del entusiasmo inicial depositado por muchos investigadores sobre el concepto del DUP, así como sobre la conveniencia de acortarlo como vía principal de modificación y mejora del curso evolutivo de las psicosis esquizofrénicas, surgen otros autores que en base a sus propios resultados no encuentran una vinculación entre el DUP y la evolución clínica y funcional de la enfermedad psicótica, ni siquiera a corto plazo¹⁵⁻¹⁸.

Y lo mismo sucede cuando trata de vincularse el DUP con otras variables evolutivas de tipo cognitivo y biológico¹⁹.

Esta inconsistencia de hallazgos en torno al concepto DUP como variable independiente y a su capacidad predictiva y pronóstica del curso evolutivo de los primeros episodios esquizofrénicos, junto con la opinión de autores como:

- McGlashan, para quien el DUP es un marcador de riesgo sobre el que influyen otras muchas variables independientes y cuyo efecto patológico dista mucho de estar demostrado²⁰.
- Verdoux y Van Os²¹, quienes dentro de un enfoque novedoso en su momento enfatizan el papel del ajuste psicosocial premórbido o de la función cognitiva en detrimento del DUP, del que llegan a decir que su efecto final sobre el curso evolutivo de las psicosis esquizofrénicas puede resultar espurio.

Ambos son los principales pilares sobre los que se asienta el presente trabajo.

Antes de comentar los principales aspectos de nuestro estudio nos detendremos un momento sobre algunos aspectos controvertidos en torno al DUP.

¿Qué entendemos realmente por tiempo de psicosis no tratada?

El DUP se define como el período de tiempo que transcurre desde la aparición del primer síntoma psicótico positivo con una gravedad relevante (según diferentes autores alucinaciones, delirios, conductas bizarras, alteraciones formales del pensamiento) hasta que se inicia el tratamiento antipsicótico¹⁷.

En concepto del DUP presenta ciertas limitaciones de partida:

- Por ejemplo, no tiene en consideración lo que sucede antes de que aparezca el «primer síntoma psicótico positivo grave».

- Además, el punto inicial del que parte la consideración del DUP es cuestionable, ya que resulta cuando menos dudoso que el proceso mórbido comience en el mismo instante en el que se puede identificar claramente un determinado síntoma psicótico positivo.
- Y por si esto fuera poco, el concepto DUP no considera la importancia del tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento antipsicótico hasta la resolución de la sintomatología psicótica que define el propio DUP.

Por todos estos motivos, hoy en día hay autores que prefieren hablar de tiempo de enfermedad no tratada (*duration of untreated illness*, DUI) (fig. 1), que considera los síntomas prodrómicos que anteceden a la mayoría de los procesos psicóticos. No obstante, el concepto DUI también puede resultar equivoco a la hora de delimitar el inicio de la enfermedad, ya que en ocasiones resulta difícil determinar qué síntomas prodrómicos, habitualmente inespecíficos (ansiedad, alteración en el patrón del sueño, irritabilidad, cambios emocionales, disminución en la capacidad adaptativa del individuo) forman parte del proceso mórbido psicótico y cuáles no.

¿Qué prevenimos realmente al reducir el tiempo de psicosis no tratada?

En un trabajo de revisión de la literatura más reciente en torno al DUP, Verdoux²² concluye que con los datos de los que disponemos en la actualidad no es posible concluir si la asociación entre el DUP y el curso evolutivo de las psicosis esquizofrénicas obedece a su condición de variable independiente, es un hallazgo casual o bien responde a la naturaleza última de las diferentes variables que conforman el DUP (entendido más bien como un «marcador de riesgo»).

Literalmente, Verdoux²² llega a afirmar que «la reivindicación, inicialmente optimista, de que la reducción del DUP tiene un impacto en el curso evolutivo natural de las psicosis se presenta de forma más tibia y cautelosa en la literatu-

ra reciente. Ya que el efecto neurotóxico de la psicosis no tratada es, a fecha de hoy, un hecho no demostrado, los argumentos que defienden la intervención temprana en las psicosis están virando claramente desde la (especulativa) prevención de la neurotoxicidad hasta la bien establecida prevención de la "toxicidad psicosocial" de las psicosis. Es más, se enfatizan los beneficios a corto plazo de la intervención precoz en términos de prevención de conductas de riesgo como la agresividad, las autolesiones, el consumo de tóxicos y la disrupción social, educativa y laboral del individuo.»

Es decir, Verdoux comparte la opinión de McGlashan²⁰: «El DUP en los primeros episodios de psicosis es claramente patológico. La cuestión es saber si también es patogénico.»

O lo que es lo mismo, nadie duda de la conveniencia de tratar, a la mayor brevedad posible, a un paciente que padece una psicosis. Otra cosa es si más allá de prevenir los riesgos y sufrimientos propios y ajenos en el corto plazo acortando el DUP estamos cambiando también el curso natural de la enfermedad psicótica. Y más aún, si están justificadas en base a unos parámetros realistas las campañas educativas sobre la población general y/o la población de riesgo con vistas a acortar el DUP, e incluso tratar los estados mentales prodrómicos de alto riesgo.

¿Son útiles las campañas educativas que buscan acortar el tiempo de psicosis no tratada?

La respuesta parece ser afirmativa, tal y como demuestran Larsen et al. en un reciente estudio desarrollado en Noruega y en el que comparan dos muestras de pacientes afectados por un primer episodio psicótico. En la muestra analizada tras el desarrollo de una campaña educativa sobre la población general, el DUP se reduce a 4,5 meses de media, mientras que en la otra muestra la media del DUP es de 26 meses²³.

Otra cosa es, como se comenta en el apartado anterior, qué conseguimos realmente acortando el DUP desde el punto de vista de la evolución natural de las psicosis y de la «prevención secundaria». Y no digamos nada si las campañas educativas se dirigen hacia la búsqueda de una supuesta «población de riesgo». Y en el estadio prodrómico. Y con intención de tratar, nada menos.

¿Hablando de intervención precoz: en qué momento debemos comenzar a actuar?

Hoy día no existen dudas de que cuando nos encontramos ante un primer episodio psicótico hay que actuar a la mayor brevedad posible. Y tampoco respecto a que el tratamiento de elección son los antipsicóticos llamados atípicos o de segunda generación. Hablamos, eso sí, de prevención secundaria.

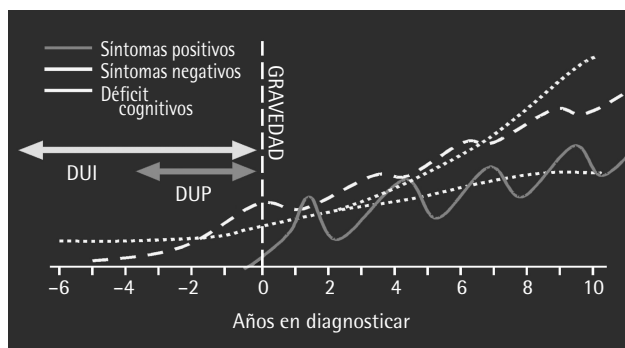


Figura 1 | Patrones sintomáticos a largo plazo de la esquizofrenia.

DUI: tiempo de enfermedad no tratada; DUP: tiempo de psicosis no tratada.

Ahora bien: ¿qué sucede en el estadio prodrómico? ¿Es posible la prevención primaria en el terreno de las psicosis? Ahí las cosas no están tan claras, aunque con los datos de que disponemos en la actualidad la respuesta más adecuada parece ser un «todavía no».

Realmente nos encontramos inmersos en un debate que busca los límites entre la psicosis y la normalidad. Para algunos autores como Van Os existe un *continuum normalidad-psicosis*, avalado por estudios genéticos y epidemiológicos, que señalan la presencia de un alto porcentaje de síntomas psicóticos en la población general sin un diagnóstico psiquiátrico concreto²⁴. Y, además, en esta misma línea los pacientes afectados por un primer episodio psicótico presentan con mayor frecuencia antecedentes de síntomas prodrómicos prepsicóticos, bien sea en cuanto a su naturaleza última o bien en cuanto a su intensidad y duración²⁵.

La cuestión es: ¿cuándo tratar? El grupo de McGorry lo tiene claro: hay que tratar a los pacientes que se encuentran en un estado mental de riesgo o, lo que es lo mismo, inmersos en un estadio prodrómico de las psicosis con necesidad de tratamiento. Pero vayamos más despacio: este postulado es puramente teórico y no necesariamente cierto. Y además se apoya en la idea primaria de que el DUP es una variable pronóstica independiente respecto del curso evolutivo de las psicosis esquizofrénicas, cosa cuando menos dudosa.

Además, los diferentes intentos de distintos grupos de investigación a la hora de perfilar unos criterios diagnósticos de la «psicosis prodrómica», en base a síntomas y a antecedentes familiares de primer rango de psicosis, no siempre coinciden ni se ajustan necesariamente a una realidad objetiva. Para validar dichos criterios es necesario, cuando menos, demostrar que los sujetos incluidos en el grupo de riesgo se beneficiarán de los modelos de intervención primaria propuesta.

Compartimos, por tanto, con Malla una llamada a la prudencia, a la espera de que nuevos trabajos de investigación arrojen más luz en este controvertido terreno²⁶.

Y esto enlaza con la siguiente cuestión.

¿Contamos con herramientas diagnósticas apropiadas a la hora de identificar a la «población diana»?

La respuesta una vez más parece negativa, ya que a pesar de que han sido desarrollados diferentes instrumentos para evaluar las psicosis prodrómicas (*Comprehensive Assessment of At Risk Mental States*; *Bonn Scale for Assessment of Basic Symptoms*; *Scale of Prodromal Symptoms* [SOPS], y *Structured Interview for Prodromal Symptoms* [SIPS], diseñadas por el grupo de McGlashan y basadas en los criterios australianos de estados mentales de alto riesgo, etc.)

todavía no contamos con suficiente información acerca de su utilidad en términos de fiabilidad, sensibilidad y especificidad.

Estos criterios diagnósticos no han sido evaluados en muestras no clínicas²⁷, si bien esta objeción parece haber sido subsanada en un reciente trabajo del grupo australiano de McGorry²⁸, en el cual analizan el *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States* (CAARMS) desde distintos puntos de vista, incluyendo muestras de población no clínica, concluyendo que este instrumento presenta una buena/excelente validez discriminativa y predictiva de transición desde los síntomas prodrómicos a las psicosis, así como una excelente fiabilidad interevaluador.

Además está la cuestión de cuál es la población diana. La conclusión más frecuente en la literatura reciente es la de que el cribado de las psicosis tempranas no es aplicable a la población general²⁹ y que la prevención indicada se ha de centrar en aquella población de alto riesgo sintomático, con un deterioro en su funcionamiento cotidiano y que busca ayuda.

Esto presenta un sesgo a la hora de hallarnos ante pacientes con un mejor pronóstico en base a su mayor capacidad introspectiva y otro en el sentido que muchos pacientes que no cumplen estas características pero que si padecerán una psicosis se nos escaparán del tratamiento²⁷.

De hecho, desde el punto de vista de detección de pacientes en riesgo de transición a las psicosis hay dos formas de aproximación³⁰:

1. La de los síntomas básicos, es decir, síntomas subumbral, determinantes en varios dominios psicopatológicos, que sólo el paciente puede experimentar y ha de ser capaz de relatar. Este enfoque europeo se basa, entre otros, en los resultados del Cologne Early Recognition Study utilizando la *Bonn Scale for Assessment of Basic Symptoms* (BSABS). La conclusión, amén de una capacidad predictiva de transición hacia la psicosis de este enfoque (cifrada en un 78% de los casos), es la de que 10 síntomas de la escala BSABS pueden resultar cruciales a la hora de establecer el riesgo de transición a las psicosis. Este concepto se halla sometido a investigación, en la actualidad, por la German Research Network on Schizophrenia, dirigida por Klosterkötter.
2. La de los estados mentales de alto riesgo (*ultra high-risk-criteria*). Este enfoque, defendido por el grupo australiano encabezado por McGorry, conjuga la presencia en un individuo en un estado de alto riesgo de:
 - Síntomas psicóticos positivos atenuados: contenidos inusuales del pensamiento-delirios, suspicacia-idea de persecución, ideas de grandeza, percepciones inhabituales-alucinaciones, conducta extravagante.

- Síntomas psicóticos breves intermitentes: similares a los de la definición DSM-IV para la esquizofrenia, es decir, alucinaciones, delirios y alteraciones formales del pensamiento, pero de duración inferior a 1 semana. Estos dos puntos definen el denominado *late initial prodromal state*.
- Y de determinados factores de riesgo, que incluyen:
 - Una disminución de la funcionalidad del individuo de al menos un 30% en la escala GAF durante 1 mes o más en el último año.
 - Uno o más familiares directos con antecedentes de psicosis.
 - La concurrencia de un trastorno esquizotípico de la personalidad de base.
 - Complicaciones preposnatales.

Otra estrategia sensata puede ser la de seleccionar potenciales pacientes en base al supuesto riesgo genético (p. ej., presencia de familiares de primer rango con esquizofrenia). Sin embargo, haciendo cálculos numéricos esta estrategia resulta poco efectiva, ya que según Woods, del grupo de McGlashan, se necesita el cribado de 10.000 familiares de primer rango para identificar 19 nuevos casos anuales de esquizofrenia³¹. Además, con esta aproximación sólo se detectan potencialmente entre el 11-37% de los casos de esquizofrenia³⁰.

Una tercera vía de cribado sería la de mezclar los criterios de selección de los grupos anteriores.

¿Existe un tratamiento adecuado? ¿Cuáles son los riesgos y beneficios del mismo?

Suponiendo que ya tenemos las herramientas necesarias como para identificar a los pacientes que se encuentran en un estado mental de alto riesgo, es decir, que virarán tarde o temprano hacia una psicosis activa, y cuyo pronóstico clínico y funcional se irá ensombreciendo en la medida en que el tiempo de psicosis no tratada se alargue, y es mucho suponer, la pregunta ahora es: ¿contamos con el tratamiento adecuado para este grupo de pacientes?

Pues bien, una vez más la respuesta es entre dudosa y negativa, pues si bien se ha indicado en la literatura la eficacia de dosis bajas de antipsicóticos atípicos en este grupo de pacientes, e incluso de abordajes psicoterapéuticos concomitantes de tipo psicoeducativo y cognitivo-conductual, tanto las dosis como el tiempo de mantenimiento de las estrategias terapéuticas propuestas resultan hoy día inciertos. Además, estudios recientes amplían el foco de interés terapéutico en este grupo hacia los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina³²⁻³⁴.

Es decir, y en resumen:

- No contamos con una definición precisa de lo que denominamos paciente en estado mental de alto riesgo.

- No contamos con herramientas de cribado que nos permitan identificar de forma efectiva, sensible y específica a estos pacientes en la frontera entre la normalidad y la psicosis.
- No contamos con la evidencia de que el DUP sea una variable pronóstica independiente ni de que un mayor DUP condicione un peor curso evolutivo y pronóstico de las psicosis esquizofrénicas.
- Y por si esto fuera poco, no contamos con tratamientos específicos ni en cuanto a grupo farmacológico, tiempo y tipo de intervención, ni en lo referente a la posología aplicable a estos supuestos «estados mentales de alto riesgo».

Es por ello por lo que nos hacemos la siguiente pregunta.

¿Es éticamente asumible la intervención precoz (prevención primaria) sobre los primeros episodios psicóticos esquizofrénicos?

Pues bien, la primera pregunta que debemos de hacernos es cuáles son los riesgos y los beneficios del tratamiento precoz de los primeros episodios psicóticos esquizofrénicos en el estadio prodrómico.

Atendiendo a los beneficios, y dentro del grupo de población clínica que ellos denominan estado mental de alto riesgo, McGorry y su equipo³⁵ nos hablan de tasas de conversión a la psicosis del 10% a los 6 meses entre aquellos pacientes que recibieron una combinación terapéutica a base de antipsicóticos de segunda generación a dosis bajas (risperidona) y de terapia cognitivo-conductual, y del 36% entre a aquellos pacientes que sólo recibieron psicoterapia de apoyo.

Los resultados de este trabajo son respondidos inmediatamente por Warner³⁶, quien abre a su vez el capítulo de inconvenientes de este tipo de intervenciones: a saber, 21 pacientes son incluidos en el grupo de alto riesgo para la esquizofrenia y toman risperidona, cuando realmente el curso evolutivo de los mismos demuestra que no la necesitan.

En un trabajo posterior, de nuevo desde el grupo de McGorry³⁷, se mejoran estas cifras y se habla de tasas de conversión a psicosis del 40,8% en una muestra de 49 pacientes en estado mental de alto riesgo seguidos un plazo de 12 meses. Entre los pacientes se incluyen aquellos con un historial de psicosis familiar, trastorno esquizotípico de personalidad, síntomas prodrómicos subumbral o bien síntomas psicóticos breves y transitorios (menos de 1 semana de duración).

En este estudio³⁷, los autores concluyen que hay una serie de factores predictores de conversión a la psicosis, como la larga duración de los síntomas prodrómicos, un pobre funcionamiento psicosocial premórbido, síntomas psicóticos atenuados y síntomas de la esfera depresiva y desorganizada. Combinando la capacidad predictiva de algunas de estas variables, los autores nos hablan de una sensibilidad de su

método de cribado del 86%, con una especificidad del 91%, un valor predictivo positivo del 80% y un valor predictivo negativo del 94% respecto una posible conversión a la psicosis.

A pesar de todo lo dicho, hoy día existe más preocupación desde un punto de vista ético que información contrastada en la literatura reciente sobre los riesgos potenciales del tratamiento precoz de las psicosis, por no hablar de los falsos positivos de los estudios con pacientes en estado mental de alto riesgo, que son sometidos a tratamientos farmacológicos en principio innecesarios (con sus correspondientes efectos adversos), al margen de la estigmatización, estrés añadido y consecuencias en la esfera psicosocial de un diagnóstico de tal magnitud. Y ello sin olvidar los falsos negativos y las consecuencias de su exclusión de tales grupos de riesgo²⁷.

Además son pocos los estudios que han analizado las consecuencias a corto y largo plazo de exponer un cerebro, aún en desarrollo, a los efectos de los fármacos antipsicóticos. Entre ellos destaca el monográfico que la revista *Schizophrenia Research* dedicó en agosto de 2001 a los aspectos éticos de la intervención precoz en las psicosis y el trabajo del National Institute for Mental Health (NIMH) estadounidense sobre el consentimiento informado en los estudios de investigación en las psicosis tempranas³⁸.

Este último, de forma esquemática, analiza el hecho de incluir adolescentes en los ensayos clínicos, evaluando la efectividad de los tratamientos frente a los potenciales efectos adversos. Lógicamente, tanto el paciente como sus familiares han de tener puntual y actualizada información no sólo de los aspectos que conciernen a la medicación, sino también sobre la fiabilidad de los tests de cribado aplicados, la sensibilidad y especificidad del cálculo de probabilidades de viraje a la psicosis y el riesgo de estigmatización psicosocial derivado de un diagnóstico de tal naturaleza, y más aún teniendo en cuenta el riesgo de falsos positivos.

Por otro lado se pone en duda la competencia del adolescente en un estado mental de alto riesgo frente a la psicosis a la hora de otorgar su consentimiento de participación en dichos estudios.

Y otro aspecto a considerar desde el punto de vista ético es el papel desarrollado por la industria farmacéutica en la ampliación de las fronteras del tratamiento de las psicosis, incluyendo el periodo prodrómico³⁹. No cabe duda de que la salida al mercado de los nuevos antipsicóticos de segunda generación ha mejorado de forma sustancial la calidad de vida y el perfil de efectos adversos experimentado por los pacientes psicóticos. Pero tampoco nos cabe demasiada duda del potencial de las grandes industrias farmacéuticas de generar corrientes de opinión dentro del campo de la medicina en general y de la psiquiatría en particular gracias a su potencial de seleccionar determinadas líneas de investigación en detrimento de otras y, si nos apuran, de granjearse voluntades propias y ajenas.

Como muestra, recomendamos tres artículos recientes publicados por McGlashan, McGorry y Parnas en el *British Journal of Psychiatry*⁴⁰⁻⁴².

Sin embargo, ya hemos comentado con anterioridad cómo el debate en torno al riesgo/beneficio del tratamiento de los pacientes en estado mental de alto riesgo dista mucho de estar resuelto, al margen de las consideraciones éticas arriba expuestas de tratar adolescentes, con un cerebro en fase desarrollo, con dudosa capacidad de consentimiento y posibilidad de resultar un falso positivo.

Además, también nos hemos referido al hecho de que la teoría neurodegenerativa y la supuesta capacidad tóxica del brote psicótico sobre el cerebro son especulaciones teóricas aún no confirmadas, y lo mismo se puede decir del alargamiento del DUP y de su capacidad predictiva y pronóstica deletérea sobre el curso evolutivo de los primeros episodios psicóticos esquizofrénicos.

De lo que nos cabe menos duda es de los beneficios económicos que el tratamiento precoz en fase prodrómica de los primeros episodios psicóticos generaría entre los laboratorios farmacéuticos que producen los antipsicóticos atípicos de segunda generación. En este sentido, resulta interesante la reflexión de Monjyan, Heath y Henry publicada recientemente en el *British Journal of Medicine* en torno a la capacidad de los laboratorios farmacéuticos de ampliar los límites de las patologías aparentemente tratables⁴³.

En la actualidad existen cuando menos tres estudios controlados en marcha de intervención precoz en las fases iniciales de las psicosis³⁰: el estudio PACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation) en Australia, dirigido por el grupo de McGorry, que utiliza dosis bajas de risperidona y terapia cognitivo-conductual; el estudio PRIME (Prevention through Risk Identification Management and Education) en Estados Unidos, dirigido por el grupo de McGlashan, comparando olanzapina frente a placebo, y el estudio europeo GNRS-LIPS, dirigido entre otros por el grupo alemán de Klosterkötter, que compara un abordaje psicoterapéutico con el uso del antipsicótico amisulprida.

Por último, recomendamos la lectura detenida de la Declaración de Consenso sobre la Intervención Temprana en las Fases Iniciales de las Psicosis, extraída de la 3.ª Conferencia Internacional sobre las Psicosis Tempranas celebrada en Copenhague en septiembre de 2002 y publicada recientemente en el *British Journal of Psychiatry*⁴⁴.

EL TIEMPO DE PSICOSIS NO TRATADA COMO VARIABLE PRONÓSTICA INDEPENDIENTE EN UNA MUESTRA DE 231 PACIENTES CON UN PRIMER EPISODIO ESQUIZOFRÉNICO Y/O ESQUIZOFRENIFORME (CRITERIOS DSM-IV) SEGUIDOS DURANTE 24 MESES

En un reciente trabajo de nuestro grupo de investigación⁴⁵, y sobre una base de 231 pacientes con diagnóstico de

trastorno esquizofrénico y/o esquizofreniforme, se analiza el papel pronóstico de 14 variables independientes sobre el curso evolutivo de los mismos, atendiendo a la evolución, durante un período de seguimiento de 24 meses, de las escalas PANSS (subescala positiva, negativa, psicopatología general y PANSS total), CGI (subescala de severidad, de mejoría y de efectividad del tratamiento) y EEAG.

Finalmente, las variables pronósticas con efecto sobre el curso evolutivo del trastorno psicótico son las siguientes: el sexo, el ajuste psicosocial premórbido, el funcionamiento cognitivo premórbido, el DUP, el tipo de inicio de la enfermedad psicótica, el estrés psicosocial, los antecedentes familiares de enfermedad mental, los antecedentes personales de complicaciones obstétricas, la edad de inicio del cuadro psicótico, la presencia de síntomas maníacos y/o depresivos, el consumo de tóxicos, el cumplimiento terapéutico y la presencia de determinados síntomas prodrómicos de las dimensiones psicóticas positiva, negativa y desorganizada.

Atendiendo al DUP, nos llama la atención, en primer lugar, que su capacidad pronóstica, considerado como variable independiente, es, a tenor de nuestros resultados, menor de lo que cabe esperar atendiendo a los resultados de otros estudios similares. Sobre todo si consideramos un DUP de 3 meses (acorde con la mediana) y desde un punto de vista evolutivo individual longitudinal (efecto intrasujetos).

Más relevante parece, sin embargo, el efecto del DUP a la hora de vaticinar, en la muestra general y de forma transversal (efecto intersujetos), una mejor (DUP < 3 meses) o peor evolución clínica, psicopatológica y funcional.

Estos datos nos hablan más a favor de la hipótesis del DUP como marcador de riesgo que como una variable pronóstica independiente, de tal forma que la variable DUP se nos antoja sumamente compleja y condicionada por la interacción de otras variables clinicopronósticas concurrentes (primarias), que cambian en función del DUP considerado, de acuerdo con diferentes modelos etiopatogénicos.

Así, las implicaciones clinicopronósticas del DUP varían, según este modelo, en función del mayor o menor DUP considerado. Pero no parecen hacerlo tanto por la capacidad pronóstica directa del propio DUP, sino como reflejo de la naturaleza cambiante de las variables primarias que lo conforman.

En nuestro estudio, y para un DUP de 3 meses (acorde con la mediana), las variables que presentan una interrelación significativa con el marcador de riesgo DUP y que pudieran ser consideradas como primarias son: el ajuste psicosocial premórbido, el funcionamiento cognitivo premórbido, determinados síntomas prodrómicos de la dimensión negativa (aislamiento psicosocial, afectividad embotada, deterioro en la higiene personal, pérdida de iniciativa) y desorganizada (conducta peculiar, deterioro en la actividad cotidiana), el predominio de la sintomatología psicótica negativa en el momento del reclutamiento, el tipo de inicio del trastorno psicótico, la presencia o ausencia de un estrés psicosocial agudo en los 6 meses previos y el entorno sociocultural del individuo (fig. 2).

Analizando de forma conjunta, en un análisis multivariante, la capacidad pronóstica y predictiva sobre el curso evolutivo de los primeros episodios psicóticos esquizofrénicos de las tres principales variables independientes extraídas de la literatura (DUP, función cognitiva y ajuste psicosocial premórbido), se deduce que, a excepción de un cierto efecto sobre la subescala de mejoría clínica CGI y sobre la escala de funcionalidad EEAG (compartido parcialmente con las otras dos variables analizadas), la capacidad predictiva y pronóstica independiente del DUP en el resto de las áreas es prácticamente testimonial.

Incluso dichos efectos observados sobre la escala CGI y EEAG, y atribuibles al DUP como variable independiente, pudieran verse explicados por la intervención de otras variables pronósticas primarias incluidas en el modelo etiopatogénico que hemos propuesto para el marcador de riesgo DUP de 3 meses.

Tabla 1

El tiempo de psicosis no tratada como variable pronóstica independiente

Efecto intrasujetos

Sobre CGI mejoría ($p < 0,05$)
Sobre EEAG ($p < 0,01$)

Efecto intersujetos

Sobre PANSS ($p < 0,001$)
Sobre PANSS general ($p < 0,05$)
Sobre PANSS total ($p < 0,01$)
Sobre CGI severidad ($p < 0,01$)
Sobre CGI mejoría ($p < 0,01$)
Sobre EEAG ($p < 0,001$)

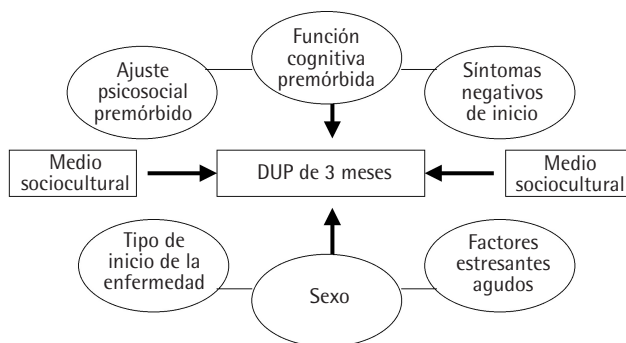


Figura 2

Modelo multietiológico del tiempo de psicosis no tratada (DUP) de 3 meses como marcador de riesgo.

En base a los siguientes resultados se puede deducir que los esfuerzos asistenciales en el tratamiento y prevención secundaria de los primeros episodios psicóticos de tipo esquizofrénico y/o esquizofreniforme deberían centrarse en el abordaje y tratamiento de las variables clinicopronósticas independientes y con capacidad predictiva del curso evolutivo de las psicosis, más que en el mero acortamiento del DUP.

Entre tales esfuerzos asistenciales incluimos:

- El abordaje terapéutico incisivo y precoz de la sintomatología negativa.
- Programas de evaluación y de rehabilitación cognitiva.
- El abordaje psicoterapéutico de determinados síntomas psicopatológicos (ideas delirantes, clínica alucinatoria, psicopatología neurotiforme, síndromes depresivos, etc.) en base a enfoques realistas y de eficacia clínica contrastada.
- Estrategias psicoeducativas que fomenten el cumplimiento terapéutico y la conciencia de enfermedad y en las que se involucre a familiares y/o cuidadores.
- La rehabilitación social y laboral del paciente psicótico crónico.

Resulta urgente, según nuestra opinión, el desarrollo de unidades específicas de atención especializada para los primeros episodios psicóticos, preferentemente segregadas por grupos diagnósticos, en las cuales se habilite el acceso a seguimientos longitudinales de los pacientes y a procedimientos diagnósticos y terapéuticos estandarizados.

Por último, en nuestro estudio el cumplimiento terapéutico se ha mostrado como la variable independiente predictiva de curso y pronóstico de los primeros episodios psicóticos de tipo esquizofrénico y/o esquizofreniforme más relevante a nivel individual longitudinal (efecto intrasujetos), con efecto sobre prácticamente todas las escalas clínicas, psicopatológicas y evolutivas consideradas.

CONCLUSIONES

Es obvio que hacen falta nuevos estudios que avalen o contradigan los resultados aquí expuestos y que coloquen el DUP y su supuesta capacidad pronóstica y predictiva independiente del curso evolutivo de los primeros episodios psicóticos de tipo esquizofrénico y esquizofreniforme al nivel real que le corresponda.

Y si finalmente se demuestra que nos encontramos ante un «marcador de riesgo» y no ante una variable pronóstica independiente, convendrá redimensionar el papel del acortamiento del DUP dentro de los programas terapéuticos de intervención precoz en las psicosis en un marco posibilista de prevención secundaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Falloon IR. Early intervention for first episodes of schizophrenia: a preliminary exploration. *Psychiatry* 1992;85:4-15.
2. Robinson D, Woerner M, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatr* 1999;56:241-7.
3. Vogler GP, Gottesman II, McGue MK, Rao DC. Mixed model segregation analysis of schizophrenia in the Lindelius Swedish pedigrees. *Behav Genet* 1990;20:461-72.
4. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir MJ, Mayerhoff DI, Geisler SH, Loebel AD. Duration of psychosis and outcome in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatr* 1992;149:1183-8.
5. Haas GL, Garra LS, Sweeney JA. Delay to first antipsychotic medication in schizophrenia: impact on symptomatology and clinical course of illness. *J Psychiatr Res* 1998;32:151-9.
6. Szymansky SR, Cannon TD, Gallagher E, Erwin RJ, Gur RE. Course of treatment response in first episode and chronic schizophrenia. *Am J Psychiatr* 1996;153:519-25.
7. Norman RM, Lewis SW, Marshall M. Duration of untreated psychosis and its relationship to clinical outcome. *Br J Psychiatr* 2005;187(Suppl. 48):19-23.
8. Marshall M, Lewis SW, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatr* 2005;62:975-83.
9. Harris MG, Henry LP, Harrigan SM, Purcell R, Schwartz OS, Farrelly SE, et al. The relationship between duration of untreated psychosis and outcome: an eight-year prospective study. *Schizophr Res* 2005;79:85-93.
10. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatr* 2002;59:921-8.
11. Weimberger DR. Schizophrenia: from neuropathology to neurodevelopment. *Lancet*, 1995.
12. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999;122:593-624.
13. Jaskiw GE, Giuliano DM, Goldberg TE. Cerebral ventricular enlargement in schizophreniform disorder does not progress. A seven year follow-up study. *Schizophr Res* 1994;14:23-8.
14. Aleman A, Hijman R, deHaan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatr* 1999;156:1358-66.
15. Ho BC, Andreasen NC, Flaum M, Nopoulos P, Miller D. Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatr* 2000;157:808-15.
16. Craig TJ, Bromet EJ, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Lavelle J, Galambos N. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24 month clinical outcome in a first admission series? *Am J Psychiatr* 2000;157:60-6.
17. Blanch C, Crespo B, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Vázquez-Barquero JL. Relevancia del período de psicosis sin tratar (DUP) en la evolución y pronóstico de las psicosis. Barcelona: Masson, 2005.

18. Barnes TR, Hutton SB, Chapman MJ, Mutsatsa S, Puri BK, Joyce EM. West London first episode study of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:207-11.
19. Ho BC, Alicata D, Ward J, Moser DJ, O'Leary DS, Arndt S, et al. Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:142-8.
20. McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry* 1999;899-907.
21. Verdoux H, Liraud F, Bergey Ch, Assens F, Abalan F, Van Os J. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first admitted patients. *Schizophr Res* 2001;49:231-41.
22. Verdoux H, Cougnard A. The early detection and treatment controversy in schizophrenia research. *Curr Opin Psychiatry* 2003;175-79.
23. Larsen TK, McGlashan TH, Johannessen JO, Friis S, Guldberg C, Haahr U, et al. Shortened duration of untreated first episode of psychosis: changes in patient characteristics at treatment. *Am J Psychiatry* 2001;158:1917-9.
24. Sanjuán J. Los orígenes de la psicosis: de la ontogenia a la filogenia. En: Obiols JE, editor. *Aproximaciones actuales*. Barcelona: Ars Medica, 2001; p. 9-23.
25. Verdoux H, Van Os J, Maurice-Tison S, Gay B, Salomón R, Bourgeois M. Is early adulthood a critical developmental stage for psychosis proneness? A survey of delusional ideation in normal subjects. *Schizophr Res* 1998;29:247-54.
26. Malla AK, Norman RM. Early intervention in schizophrenia and related disorders: advantages and pitfalls. *Curr Opin Psychiatry* 2002;15:17-23.
27. Warner R. The prevention of schizophrenia: what interventions are safe and effective? *Schizophr Bull* 2001;27:551-62.
28. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Ólio M, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 964-71.
29. McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW. Pre-onset detection and intervention research in schizophrenia psychoses; current estimates of benefit and risk. *Schizophr Bull* 2001;27:563-70.
30. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Maier W, Klosterkötter J. Pharmacological intervention in the initial prodrome phase of psychosis. *Eur Psychiatry* 2005;1-6.
31. Woods S, Miller T, Davidson L, McGlashan TH. Estimated yield of early detection of prodromal of first episode patients by screening first degree relatives of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001;52:21-7.
32. Cornblatt BA, Lencz T, Kane JM. Treatment of the schizophrenia prodrome: is it presently ethical? *Schizophr Res* 2001;51:31-8.
33. Schaffner KF, McGorry PD. Preventing severe mental illness- new prospects and ethical challenges. *Schizophr Res* 2001;51:3-15.
34. Walter G, Wiltshire C, Anderson J. The pharmacologic treatment of the early phase of first episode psychosis in youths. *Can J Psychiatry* 2001;46:803-9.
35. McGorry PD, Yung A, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce risk of progression to first episode in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Schizophr Res* 2002;59:921-8.
36. Warner R. Response to McGorry and Edwards. *Schizophr Bull* 2002;28:182-5.
37. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, et al. Psychosis prediction: 12 month follow-up of a high risk prodromal group. *Schizophr Res* 2003;60:21-32.
38. Heinssen RK, Perkins DO, Appelbaum PS, Fenton WS. Informed consent in early psychosis research: National Institute for Mental Health Workshop, 2000. *Schizophr Bull* 2001;27:571-84.
39. DeGrazia D. Ethical issues in early-intervention clinical trials involving minors at risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 51:77-86.
40. McGlashan TH. Early detection and intervention in psychosis: an ethical paradigm shift. *Br J Psychiatry* 2005;187(Suppl. 48):113-5.
41. Parnas J. Clinical detection of schizophrenia-prone. Critical appraisal. *Br J Psychiatry* 2005;187(Suppl. 48):111-2.
42. McGorry PD. Early intervention in psychotic disorders: beyond debate to solving problems. *Br J Psychiatry* 2005;187(Suppl. 48): 108-10.
43. Monjyan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *Br Med J* 2002;324:886-91.
44. Berlotte J, McGorry PD. Early intervention and recovery for young people with early psychosis: consensus statement. *Br J Psychiatry* 2005;187(Suppl. 48):116-9.
45. Segarra R. El tiempo de psicosis no tratada como factor predictivo y pronóstico en el curso de los primeros episodios psicóticos esquizofrénicos. Proyecto de tesis doctoral. Departamento de Neurociencias. Universidad del País Vasco. Leioa, 2006.