

Javier Quintero<sup>1</sup>  
Eduardo Barbudo del Cura<sup>2</sup>  
Maria I. López-Ibor<sup>3</sup>  
Juan J. López-Ibor<sup>3</sup>

# La evolución del concepto de Esquizofrenia Resistente al Tratamiento

<sup>1</sup>Servicio de Psiquiatría  
Hospital Universitario Infanta Leonor  
Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense

<sup>2</sup>M.D.  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital Universitario Infanta Leonor

<sup>3</sup>Instituto de Psiquiatría y Salud Mental  
Hospital Clínico San Carlos  
Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica  
Facultad de Medicina, Universidad Complutense  
Instituto de Investigación Sanitaria  
Hospital Clínico San Carlos (IdISSC)  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental  
(CIBERSAM)

La esquizofrenia es una enfermedad crónica del cuerpo y de la mente que afecta al 1% de la población. La existencia de la persona con esquizofrenia debe ser entendida, por lo menos, con dos perspectivas: una, la que contempla su integración en la comunidad social; otra, la que entiende que hay un paciente con un problema de salud tratable con medicinas y con psicoterapias. Hay un grupo numeroso de pacientes con presentaciones 'resistentes' de la esquizofrenia, es decir: casos en los que no se obtiene un grado mínimo de remisión con los tratamientos convencionales. Estos casos dejan en evidencia el hecho de que todavía hoy carecemos de un modelo de tratamiento integrador que esté armado a partir de intervenciones específicas cuya eficacia sea verificable. El concepto de 'esquizofrenia resistente' debería haber evolucionado a la par que los conocimientos y los recursos terapéuticos que hoy tenemos. ¿Por qué no ha ocurrido? Este artículo revisa la historia del concepto de 'resistencia' para dar cuenta de tal fracaso y proponer perspectivas metodológicas que nos saquen del estancamiento.

**Palabras clave:**  
Esquizofrenia, esquizofrenia resistente, psicosis, esquizofrenia crónica, esquizofrenia resistente al tratamiento, antipsicóticos, comorbilidad

*Actas Esp Psiquiatr 2011;39(4):236-50*

## The evolving concept of treatment-resistant schizophrenia

Schizophrenia is a chronic disease of body and mind that affects 1% of the population. The existence of the person with schizophrenia should be understood, at least,

with two perspectives: one considering the integration of the individual into the social community, another which includes the understanding that there is a patient with a medical problem treatable with medications and psychotherapies. There is a large group of patients with 'treatment-resistant schizophrenia,' that is, cases in which a minimum degree of remission with conventional treatments is not obtained. These cases have pointed to the fact that even today we still lack an integrative treatment model obtained through the assembling of specific interventions with verifiable effectiveness. The concept of treatment-resistant schizophrenia should have evolved in accordance with the advancing of the currently available knowledge and therapeutic resources. Why hasn't this happened? This article reviews the history of the concept of "resistance" to account for such failure and proposes a methodological approach to overcome this stagnation.

**Key words:**  
Schizophrenia, resistant schizophrenia, psychosis, chronic schizophrenia, treatment resistant schizophrenia, antipsychotics, comorbidity

## INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un *trastorno* crónico del cuerpo y de la mente que afecta al 1% de la población<sup>1</sup>. Han sido frecuentes los intentos para definir unos *criterios de remisión* de la supuesta *enfermedad*<sup>2</sup>, o al menos para trabajar con una definición operativa de los logros parciales obtenidos al tratar el *trastorno*. Por desgracia la *remisión* completa de los síntomas (y menos aún la *curación*) es un anhelo inalcanzable para muchos pacientes que muestran *resistencia* al tratamiento. En el presente artículo entenderemos por 'resistencia' la falta de cambios suficientes y verificables de los síntomas después de haber recibido tratamientos convencionales de forma correcta.

Correspondencia:  
F. Javier Quintero  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital Universitario Infanta Leonor  
C/ Gran Vía del Este, 80. 28031 Madrid  
Tel: +34 911918952.  
Correo electrónico: fiquinterog@salud.madrid.org

Las clasificaciones psiquiátricas hoy disponibles no definen este posible curso del trastorno. Sin embargo se ha estimado que los casos de esquizofrenia *resistente* al tratamiento pueden sumar entre el 20% y el 50% del total, según la definición de 'resistencia' que se utilice<sup>3,4</sup>. Los porcentajes desmesurados que muestran algunas investigaciones se pueden deber a que estas no distinguen los casos con verdadera *resistencia* de aquellos otros que solamente han recibido tratamientos inadecuados, sobre todo en lo que concierne a las dosis, el cumplimiento y la duración<sup>5</sup>.

La esquizofrenia conlleva un cambio cualitativo en el desarrollo *normal* del individuo. Algunos autores clásicos se referían a este cambio como 'ruptura biográfica'<sup>6</sup>. Después del primer episodio sintomático y de una confirmación del diagnóstico durante el seguimiento del caso es necesario trabajar en la readaptación del paciente y de su entorno inmediato a la nueva circunstancia. Aunque se alcance la remisión completa de los síntomas, de algún modo los pacientes tratarán de expresar que ya no se perciben a sí mismos igual que antes. Este sentimiento crónico de *transformación irreversible* se puede acompañar de un Trastorno por Estrés Postraumático ante el hecho de la hospitalización y de la experiencia habitualmente angustiada de los síntomas psicóticos agudos<sup>7</sup>; además comprende multitud de otros fenómenos psicológicos y sociales que no alcanzamos a explicar sólo con los axiomas del 'trauma' y del 'conflicto' intrapsíquicos.

Si comparamos las terapias disponibles en la actualidad con las de épocas pretéritas, constatamos que estas se han multiplicado sobre bases científicas cada vez más sólidas en la mayoría de los países desarrollados. Los objetivos en la etapa de *recuperación* tras la crisis aguda son hoy más ambiciosos, y a la par las expectativas de los pacientes, de sus familias y de la sociedad<sup>8</sup>. Actualmente sabemos que el inicio temprano del tratamiento farmacológico y de los tratamientos psico-sociales no sólo mejoran el resultado inmediato, sino también el pronóstico a largo plazo<sup>8,9</sup>. Con los avances conseguidos los beneficios de las terapias siguen siendo limitados, incluso cuando combinamos el tratamiento farmacológico y el tratamiento psicosocial de manera óptima<sup>10</sup>. En general ha habido progresos: en la mayoría de los pacientes se puede controlar la sintomatología *positiva* durante un tiempo suficiente como para que los retos de la adolescencia y de la edad juvenil no se vean tan interferidos como antaño; hemos sofisticado el tratamiento de la *sintomatología negativa*, hemos redescubierto la importancia de diagnosticar y rehabilitar las disfunciones neuropsicológicas y *ejecutivas*, y poco a poco integramos las acciones de índole médico-psicológica con las acciones en el contexto social y familiar<sup>11-15</sup>.

Sin embargo en un porcentaje cuantioso de los pacientes, entre el 30% y el 50%, no habrá una respuesta favorable a los tratamientos<sup>16</sup>, o ésta será tan escasa que no tendrá ninguna

consecuencia práctica en el desarrollo de la persona, es decir en las posibilidades del individuo para ampliar su repertorio de estrategias de supervivencia a largo plazo, que se reflejan en el grado de adaptación a la vida social más allá de la familia nuclear. Se sabe que este resultado se relaciona con la naturaleza misma de la enfermedad y que algo se puede predecir mediante los factores pronósticos descritos por los estudios de cohortes<sup>17,18</sup>. Con los tratamientos farmacológicos se consigue reducir el riesgo de recaídas, que a mayor número más deterioro producen. Esta reducción del riesgo es del 30% por cada año de tratamiento mantenido en ausencia de síntomas, si bien el controvertido estudio CATIE viene publicando desde el año 2005 unos datos menos triunfalistas<sup>19</sup>.

Los pacientes que no mejoran con ninguno de los tratamientos convencionales plantean un reto especial. Las expectativas de recuperación a largo plazo bajan, y además persisten todos los *síntomas positivos*, los cuales entorpecen la reinserción del paciente en la familia y la comunidad para el tratamiento psico-social previstos en cualquier modelo de tratamiento integral. Es decir que la persistencia de síntomas que se consideraban 'agudos' y 'positivos' también dificulta la rehabilitación, aparte los síntomas 'negativos'.

Nuestras preguntas indagan el concepto mismo de *esquizofrenia resistente*: ¿se refiere a un subgrupo de pacientes con recuperación parcial o incompleta de la sintomatología *positiva* y/o aguda? ¿Plantea un modo diferente de progresión de la enfermedad debido a la concurrencia de factores adicionales? Y si es así, ¿cuáles serían esos factores de mal pronóstico? ¿Es la *esquizofrenia resistente* una variación de grado, de mayor severidad, que sólo se pone en evidencia como tal cuando fracasan los tratamientos convencionales, o es una variación cualitativa con tratamiento aparte?

## ¿QUÉ ENTENDEMOS POR RESISTENCIA AL TRATAMIENTO?

La *Esquizofrenia Resistente* o '*refractaria*' al Tratamiento (ERT) ocurre cuando hay una respuesta insuficiente a tratamientos óptimos sucesivos<sup>20</sup>. Kane en 1988 formuló la definición más conocida: el fracaso terapéutico de al menos tres ensayos de tratamiento con fármacos antipsicóticos a dosis plena, usando como referencia los 400-600 mg/día de clorpromazina<sup>21</sup>. Once años más tarde esa fórmula fue revisada y se añadieron otros criterios, entre los que destaca la falta de adherencia del paciente al tratamiento<sup>22</sup>. En la actualidad algunos autores proponen sustituir el término 'resistencia' por 'recuperación incompleta', y extienden el análisis de la intervención terapéutica a múltiples dominios de disfunción más allá de los síndromes psiquiátricos<sup>23</sup>; así dan a entender que la 'no-resistencia' también comprende la desaparición completa de *síntomas negativos*, cognitivos y afectivos, más la recuperación completa del funcionamiento

previo a la enfermedad<sup>24</sup>. De forma anecdótica se ha llegado a sugerir que la '*very poor outcome schizophrenia*' podría ser una enfermedad aparte con un patrón disfuncional de las cortezas visual y auditiva diferente del que se ha descrito en la esquizofrenia común<sup>25</sup>. Sucesivamente son añadidos unos objetivos de remisión más ambiciosos, lo que desdibuja el concepto original de 'resistencia' e inutiliza la idea de 'remisión' para la investigación de tratamientos, sobre todo en detrimento de las terapias de aspectos del trastorno que caen más allá de la semiología psiquiátrica. Así se explica que muchos estudios modernos pretendan medir el resultado de una intervención terapéutica 'integral' mediante estudios de correlación estadística entre *variables* que no sirven para establecer *causalidad* ni se adecúan a la definición rigurosa de '*experimento*'. Epistemológicamente esas variables son *inconmensurables* porque operan en niveles de interpretación o 'tipos lógicos' diferentes. Por ejemplo: ¿es *válido* referirse a la efectividad de una terapia psico-social mediante los cambios de puntuación en la escala PANSS? ¿O es *válido* referir la efectividad de los fármacos antipsicóticos atendiendo a escalas de 'funcionalidad social'? ¿Acaso no existen personas con alucinaciones crónicas que son capaces de trabajar y de sostener una familia? ¿No les sorprenden esos pacientes que tienen un solo episodio psicótico, remisión completa de los síntomas, escaso deterioro de la personalidad, pero que evolucionan hacia una severa desadaptación social?

Para la mayoría de los investigadores el concepto de ERT tiene un significado preciso: es la persistencia de *síntomas positivos*, moderados o severos, después de un correcto tratamiento biológico<sup>26</sup>. Publicaciones recientes usan expresiones del tipo: *ultrarresistant schizophrenia*<sup>27</sup>, *clozapine-resistant schizophrenia*<sup>28-30</sup>, *pharmacological treatment resistant schizophrenia*<sup>31</sup> y *neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient*<sup>32</sup>. Con arreglo a estas definiciones estrechas sería erróneo calificar como ERT a un paciente que no toma el tratamiento, alegando que la resistencia entonces *se debe al paciente, no a la enfermedad esquizofrénica*<sup>5</sup>; nosotros pensamos que esta acotación es útil para investigar la eficacia de los fármacos; sin embargo un concepto útil en la investigación puede ser inútil en la práctica clínica real, a no ser que optemos por la ideología que separa la *enfermedad* de la *persona-enferma* y confundamos el *reduccionismo metodológico* de la ciencia con un *reduccionismo ontológico*.

Hay acuerdo al diferenciar la ERT (30% de los casos) de la Esquizofrenia Crónica (80% de los casos). Pero esta distinción es problemática: un paciente con un delirio crónico, estructurado secundariamente a partir de unos 'fenómenos primarios' o 'automatismos' que fueron aliviados con medicación, ¿es 'resistente' o es 'crónico'? ¿Y lo es de la misma forma que un paciente con *percepciones delirantes* y alucinaciones auditivas en tercera persona que no se alivian con la medicación y no llegan a estructurarse como *pensamiento delirante*, persistiendo la experiencia originaria de perplejidad y extrañeza de sí-mismo? Mientras la *psicopatología*

*positivista* (la escala PANSS es su más depurado ingenio) no incorpore las distinciones que la antigua psicopatología europea trazaba entre *delirio primario* y *delirio secundario*, no habrá posibilidad de acotar los fenómenos y distinguir cabalmente la 'resistencia' de la mera 'cronicidad'.

## ¿CÓMO LO MEDIMOS?

La verificación empírica de la *resistencia* se realiza a partir de la constatación del cambio (mejor dicho: del no-cambio) de las puntuaciones obtenidas de entrevistas estructuradas y listas de síntomas que fueron diseñados para la investigación, no para el trabajo cotidiano con los pacientes. Las listas simplifican la descripción de los signos y los síntomas para el entendimiento de todos, permitiendo el uso a profesionales con posiciones teóricas divergentes y con trayectorias de cualificación y grados de experiencia heterogéneos. No está claro (más allá de las reuniones de calibración previas a un estudio multicéntrico) que la *validez* y la *fiabilidad* de esos instrumentos se mantengan aun cuando el evaluador acepte desprenderse de una buena parte de su bagaje doctrinal y de su experiencia para poder puntuar lo que observa conforme a las acotadas definiciones a que le obliga la prueba que ha inventado un colega de otra tendencia doctrinal. Muchos estudios eluden detallar la cualificación de las personas que aplicaron el instrumento: ¿eran becarios, residentes inexpertos, el mismo psiquiatra que firma el artículo...? Es más: desconocemos la *validez* y la *fiabilidad* de los instrumentos en poblaciones clínicas minoritarias o excepcionales, como los pacientes con ERT.

## HISTORIA DE LA IDEA DE ERT

Durante la década de 1980 (ver Tabla 1) varios expertos se percataron de la complejidad que la idea de 'resistencia' ocultaba. La definición de ERT más citada había sido la propuesta por Kane y sus colegas en el estudio que ratificó el uso de la clozapina<sup>21</sup>. El criterio se confirmaba o se descartaba en función de tres dimensiones: i) *histórica*: una historia de ausencia total o parcial de respuesta a los tratamientos previos habiendo usado al menos dos antipsicóticos a dosis adecuadas durante el tiempo suficiente; ii) *severidad actual*: el paciente debe presentar cierto nivel de severidad psicopatológica, según las puntuaciones de la BPRS y la CGI; iii) *confirmación*: se debe observar en el presente una mejoría insuficiente respecto a los niveles de psicopatología previa al tratamiento actual. Nótese que la definición de Kane es dicotómica (sí o no), lo que facilita el procesamiento de la información a costa de renunciar al análisis del modo en que cambian la expresión psicopatológica, la readaptación del individuo a la enfermedad y la funcionalidad social. Aun sin descartar esas otras dimensiones del problema también resultaban dicotómicas las definiciones de Wilson en 1989<sup>24</sup> y de Keefe en 1991<sup>33</sup>.

Durante la década de 1990 Brenner y sus colaboradores<sup>34, 35</sup> dieron una definición unidimensional a partir de dos sub-dimensiones: entendían la ERT como un *continuum*, y a la sub-dimensión de la adaptación social sumaban la sub-dimensión de la reducción global de síntomas de toda índole (no sólo positivos).

Las definiciones más modernas (ver Tabla 1) son directrices y algoritmos consensuados que por lo común incluyen estos criterios: (i) un número convenido de ensayos clínicos con fármacos, (ii) tipos de moléculas ensayadas, (iii) tiempo mínimo de duración del tratamiento, (iv) dosis mínimas adecuadas, y (v) la verificación de una respuesta clínica incompleta o insuficiente<sup>36-39</sup>.

Según el grupo de Brenner<sup>34, 35</sup> se debía considerar algo más que la respuesta al tratamiento farmacológico. Era necesario incorporar el tratamiento psico-social a la definición de 'resistencia'. Se distinguía la investigación de la práctica clínica, y la resistencia a los tratamientos farmacológicos de la resistencia a los tratamientos psicosociales. Sugerían un efecto sinérgico entre ambas formas de tratar y postulaban que el enfoque psicosocial era de especial importancia en los casos de ERT.

## FACTORES DE RESISTENCIA AL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

Desde el trabajo pionero de Kane numerosos investigadores<sup>40-43</sup> han contribuido a identificar factores de recuperación incompleta y de resistencia al tratamiento (Tabla 2).

### Factor intrínseco

Es la naturaleza misma del *trastorno*, su capacidad intrínseca de provocar *defecto* y *transformación* definitivos en la personalidad después de la remisión de los síntomas agudos. La *evolución clínica* de esta enfermedad puede tener desenlaces diversos, pero en todos los casos habrá *deterioro* de la funcionalidad del individuo. Si observamos la evolución a largo plazo de la *reactividad psicológica* y del *funcionamiento social* de la persona con esquizofrenia no tratada, comprobaremos que aquella se correlaciona de manera no-lineal con la progresión de unos síntomas que persisten toda la vida, conforme al modelo unificado de *dementia praecox* que Emil Kraepelin mostró en su sexto tratado de Psiquiatría, en 1899<sup>44</sup>. Pensamos que el lenguaje con que notorios expertos<sup>2, 45</sup> aluden al hecho irreversible del *proceso* esquizofrénico soslaya este problema porque no se aclara (pero tampoco se niega de forma expresa) que al definir la 'remisión' con un umbral de puntuación en las escalas de síntomas podamos deducir que el tratamiento ha revertido el *cambio cualitativo en la existencia* del sujeto. Cambio cualitativo que para muchos es

el aspecto nuclear de la definición de esquizofrenia<sup>46</sup>. Durante los últimos años de vida Kraepelin modificó algunas de sus ideas y llegó a aceptar la posibilidad de la remisión completa en un porcentaje pequeño de casos, en consonancia con los estudios de seguimiento de Eugen Bleuler<sup>47</sup> y del Grupo de Bonn. Aplicando criterios diagnósticos más estrictos, excluyendo casos episódicos de curso *fásico*, *cicloide*, *polimorfo* y de acusada sintomatología aguda afectiva o confusional, el pronóstico a largo plazo de la esquizofrenia ha vuelto a ser poco optimista<sup>48</sup>. Los estudios de cohortes hoy enseñan que, hasta con un sólo episodio, el *defecto* adquirido en la personalidad no se repara por completo<sup>49, 50</sup>. En el mejor de los casos siempre queda un grado de disfunción social con respecto al *potencial de estatus social* que el sujeto prometía antes del debut de la enfermedad. Cada episodio de esquizofrenia significa un frenazo traumático y duradero del desarrollo psicológico en la juventud, cuando debe ser máxima la inversión en la apuesta por la autonomía y por el ascenso social<sup>51-53</sup>. Si hubiera una curación total luego costaría saldar con sobreesfuerzos la deuda que fue contraída durante los años que no se emplearon para consolidar la personalidad, la posición social y las relaciones interpersonales fuera de la familia directa. Si usamos el lenguaje de las ciencias económicas, cada episodio de esquizofrenia tiene un elevado 'coste de oportunidad'. Esta ruptura del curso existencial escapa a los inventarios de síntomas y a la observación cortoplacista de muchos clínicos.

No hay un claro perfil semiológico del primer brote de esquizofrenia que se haya relacionado con el hecho futuro de la 'resistencia'. Hay factores clínicos y tipos de curso que guardan alguna correlación estadística, pero no son suficientemente delimitables para formular hipótesis. Estos son: la edad de inicio temprana, el sexo, la duración del episodio psicótico y la severidad del síndrome deficitario tras el primer episodio agudo<sup>54</sup>.

Hay pocos hallazgos neurobiológicos *intrínsecos* de la esquizofrenia que sirvan para prever desde el primer episodio si habrá 'resistencia'. Estudios retrospectivos antiguos sugerían que el agrandamiento ventricular auguraba peor pronóstico, pero los estudios prospectivos lo han relacionado con el uso de fármacos y con otras condiciones somáticas lesivas. Se ha relacionado la mejor respuesta a los nuevos antipsicóticos con la atrofia cortical<sup>5</sup>. Pocos hallazgos más se han correlacionado con la 'resistencia', y es curioso que los pocos que hay apunten a la hipótesis inmunológica de la psicosis: el ácido homovanílico plasmático reducido y la alteración de la función y de las concentraciones de linfocitos T y de ciertas interleukinas<sup>55</sup>.

### Factor metodológico

La segunda dificultad estriba en identificar los problemas que podemos tratar en condiciones de trabajo reales

Tabla 1		Evolución de las definiciones operativas del término resistencia propuestas por diferentes autores
Autores		Criterio de Resistencia al Tratamiento
Kane, 1988	Al menos tres ensayos de tratamientos con dosis plenas de antipsicóticos y cita como referencia 400-600 mg de clorpromacina, sin episodios de remisión sintomática plena durante los últimos 5 años.	
Wilson, 1989	Persistencia de síntomas tras 2,5 años de tratamiento con tres neurolépticos de diferentes clases (dosificación de 1000 mg de clorpromazina equivalentes) durante 8 semanas en los últimos 5 años.	
Schüssler y cols. 1989	Mejoría insuficiente tras administrar tratamiento neuroléptico durante 4 semanas.	
Brenner y cols. 1990, Brenner y cols, 1993	Definición operacional basada en una escala desarrollada por el autor distinguiendo tres conceptos diferentes: remisión, resistencia, refractariedad. Desarrollan una escala de respuesta al tratamiento con 7 niveles basados en la escala CGI, la BPRS y una escala de Habilidades en la Vida Diaria. Definen un periodo de intervenciones de 2 años para poder diagnosticar la resistencia.	
Keefe y cols 1991	No suficiente mejoría tras un tratamiento neuroléptico (40 mg haloperidol/día) durante 6 semanas.	
APA, 2004	Respuesta insuficiente a dos ensayos clínicos de 4 o 6 semanas de duración usando monoterapia con dos agentes antipsicóticos diferentes de segunda generación o dos ensayos con un antipsicótico de primera generación, si no se disponen de antipsicóticos de segunda generación. Se considera que presenta resistencia al tratamiento y es candidato para ser tratado con clozapina en un ensayo clínico de seis meses con dosis de hasta 900 mg/día.	
EMA, 2003 <sup>1</sup>	Pacientes que presentan una respuesta inadecuada tras dos periodos de como mínimo 6 semanas utilizando neurolépticos de dos tipos farmacológicos y suficientemente dosificados.	

<sup>1</sup>Las guías para investigación clínica en esquizofrenia de la Agencia Europea sugieren una definición de paciente resistente, a utilizar cuando se pretenden ensayar fármacos en este tipo de pacientes. La mayoría de las definiciones utilizadas en la práctica clínica se basan en el criterio de resistencia farmacológica o quimiorresistencia, donde se especifica el criterio de cambio en la sintomatología basado en escalas e inventarios que varían en el grado de objetividad (como por ejemplo la BPRS, la PANSS o la CGI).

Tabla 2		Factores que influyen en el concepto de ERT
1. Factor intrínseco.	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Naturaleza o rasgo descriptivo diferencial de la enfermedad.</li> <li>b) Tipologías sintomáticas y datos constitucionales y socio-demográficos que aumentan la probabilidad de un peor desenlace para la esquizofrenia en general.</li> </ul>	
2. Factor metodológico.	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Consecuencias del reduccionismo metodológico (necesario para la investigación positivista) en la definición de técnicas y de objetivos terapéuticos para el trabajo cotidiano con pacientes no seleccionados, y en condiciones reales.</li> <li>b) Consecuencias del origen bidireccional y 'constructivista' del síntoma mental que emerge durante una relación terapeuta-paciente concreta.</li> </ul>	
3. Factores biológicos del individuo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Factor farmacodinámico, farmacogenético y farmacocinético.</li> <li>b) Factor de comorbilidad orgánica y toxicomanía.</li> </ul>	
4. Factores psicológicos y conductuales del individuo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Factor personalidad (incluye el componente agresivo).</li> <li>b) Factor de conciencia de enfermedad (CUIDADO: la adherencia y el cumplimiento terapéuticos se ubican simultáneamente en el factor individual y en el factor contextual; el cumplimiento también tiene alguna relación con el factor intrínseco de la enfermedad, pues algo de la falta de conciencia de enfermedad podría ser 'anosognosia').</li> </ul>	
5. Factores contextuales de cada caso.	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Factor violencia (más allá de la agresividad individual).</li> <li>b) Factor familia (incluye el paradigma de la 'emoción expresada', pero es más que eso).</li> <li>c) Factor social.</li> </ul>	

(más que experimentales: óptimas pero no siempre generalizables). Si hubiera consenso en este punto resultaría más sencillo intercambiar experiencias en el manejo de la ERT. La *lógica lineal*, de causa-efecto, alimenta la creencia de que los síntomas 'reales' de la esquizofrenia orientan la elección de los objetivos terapéuticos. La *lógica circular* o 'cibernética', más abierta a una visión *constructivista* del encuentro entre sanador y enfermo, enseña que el clínico que describe los síntomas de un paciente pasa a formar parte del problema que observa: al estudiarlo se convierte en un observador-participante, nunca neutral, que construye junto al observado (que no es un objeto pasivo) un síndrome y unas metas. Los psiquiatras recomponemos diariamente la propia identidad de expertos junto a los pacientes, sus familias y las personas que comoquiera participen en la construcción y el tratamiento del problema. Y podría ser que los objetivos terapéuticos fueran elecciones preconsistentes emanadas de prejuicios e intereses culturales, sociales y económicos, aparte la evidencia científica. Quizás los prejuicios seleccionan los síntomas que estamos predispuestos a aprehender; y el paciente psicótico, con su agazapada hipersensibilidad, nos los regala y así nos mantiene con la ilusión de que es posible una suerte de entendimiento y una recíproca sensación de control sobre la relación con el otro. ¿Acaso en Psiquiatría no ocurre igual que en otras profesiones: que la demanda se amolda a una determinada 'oferta profesional' que se arroga la potestad de definir los problemas y las necesidades ajenas? ¿Acaso el paciente y los familiares modulan la expresión en función de las expectativas que albergan sobre el profesional que los va a atender? La enfermedad mental, sin desestimar su fundamento biológico, también opera como construcción ideológica en la que el psiquiatra nunca será un observador externo y neutral, sino un integrante activo de su mecanismo<sup>56, 57</sup>. Si obviamos esta perspectiva desaprovechamos buena parte de nuestro potencial curativo.

La investigación sugiere que el mejor tratamiento de la esquizofrenia suma la farmacoterapia y las intervenciones psico-sociales<sup>58</sup>. Sin embargo es vana la esperanza en la recuperación de áreas como el trabajo y la socialización cuando de hecho nos vemos obligados a operar con medios precarios en líneas de tratamiento que se multiplican y se solapan sin coordinación<sup>53</sup>, dando por 'holismo' lo que es mero sincretismo oportunista. La dificultad se salvaría si trabajásemos con objetivos personalizados, verificables y *vinculantes*, en vez de ampararnos en un ideal *holista* que nadie osa cuestionar ni precisar: quizás las camarillas profesionales, con arreglo a parámetros e intereses particulares, se arrojan la potestad de aclarar u oscurecer su *praxis* según el grado de adhesión doctrinal de cada público.

Primero habría que desglosar los hechos concretos ubicados en factores o 'niveles' o 'dominios' de la ERT. Cada hecho se vincularía con un objetivo terapéutico limitado, extraído de la farmacoterapia, la psicoterapia, la terapia familiar, la psicoeducación, la terapia ocupacional, etcétera. Aparecería un

repertorio de problemas muy definidos con sus respectivas tareas específicas; esto permitiría hacer estudios de seguimiento de grupos homogéneos en función de esas tareas concretas, no en función de tipos clínicos ni de terapias globales. A continuación podríamos investigar la relación entre los hechos simples y los hechos complejos (dinámica intrapsíquica, tipo de terapia, tipo de personalidad, perfil neuropsicológico, etcétera). Por contraste las 'guías clínicas' oficiales<sup>59</sup> emplean estos términos: 'reducir o eliminar los síntomas', 'maximizar la calidad de vida y el funcionamiento adaptativo', 'promocionar y mantener la recuperación'...

### Factor farmacodinámico

El perfil de porcentajes de actividad receptorial *in vitro* de cada molécula ha servido para ampliar, no para anular, la primera hipótesis neurobiológica de la esquizofrenia que realmente ha tenido consecuencias homogéneas en la práctica clínica mundial: la disfunción de la neurotransmisión dopaminérgica. Este modelo ha sido recientemente apuntalado por dos estudios naturalísticos a gran escala que comparan antipsicóticos antiguos y antipsicóticos modernos: el estudio CATIE<sup>19</sup> y el estudio EUFEST (este último incluía haloperidol y amisulpride, dos moléculas con actividad casi 100% dopaminérgica)<sup>60</sup>. Kapur y Seeman<sup>61, 62</sup> ya postulaban antes, apoyándose en pruebas de neuroimagen funcional y de cinética receptorial *in vivo*, que la 'atipicidad' de los antipsicóticos es función del porcentaje de ocupación de los receptores dopaminérgicos D2 en zonas selectivas del cerebro<sup>63</sup>, y sobre todo de la velocidad con que el fármaco se separa de esos receptores. No hay necesidad práctica de apelar a otros sistemas de neurotransmisión para entender la respuesta terapéutica si somos conscientes de que esta asunción no implica una comprensión de la etiopatogenia. Hay cinco fármacos en uso que tienen una disociación receptorial muy rápida (serían los 'más atípicos' con arreglo a la hipótesis de Kapur y Seeman): la clozapina, un antipsicótico barato y eficaz pero de incómoda posología; la quetiapina, un fármaco de menor potencia neuroléptica que ha ganado protagonismo como fármaco polivalente; el amisulpride, un antipsicótico europeo que sólo se une a receptores dopaminérgicos (acción pro-dopaminérgica meso-cortical con dosis menores de 200 mg/día y acción anti-dopaminérgica meso-límbica con dosis mayores de 400 mg/día); el aripiprazol, único antipsicótico con actividad agonista parcial en los receptores de dopamina; y la paliperidona, metabolito de la risperidona que reduce significativamente el tiempo de unión al receptor.

### Factor farmacogenético

Los estudios de asociación entre variaciones genéticas, respuestas clínicas y efectos adversos<sup>64, 65</sup> aumentarán el conocimiento de la ERT. En la actualidad carecemos de pruebas

sólidas sobre farmacodinamia y eficacia, sólo conocemos las consecuencias farmacocinéticas de algunas variantes genéticas cuyo saber influiría en la dosificación de cada individuo, y poco o nada en el fármaco a elegir. La 'traslación' de la investigación básica a la clínica todavía da pocos resultados prácticos y generalizables.

## Factor farmacocinético

Las variaciones individuales de la constitución biológica más allá del ámbito cerebral modifican la respuesta al tratamiento. Hay factores que alteran la absorción digestiva, el metabolismo hepático, la eliminación renal, el volumen de distribución y la biodisponibilidad. Es conocida la relación del metabolismo de los psicofármacos con los factores que alteran la función de las isoenzimas hepáticas del citocromo P450<sup>66</sup>. Hay factores menos sofisticados igual de importantes: la obesidad y el consumo de tabaco. Conviene recordar que la clozapina, el único antipsicótico indicado de modo explícito en las ERT, tiene numerosas interacciones<sup>67, 68</sup>; entre ellas destaca un hecho tan cotidiano como el consumo de cigarrillos<sup>69, 70</sup>, que puede acelerar el metabolismo hepático de la clozapina y de la olanzapina hasta reducir más de un 50% su concentración plasmática. El elevado consumo de tabaco entre las personas con esquizofrenia (hasta un 80% de los pacientes) puede hacer que pase desapercibida esta 'toxicomanía invisible'<sup>71, 72</sup>.

## Factor de comorbilidad biológica

Aquí ubicaremos el consumo de drogas y las enfermedades somáticas. El uso de sustancias es frecuente en las personas con esquizofrenia, hecho que los ensayos clínicos de tratamientos tienden a eludir, lo que resta *validez externa* a sus resultados<sup>73</sup>. Tradicionalmente las drogas más frecuentadas han sido el tabaco y el alcohol, pero cada vez es más frecuente el consumo de otras drogas, especialmente los derivados del cannabis; el consumo de opiáceos y de cocaína también es mayor<sup>74, 75</sup>. Al margen de la hipotética acción antipsicótica de los opiáceos, el consumo de drogas en general empeora el pronóstico de la esquizofrenia: ya sea directamente, como factor deletéreo biológico, ya sea indirectamente interfiriendo el desarrollo de la persona<sup>76</sup>. El consumo de drogas aumenta la probabilidad de las recaídas<sup>77</sup> y de la no-adherencia al tratamiento<sup>78</sup>. Mención especial merece el creciente uso de los derivados del cannabis, que aumentan el riesgo de tener un primer episodio de psicosis en individuos genéticamente vulnerables. La continuación del consumo una vez instaurada la enfermedad empeora el pronóstico y es uno de los factores de 'resistencia' más importantes, lo que concuerda con lo que sabemos del impacto de los cannabinoides en la neurotransmisión dopaminérgica, la memoria y la 'función

ejecutiva'<sup>79-81</sup>. No es tan raro el abuso de anticolinérgicos, prescritos por el propio psiquiatra para el control de algunos síntomas extrapiramidales que a veces el paciente exagera para suscitar la sobredosificación con finalidad euforizante, lo que empeora la función cognitiva e incrementa el riesgo de recaída<sup>82</sup>. No está claro el riesgo de la cafeína; algunos pacientes consumen altas cantidades, pero no sabemos bien si esto es causa o es consecuencia de la enfermedad; no se ha confirmado que la cafeína por sí sola precipite recaídas, pero sabemos que en altas dosis modifica la función cognitiva, altera la transmisión dopaminérgica, produce ansiedad y hasta síntomas psicóticos. Se sospecha que algunos pacientes toman café para aliviar *síntomas negativos* y *cognitivos* y para reducir efectos adversos de los antipsicóticos. El café disminuye la efectividad de la clozapina alterando su metabolismo hepático<sup>83-85</sup>.

No se han llevado a cabo estudios a gran escala destinados a probar el mejor antipsicótico cuando coexisten la ERT y la toxicomanía. Los mejores resultados por ahora se ven con clozapina, y en menor medida con sus análogos (quetiapina y olanzapina), lo que se ha relacionado con la posible menor inducción de síntomas extrapiramidales, la acción preferencial en el sistema de la recompensa, el efecto sedante, la menor inducción de disforia neuroléptica y un posible efecto antidepressivo<sup>86</sup>.

La mayoría de los pacientes con esquizofrenia tienen también enfermedades somáticas. A menudo son diagnosticadas tarde y mal. La relación causal que algunas guarden con la esquizofrenia, si la hubiese, debe de ser multifactorial y bidireccional, pues reflejaría simultáneamente una vulnerabilidad genética específica, un proceso degenerativo de todo el cuerpo (donde el cerebro sólo es una porción altamente interconectada con el resto), estados proinflamatorios y de disregulación inmunológica, acción deletérea de una dieta y un estilo de vida desordenados, acción de los fármacos antipsicóticos y abuso de sustancias<sup>87, 88</sup>. Todo lo anterior más la escasa preparación de los servicios sanitarios para tratar con equidad a estas personas aumentan directamente la vulnerabilidad de su cuerpo y de su sistema nervioso. Indirectamente acontecen interacciones farmacológicas y abandonos de los tratamientos antipsicóticos por atribución de efectos secundarios y distracción con el malestar físico. Las alteraciones metabólicas ligadas al estilo de vida (diabetes, obesidad, hipertensión, dislipemia, apnea del sueño, etcétera) pueden explicar el pobre resultado del tratamiento cuando este se centra exclusivamente en 'lo mental'. Insistimos: toda alteración corporal es ya una alteración mental, y además podrá dañar directamente el sistema nervioso<sup>89</sup>. Por un razonamiento inverso entenderíamos que ciertas patologías somáticas señalan un malestar psíquico que se expresa por mecanismos psicosomáticos. Esto lo solemos obviar en las personas con esquizofrenia porque nos hechizan con sus rarezas 'mentales'. Algunas intervenciones sencillas y centradas en 'lo corporal' (empezar a practicar un deporte, salir a pasear una mascota,

aprender a cocinar para normalizar la dieta, curar una lesión de rodilla que impedía caminar rápido, mejorar la visión o la hipoacusia, etcétera) pueden catalizar una evolución general favorable en un individuo con ERT que antes sólo fue tratado en 'lo mental'<sup>98</sup>. Las reacciones psicósomáticas son una señal de alarma del cuerpo-mente que a veces pueden cristalizar en la identidad de sujetos cuyo estilo de relación interpersonal es poco adaptable a los cambios del entorno: así podría suceder en las personas con esquizofrenia. Pero hay más, pues los cambios ostensibles en el cuerpo de una persona afectan a la identidad de sus allegados y precipitan cambios en cadena que afectarán a todos en 'lo físico' y 'lo mental'<sup>90-92</sup>.

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana y el Virus de la Hepatitis C infectan algo más a los pacientes con esquizofrenia. Alteran el sistema inmunológico, la función hepática, la función neuronal y la regulación de la glía cerebral; esto aumenta el deterioro cognitivo, la exclusión social, la toxicidad y las interacciones farmacológicas<sup>93-95</sup>.

## Factor personalidad

Los rasgos de la personalidad se transforman con la enfermedad. Normalmente se acentúan los componentes del *temperamento* (en el sentido biológico que Cloninger da a la palabra)<sup>96</sup>. A tal punto que la caricaturización de la personalidad basal puede ser la única zona visible de algunas esquizofrenias (a saber: *heboides*, *simples* y algunas *residuales*); entonces dominan las estereotipias del gesto y del habla, la poca armonía de las reacciones afectivas, las extravagancias sutiles sin irradiación afectiva, el paulatino declive de la eficacia social. Aquellos componentes de la personalidad adquiridos tardíamente por interacción del sujeto con el entorno (lo que Cloninger llama *carácter*) son sometidos a un sobreesfuerzo y unas veces se acentúan, otras se atenúan y otras se invierten o se disocian, pero en todos los casos se vuelven inflexibles, inarmónicos y pierden variedad de registros y de tonos. Este proceso disminuye la variedad y la elasticidad de los 'mecanismos de defensa' y de los varios registros del *Self*, lo que merma la adaptabilidad del individuo a las exigencias que el entorno impone con riesgo y dificultad crecientes a partir de la adolescencia.

Si nos fijamos en el grado de integración del funcionamiento psíquico, expresable como adaptabilidad a un entorno cambiante y retador, comprobaremos que las personas con esquizofrenia tienen mucho más bajo el umbral de estrés a partir del cual se activa un *funcionamiento mental psicótico*: a ese más bajo *umbral de activación* (concepto *dimensional*, o al menos *dinámico*) algunos lo denominan '*estructura psicótica*' de la personalidad (concepto *categorial* y *estático*), como si pudiese existir una configuración de la subjetividad estática, substancial y naturalizada. Pero es llamativo que muchos pacientes con esquizofre-

nia latente o levemente residual muestren durante épocas prolongadas un *nivel de funcionamiento* 'borderline', e incluso 'neurótico', a pesar de tener unos *umbrales de funcionamiento psicótico* bajos<sup>97</sup>; estas presentaciones solapadas de la enfermedad dificultan sobremanera el diagnóstico y promueven ásperas discusiones entre los clínicos. En contraste con la idea de 'estructura del carácter', la idea de 'funcionamiento del carácter' implica dinamismo, oscilación y cierta reversibilidad a pesar del proceso esquizofrénico de fondo. Así podemos entender por qué algunas personas con ERT no siempre muestran repliegue *autista* evidente o continuo: con más frecuencia tienen dificultades al relacionarse con personas que por temporadas buscarán activamente, pero que les resultarán frustrantes, inanes o excesivamente retardoras.

Actualmente una persona con esquizofrenia puede llevar un diagnóstico en el Eje II de varios modos: como si en el pasado se hubiera emitido un diagnóstico erróneo, ya subsanado con la 'verdadera' etiqueta; como si fuese aceptable una 'verdadera' comorbilidad entre la esquizofrenia y los trastornos de la personalidad; o como una manera de enfatizar, usando el eje II, la influencia de la personalidad basal en la *patoplastia* de la psicosis. Hay una cuarta posibilidad: todas las personas con esquizofrenia funcionan *como si* tuvieran un trastorno de la personalidad cuando no muestran síntomas psicóticos 'positivos' prominentes y cuando el resto de la sintomatología se encuentra estabilizada tras superar la fase aguda. No sorprende que el uso generalizado de los antipsicóticos sea coetáneo del boom de los diagnósticos de Trastorno de la Personalidad. Bleuler ya describió presentaciones 'atípicas', 'latentes' y 'frustré' que varias veces fueron *redescubiertas* con distinto nombre (recuérdese, por ejemplo, la *esquizofrenia pseudoneurótica* de Hoch y Polatin<sup>98</sup>).

La investigación sistemática de la personalidad en la esquizofrenia se ha limitado a indagar unos rasgos premórbidos de temperamento y de carácter que anuncien una vulnerabilidad que se pretende neurobiológica<sup>99</sup>: ¿son ambos fenómenos *conmensurables*, o estos pertenecen a distintos niveles de intelección? A la par hemos descuidado las singularidades del sujeto. Y esa subjetividad es decisiva para entender muchos casos de ERT: nos sirve para orientar el manejo práctico de las crisis transicionales o 'adaptativas' del ciclo vital de cualquier persona (por ejemplo, los saltos del desarrollo hacia la adolescencia o hacia la formación de la primera pareja estable, distorsionados por síntomas psicóticos y no por ello ajenos del todo a la coherencia temporal de las etapas que configuran la existencia de cualquier individuo); el complejo problema de la 'ausencia de conciencia de enfermedad'<sup>100</sup>; la pérdida de adherencia al tratamiento<sup>101, 102</sup>; las dificultades interpersonales concretas que subyacen en el aislamiento social; algunos episodios de violencia; el patrón de reaparición de los síntomas; y la temática de los síntomas positivos secundarios que dominan en la fase cró-



nica. Quizás la vulnerabilidad o *esquizotaxia*<sup>103</sup> puede condicionar unas vicisitudes psicológico-reactivas del sujeto que a su vez modularán retroactivamente el curso biológico de la esquizofrenia. Si estas determinan el curso de la enfermedad, deben ser tratadas.

### Factor de no-adherencia al tratamiento

¿Cómo podemos saber que un paciente tiene una ERT si no disponemos de medios fiables para verificar el cumplimiento de las tomas de los fármacos? Si nos mueve el *holismo* debemos pensar que la no-adherencia a los tratamientos forma parte del concepto de ERT. Sabemos que esto ocurre en el 40-60% de los tratamientos farmacológicos<sup>104, 105</sup>. Sabemos que los psiquiatras conocen el problema en general pero tienden a subestimar el grado de incumplimiento de sus propios pacientes. Por cierto: ¿cuál es la medida general de incumplimiento y no-adherencia en las psicoterapias y en las intervenciones sociales? Estas realidades ocupan buena parte de nuestro tiempo diario de trabajo y por sí solas determinan, más que ningún otro factor, el pronóstico a largo plazo de la esquizofrenia<sup>106-109</sup>. Un análisis de las causas de incumplimiento y de no-adherencia a los fármacos excedería el propósito de este artículo. Destacaremos dos ideas: una, que el incumplimiento de la terapia farmacológica es solamente una porción, objetivable, de un fenómeno mucho más amplio y complejo que llamamos 'no-adherencia'; otra, que la no-adherencia a un tratamiento psicosocial es un fracaso global del terapeuta que lo aplica y/o de su encuadre o su marco teórico y/o de su foco o su metodología (y no del paciente ni de la familia, a quienes a menudo se culpa por mostrar 'resistencias' psíquicas o sistémicas). Entendemos que hay un prerrequisito en los tratamientos psicosociales, que son caros y valiosos: atraer y vincular al paciente y a su familia mientras se empieza a aplicar un programa terapéutico integral con objetivos expresos, resultados provisionales tempranos que motiven a seguir y metas verificables que garanticen la retención hasta el final. Esta es una responsabilidad que atañe a las varias profesiones que se involucran en el tratamiento de las personas con esquizofrenia; si se asumiera con honradez obligaría a medir la eficacia (y los riesgos, y los costes) de todas las terapias psicológicas, familiares, ocupacionales y sociales, más allá del fácil anatema contra el psicofármaco, que a fin de cuentas es el único tratamiento a la vista de todo el mundo recetado por un profesional que se expone públicamente. Sobraría decir que para lograr la adherencia al tratamiento farmacológico se requiere competencia psico-social y calidad humana, pues quizás podamos desentendernos del fracaso de la molécula, pero no podemos eludir nuestra responsabilidad en la alianza terapéutica que transforma al fármaco en un objeto *suficientemente bueno* para el paciente.

### Factor violencia

La violencia ensombrece el pronóstico y complica el manejo de cualquier trastorno mental, no sólo porque pueda expresar la severidad de los síntomas sino porque impide aplicar las mejores formas de terapia y suscita en el entorno social del paciente una desconfianza de difícil arreglo, entorpeciendo su reincorporación a la comunidad. Las conductas violentas se han asociado habitualmente con la ERT: ¿podemos preverlas a partir de los síntomas de la esquizofrenia? La respuesta no está clara. La disforia secundaria al uso de neurolépticos podría estar detrás de algunos casos de agresividad, pero solamente es una hipótesis<sup>110</sup>. La *violencia* es un acto social más complejo y dependiente de *juicios de valor* subjetivos que el simple estado de *agresividad*, y no se ha logrado probar con rigor una causalidad lineal que relacione ambas con los síntomas de la esquizofrenia. Los estudios no se ponen de acuerdo al vincular la cantidad de síntomas esquizofrénicos, el tratamiento farmacológico y la *psicopatía*<sup>111, 112</sup>. Sin embargo la agresividad y los rasgos psicopáticos de personalidad se asocian con escaso *insight*, abuso de sustancias e incumplimiento terapéutico, así que la violencia puede predecir la 'resistencia'<sup>113, 114</sup>.

### Factor familia

La familia no solamente importa durante la crianza del bebé, del niño y del adolescente. Estas son las etapas del desarrollo destacadas por las doctrinas psicoanalíticas, por los modelos psicoevolutivos y por la Teoría del Apego. La familia es un grupo humano sin parangón porque funciona mediante vínculos afectivos intensos, duraderos y a la vez dinámicos que tienen una raíz tanto biológica como psico-social y cultural. Así se entienden las 'lealtades invisibles', los estilos de allegamiento y los legados simbólicos que tan poderosamente articulan la ilusión de estructura relacional que de niños adquirimos y que durante el resto de nuestras vidas re-escenificamos y traspasamos a nuestros descendientes. El individuo ocupa una posición en la estructura familiar presente y en la narración histórica de su linaje; sigue perteneciendo a su familia, más o menos idealizada, incluso después de fugarse, emigrar, ser repudiado o adoptado. Y después de morir.

La 'ilusión de estructura' opera con reglas implícitas que son transmitidas de generación en generación por procesos de apego, aprendizaje y socialización. Las dinámicas familiares no son simples procesos mentales producto de la interiorización subjetiva de discursos, relaciones diádicas y conflictos del pasado, sino que siguen operando en el presente en la familia de origen y en las relaciones interpersonales con las que el individuo va topándose en el decurso de su vida: parejas, hijos, amigos, compañeros de trabajo, etcétera. *El niño*, entendido como un ideal de los padres y los abuelos más que

como un individuo exento desde que nace, se articula en esa estructura *mítica* ya antes de ser arrojado al mundo: así es como la familia desempeña la función mediadora indispensable entre los procesos de individuación psicológica, los procesos sociales y la Cultura<sup>115-117</sup>.

El papel de la familia como factor patogénico exclusivo de la esquizofrenia carece de pruebas (igual que las demás hipótesis causales, psicológicas o biológicas, todo sea dicho). Las terapias familiares hoy día se sitúan al margen del debate etiológico, pues están más interesadas en los factores que perpetúan y agravan el daño ya instaurado por circuitos causales autocorrectivos que, de forma paradójica, convierten los intentos de ayudar en agravantes del trastorno. La terapia familiar desvela algunas causas de la 'resistencia' y formula hipótesis para diseñar estrategias terapéuticas individualizadas. Cuando se modifican las dinámicas recursivas de comunicación en la familia mejora el desempeño psicosocial del paciente y se reduce el riesgo de recaída<sup>118</sup>. La terapia familiar sistémica nació al margen (y a menudo en contra) del Psicoanálisis y de la Psiquiatría que dominaron durante las décadas de 1950 y 1960, pero actualmente se ha integrado con otras doctrinas y es un tratamiento muy usado<sup>119, 122</sup>. Crece el interés por investigar con rigor su eficacia y sus mecanismos pero escasean los estudios controlados<sup>120</sup>. Hay intentos de cuantificar factores patogénicos, pronósticos y terapéuticos, y se clama por volver al uso de la nosografía psiquiátrica del DSM-IV para comparar y replicar estudios<sup>121, 122</sup>.

El equipo de George Brown encontró a partir de 1959 una vía intermedia entre la perspectiva familiar (no sistémica) y la metodología de la investigación biomédica actual: al margen de consideraciones sobre la etiología del trastorno o el mecanismo del cambio por la terapia, observaron la evolución de la enfermedad ya instaurada en busca de factores pronósticos de recaída que involucrasen al ambiente familiar. Mediante una entrevista estructurada se podía medir una dimensión familiar, la *Emoción Expresada*, que se correlacionaba de manera fiable con la tasa de recaídas, la duración de los episodios, el número de hospitalizaciones, el ajuste psicosocial, la severidad de la sintomatología, etcétera. Era una medida con valor pronóstico que ayudaba a evaluar el progreso del tratamiento. Sin embargo no era específica de la esquizofrenia, pues se obtenían puntuaciones altas en otras enfermedades crónicas. Este modelo no ha dado tratamientos altamente efectivos y está perdiendo popularidad<sup>123, 124</sup>.

La familia juega un papel importante en el proceso de *cronificación*, en las recaídas y en la 'resistencia' al tratamiento, pero siempre guarda potencialidades positivas: contiene elementos de *resiliencia* por descubrir que ahorrarán mucho trabajo a quien sea capaz de colaborar con ella. Bien orquestada puede ser la herramienta que resuelve una ERT.

## Factor social

Comprende los factores demográficos, económicos, culturales y de logro social y laboral detectados por estudios epidemiológicos de seguimiento de los pacientes después de un primer episodio de esquizofrenia, así como los conflictos específicos que cada paciente experimenta en su relación con el entorno. Hay una extensa literatura al respecto, sin embargo los hallazgos son inconsistentes y su valor pronóstico es poco claro. Muchos estudios indican que el sexo femenino augura mejor adaptación social y sintomatología más benigna (más afectiva); no obstante el concepto 'sexo' es confuso porque aglutina diversas variables biológicas, psicológicas y sociales<sup>125, 126</sup>. El nivel de ajuste social previo al primer episodio (cantidad y calidad de las relaciones sociales y de los trabajos, y el número de años de escolarización) tiene valor predictivo a largo plazo y tiene correlación con los síntomas cognitivos y negativos. Aunque no está claro si se trata de marcadores de estado o de rasgo, las intervenciones psicosociales y la psicoeducación individual, grupal y familiar son imprescindibles para evitar el estancamiento de una esquizofrenia<sup>10, 12, 127</sup>.

## DISCUSIÓN

Al principio Kane propuso un modelo de ERT que enfatizaba el tratamiento farmacológico de los síntomas, sobre todo los *síntomas positivos*<sup>128</sup>. Pero la idea de fármaco-resistencia, al igual que las ideas de *remisión* y *recuperación*, se aplicaba en una enfermedad que por definición produce algún *defecto* irreversible en varios dominios del funcionamiento de la persona en el entorno. Hoy sabemos que este *defecto* se correlaciona en grado y en forma imprecisos con los hallazgos neurobiológicos, pero seguimos ignorando sus vías de causalidad y su repercusión diferencial en los distintos *niveles de intelección* por los que abordamos el problema. Así seguiría pasando aunque sólo atendiéramos a los *síntomas positivos*, los cuales componen un *constructo* que no es tan asequible a la observación como aparenta (por ejemplo, podríamos aumentar la sensibilidad de los instrumentos de exploración en busca de 'automatismos', 'síntomas básicos próximos al substrato' y 'síntomas atenuados'; o reubicarlos con los *síntomas negativos*).

El cambio de los síntomas es gradual, no categórico: lo categórico es la enfermedad y el síndrome total que la acompaña, que infiltrando la personalidad y la neuro-cognición mantiene una 'vulnerabilidad' definitiva que hace al sujeto proclive a una singular forma psicótica (esquizofreniforme) de afrontar la angustia que nos suscitan los retos comunes de la existencia. Además los síntomas son unas *variables* que dependen del tiempo y de factores personales y ambientales múltiples que están destinados a mudar. Tales ocasiones de cambio pueden pasar inadvertidas si nosotros escrutamos al

paciente condicionados por unas expectativas que se limitan al reajuste de la farmacoterapia. Sin afán de menoscabar el mérito de la 'operativización' de Kane (los síntomas desaparecen o no desaparecen), pensamos que las desventajas de su *reduccionismo metodológico* son evidentes.

Pensamos que el concepto de ERT debería ser amplio, sin ceñirse al criterio único de la remisión clínica de los síntomas positivos, negativos, generales u otros. Pero observamos que la intención 'holista' tampoco nos dio modelos de tratamiento más rigurosos ni más efectivos. Las personas con esquizofrenia son muy heterogéneas en lo que respecta al grado de afectación de los diferentes *dominios de funcionamiento* que hemos vinculado a las ideas de *recuperación* y *resistencia*. Se nos ocurre que varios *dominios de funcionamiento* pertenecen a *niveles de intelección* diferentes en los que se puede introducir el cambio de manera independiente con terapias específicas para cada nivel; esto es decir que un fármaco y una terapia psicológica no operan indistintamente en el seno de una amalgama de *multifactorialidad bio-psico-social* de nivel único y de límites borrosos, por más que ante nuestros ojos parezcan 'naturalmente' complementarios, y hasta sinérgicos<sup>129</sup>. Si el cambio en uno de los niveles suscita cambios en otros niveles, tal correlación refleja un cambio cualitativo de *causalidad compleja*, circular, autocorrectiva, reverberante, sistémica: no es la *causalidad lineal* (dignificada con la coartada de la *multifactorialidad*) a la que nos tiene acostumbrados la investigación empírica de corte *positivista* que hoy domina por igual las ciencias biomédicas y las ciencias psico-sociales.

Al postular criterios de 'resistencia' conviene distinguir la práctica clínica real de la investigación. Por ejemplo, los trastornos por uso de sustancias no deberían ser criterio de exclusión en las investigaciones de la ERT (con definición amplia) si aceptamos que más del 50% de las personas con esquizofrenia pueden estar tomando esas sustancias.

No hemos encontrado trabajos sobre la ERT que se atrevan a diferenciar las variadas fenomenologías de los *síntomas positivos*. Los instrumentos habituales (PANSS, BPRS...) eluden la cuestión y apenas jerarquizan la semiología: meten en el mismo saco los síntomas de mayor connotación biológica y de mejor respuesta a los fármacos (fenómenos cercanos al 'automatismo mental' de Clérambault y al 'síntoma básico próximo al substrato' de Huber), junto con *síntomas positivos secundarios* que pueden ser: 1) hábitos, alteraciones motrices y estereotipias (también verbales) debidos a un fondo de acusada *sinomatología negativa o cognitiva*; 2) maneras de verbalizar emociones, *cenestopatías*, pensamientos *obsesivoides* y malestares de difícil traducción, filtrados por la *fraseología* de esos *síntomas positivos* que tanto parecen cautivar la atención de los psiquiatras; 3) delirio *catatímico*; 4) reacciones psicológicas y situacionales *comprensibles*; 5) simulaciones. Privados de los matices que antaño fomentaba la Psicopatología Descriptiva de tradición europea, hoy aglu-

tinamos tal heterogeneidad en unos *constructos* semiológicos de apariencia circunscrita, unívoca y *objetivable*; así se podría explicar la disparidad de resultados y el endeble crédito de los modernos ensayos clínicos de tratamientos. Tampoco hemos encontrado pruebas seguras de la sinergia entre los tratamientos farmacológicos y los psico-sociales simultáneos.

¿Es la ERT una variación de grado, de mayor severidad, o es una variante cualitativa que requiere tratamientos diferentes? La respuesta dependerá de la amplitud con que prefiguremos nuestra idea de 'resistencia'. Hay consenso en que la definición de *remisión* debe ser amplia<sup>129, 2</sup>, lo que nos obliga a replantear el concepto original de ERT, que fue creado con intención práctica en la década de los 1980 y luego hubo de adaptarse a metas más ambiciosas. Hoy la idea de ERT se ha desdibujado y no genera investigaciones audaces, aparte los intentos de ratificar politerapias farmacológicas<sup>130</sup>.

Nosotros proponemos conservar el concepto original sin desaprovechar las ampliaciones, pero sin caer en la falacia *holística*. Algunas 'resistencias' en la esquizofrenia son achacables a la 'resistencia' de las instituciones y de los profesionales que la tratan. A menudo nos amparamos en palabras del tipo: 'global', 'integral', 'total', 'multidisciplinar', 'multimodal', 'biopsicosocial', 'combinado' y 'coordinado' para esquivar el debate abierto entre profesionales adheridos a doctrinas antagónicas, para eludir realidades tozudas, para crear pseudo-problemas en los que aplicar nuestra doctrina particular, para evitar la medición *válida* y *estandarizada* de la *efectividad* de nuestras terapias, y para disolver el sentido de la responsabilidad individual en un *equipo terapéutico*.

Las antiguas taxonomías de la esquizofrenia no han demostrado una clara utilidad. Tal vez una taxonomía de los factores, las formas y los niveles de 'resistencia' podría tener una función práctica demostrable empíricamente (con independencia de su 'verdad') y asignaría funciones específicas y responsabilidades personales a todos los profesionales que rondan a una persona con ERT. El primer paso consistiría en clasificar los hechos asociados a la 'resistencia', con el fin de definir en términos operativos varios *niveles de intelección* del problema. A continuación habría que investigar en qué medida los hechos de cada nivel o factor predicen resultados parciales con *acciones terapéuticas metodológicamente reduccionistas, limitadas a esos hechos*. Se mantiene, pero se diferencia, cada uno de los niveles en que operan los hechos del fracaso terapéutico. No se renuncia a uno de los fundamentos del problema: la resistencia de los *síntomas positivos* a los tratamientos farmacológicos. Se antepone el pragmatismo de los resultados terapéuticos sobre la coherencia teórica y el pensamiento etiopatogénico. Habría al menos cinco factores o *niveles de resistencia*: clínico-sintomático, biológico (farmacocinético, farmacogenético, de salud general, por consumo de tóxicos), psicológico individual (personalidad, violencia, adherencia), familiar y social. Los pacientes pueden simultanear medidas elevadas en varios hechos

de distintos niveles, pero se prioriza un solo hecho que abre una vía de acceso a un problema que previamente parecía estancado, inaccesible o inexistente.

La idea rectora es la *parsimonia*, a saber: que se utilice el menor número de actos terapéuticos (a ser posible uno solo) y que cada acto suceda antes de cualquier otro, a fin de verificar limpiamente su efectividad, dar al paciente y a su familia la oportunidad de abrir nuevas rutas con su propio talento y obligarnos a nosotros mismos a diseñar intervenciones 'sistémicamente perfectas', es decir basadas en una visión compleja del problema que detecte 'hechos nodales' donde aplicar la acción mínima y más precisa, personalizada (una para cada persona y cada momento), fácil de ejecutar, inmediata, tangible y observable por todos (no valen las interpretaciones expertas sobre lo intrapsíquico ni 'lo que en el fondo sucede'). Ese cambio mínimo, por certero, debe desestabilizar al paciente y a su circunstancia, activar reacciones en cadena y desvelar más hechos que abran otras vías de intervención en niveles que permanecían dormidos.

Un ejemplo: tenemos un paciente con ERT, obesidad mórbida (nivel biológico) y aislamiento social severo (nivel social). Nuestras metas son: que acepte practicar algo de ejercicio y que se relacione más con la gente. Alguien le pautará ejercicio físico y medirá la variación del peso; luego otro convocará al paciente a una reunión semanal de personas con esquizofrenia y medirá periódicamente la variación del tamaño de su red social. También podemos diseñar una tarea que opere en estos dos niveles a la vez; pero cuidado: sólo si la tarea cumple las dos metas sin mezclarlas; por ejemplo, podríamos convencer al paciente obeso para que se responsabilizase de sacar a pasear un perro (ejercicio físico), luego mediríamos los cambios de su red social (encuentro con gente que también pasea un perro); no podemos diluir esas dos tareas dentro de una terapia grupal de largo plazo orientada a la búsqueda de *insight* que al mismo tiempo fomente el ejercicio, la dieta sana, el apego al animal y las relaciones interpersonales. El progreso en los dos niveles trabajados desencadena fluctuaciones emocionales (por las nuevas relaciones humanas) y crisis de identidad (dejar de estar muy gordo, asumir un rol adulto, etc), por donde emanan síntomas latentes que dan acceso a otros niveles: entonces tal vez usemos un antidepresivo, o psicoterapia introspectiva. O probemos antipsicóticos que antaño fracasaron, pues el emocionado cuerpo-mente de nuestro paciente ya no es el que era.

Habrà que desarrollar escalas que puntúen la severidad de la 'resistencia' en cada nivel, refiriendo su *validez* a hechos comparables dentro de ese nivel. Con esa información podremos diseñar ensayos clínicos de tratamientos soslayando los marcadores de 'resistencia' populares e inútiles que antaño invocábamos tras fracasar: 'no-adherencia', 'beneficio secundario', 'nula conciencia de enfermedad', 'falta de motivación', 'problema social', 'resistencia a los fármacos', 'no colabora', 'familia disfuncional' y 'escasa capacidad de *insight*'.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición, texto revisado. Barcelona: Editorial Masson; 2002.
2. Andreasen NC, Carpenter WT Jr., Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005 Mar;162(3):441-9.
3. Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA, Goethe J, Carver L, Hipshman L. Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophr Bull* 1996;22(1):15-25.
4. Juarez-Reyes MG, Shumway M, Battle C, Bacchetti P, Hansen MS, Hargreaves WA. Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatr Serv* 1995;46(8):801-6.
5. Elkis H, Meltzer HY. Refractory schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr* 2007 Oct;29 Suppl 2:S41-7.
6. Jaspers K. Psicopatología General. México, Fondo de Cultura Económica, 1996.
7. Meyer H, Taiminen T, Vuori T, Äijälä A, Helenius H. Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Related to Psychosis and Acute Involuntary Hospitalization in Schizophrenic and Delusional Patients. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1999;187(6):343-52.
8. Angst J. European Long-Term Followup Studies of Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988;14(4):501-13.
9. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005 Oct;162(10):1785-804.
10. Penn DL, Waldheter EJ, Perkins DO, Mueser KT, Lieberman JA. Psychosocial treatment for first-episode psychosis: a research update. *Am J Psychiatry* 2005 Dec;162(12):2220-32.
11. Schultz SK, Andreasen NC. Schizophrenia. *Lancet* 1999 Apr 24;353(9162):1425-30.
12. Bustillo JR, Lauriello J, Horan WP, Keith SJ. The Psychosocial Treatment of Schizophrenia: An Update. *Am J Psychiatry* 2001;158:163-75.
13. Turkington D, Kingdon D, Weiden PJ. Cognitive behavior therapy for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006 Mar;163(3):365-73.
14. Peuskens J, Demily C, Thibaut F. Treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Clin Ther.* 2005;27 Suppl A:S25-37.
15. Symptoms versus neurocognitive skills as correlates of everyday functioning in severe mental illness. *Expert Rev Neurother* 2006;6(1):47-56.
16. Csernansky JG, Kaplan J, Hollister LE. Problems in classification of schizophrenics as neuroleptic responders and nonresponders. *J Nerv Ment Dis* 1985;173(6):325-31.
17. Emsley R, Chiliza B, Schoeman R. Predictors of long-term outcome in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21(2):173-7.
18. Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir JM, et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996;57 Suppl 9:5-9.
19. Lieberman JA. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68(2):e04.
20. Taylor DM, Duncan-McConnell D. Refractory schizophrenia and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2000;14(4):409-18.

21. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(9):789-96.
22. Kane JM. Management strategies for the treatment of schizophrenia 2. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 12:13-7.
23. Pantelis C, Lambert TJ. Managing patients with "treatment-resistant" schizophrenia. *Med J Aust* 2003;178 Suppl:S62-S66.
24. Wilson WH. Reassessment of state hospital patients diagnosed with schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989;1(4):394-7.
25. Mitelman SA, Buchsbaum MS. Very poor outcome schizophrenia: clinical and neuroimaging aspects. *Int Rev Psychiatry* 2007;19(4):345-57.
26. Peuskens J. The evolving definition of treatment resistance. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 12:4-8.
27. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier MF, Douki S, Olié JP, et al. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2006;29(1):28-33.
28. Havaki-Kontaxaki BJ, Ferentinos PP, Kontaxakis VP, Paplos KG, Soldatos CR. Concurrent administration of clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2006;29(1):52-6.
29. Remington G, Saha A, Chong SA, Shammi C. Augmenting strategies in clozapine-resistant schizophrenia. *CNS Drugs* 2005;19(10):843-72.
30. Williams L, Newton G, Roberts K, Finlayson S, Brabbins C. Clozapine-resistant schizophrenia: a positive approach. *Br J Psychiatry* 200;181:184-7.
31. Cervera Enguix S, Seva Fernández A. Pharmacological treatment resistant schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34(1):48-54.
32. Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophr Bull* 1992;18(3):515-42.
33. Keefe RS, Lobel DS, Mohs RC, Silverman JM, Harvey PD, Davidson M, et al. Diagnostic issues in chronic schizophrenia: kraepelinian schizophrenia, undifferentiated schizophrenia, and state-independent negative symptoms. *Schizophr Res* 1991;4(2):71-9.
34. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16(4):551.
35. Brenner HD, Merlo MCG. Definition of therapy resistant schizophrenia, and its assessment. *Eur Psychiatr* 1995;10:11-8.
36. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
37. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):1751-62.
38. URL: [www.ipap.org/schiz](http://www.ipap.org/schiz)
39. European Agency for the evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Products Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia. London; 1998. Report No.: paper CPMP/EWP/559/95.
40. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2007 Sep;30(3):511-33.
41. Pantelis C, Lambert TJ. Managing patients with "treatment-resistant" schizophrenia. *Med J Aust* 2003 May 5;178 Suppl:S62-S66.
42. Reis de SA Jr, Elkis H. Comments on "Weight gain management in patients with schizophrenia during treatment with olanzapine in association with nizatidine". *Rev Bras Psiquiatr* 2007 Mar;29(1):90.
43. Cervera Enguix S, Seva Fernández S. Esquizofrenia resistente al tratamiento farmacológico. *Act Esp Psiquiatr* 2006;34(1):48-54.
44. Kraepelin, E. *Psychiatry: A Textbook for Students and Physicians*. 2 volumes. Edited by Jacques Quen. Translated by Helga Metoui and Sabine Ayed. Canton, Massachusetts: Science History Publications, 1990 [translation of the 1899 sixth edition].
45. McEvoy JP. Functional outcomes in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69 Suppl 3:20-4.
46. Remington G, Kapur S. Remission: what's in a name? *Am J Psychiatry* 2005;62(12):2393-4.
47. Bleuler M. *The Schizophrenic Disorders: Long-Term Patient and Family Studies*. Yale University Press, 1978, London.
48. Modestin J, Huber A, Satirli E, Malti T, Hell D. Long-term course of schizophrenic illness: Bleuler's study reconsidered. *Am J Psychiatry* 2003;160(12):2202-8.
49. Mason P, Harrison G, Glazebrook C, Medley I, Dalkin T, Croudace T. Characteristics of outcome in schizophrenia at 13 years. *Br J Psychiatry* 1995;167(5):596-603.
50. Mason P, Harrison G, Glazebrook C, Medley I, Croudace T. The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISOs) coordinated by the World Health Organization. *Br J Psychiatry* 1996;69(5):580-6.
51. Lauronen E, Koskinen J, Veijola J, Miettunen J, Jones PB, Fenton W S, et al. Recovery from schizophrenic psychoses within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *The Journal of clinical psychiatry* 2005;66 (3):375-83.
52. Wiersma D, Wanderling J, Dragomirecka E, Ganey K, Harrison G, An Der Heiden W, et al. Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychol Med* 2000;30(5):1155-67.
53. Torgalsbøen AK, Rund BR. Lessons learned from three studies of recovery from schizophrenia. *International Review of Psychiatry* 2002;14(4):312-7.
54. Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir JM, et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *Clin Psychiatry* 1996;57 Suppl 9:5-9.
55. Lieberman JA, Alvir JM, Koreen A, Geisler S, Chakos M, Sheitman B, et al. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(3 Suppl):13S-21S.
56. Keeney B P. *Aesthetics of Change*. The Guilford Press, Nueva York, 1983. Chapter 3.
57. von Foerster H. Cibernética de la cibernética ('Cybernetics of cybernetic', 1973). Compilación: 'Las Semillas de la Cibernética', GEDISA, Barcelona, 1ª edición, 1991: capítulo 4.
58. Huxley NA, Rendall M, Sederer L. Psychosocial treatments in schizophrenia: a review of the past 20 years. *J Nerv Ment Dis* 2000;188(4):187-201.
59. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. Barcelona: Editorial Masson; 2004. Report No.: Second Edition.
60. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Verguowe Y, Keet IPM, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J,

- Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Reicher-Rössler A, Grobbee DE, for the EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
61. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158(3):360-9.
  62. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(7):1081-90.
  63. Pani L, Pira L, Marchese G. Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D2-receptor occupancy. *Eur Psychiatry* 2007;22(5):267-75.
  64. Nnadi CU, Malhotra AK. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9(4):313-8.
  65. Malhotra AK, Murphy GM, Jr., Kennedy JL. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry* 2004;161(5):780-96.
  66. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100(1):4-22.
  67. Chetty M, Murray M. CYP-mediated clozapine interactions: how predictable are they? *Curr Drug Metab* 2007;8(4):307-13.
  68. Taylor D. Pharmacokinetic interactions involving clozapine. *Br J Psychiatry* 1997;171:109-12.
  69. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs* 2001;15(6):469-94.
  70. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm* 2007 Sep 15;64(18):1917-21.
  71. Brady KT, Sinha R. Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiatry* 2005 Aug;162(8):1483-93.
  72. Ziedonis DM, George TP. Schizophrenia and nicotine use: report of a pilot smoking cessation program and review of neurobiological and clinical issues. *Schizophr Bull* 1997;23(2):247-54.
  73. Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder-Reviewing the evidence and clinical recommendations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(6):1375-85.
  74. Brady KT, Sinha R. Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiatry* 2005;162(8):1483-93.
  75. Shaner A, Khalsa ME, Roberts L, Wilkins J, Anglin D, Hsieh SC. Unrecognized cocaine use among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150(5):758-62.
  76. Turner WM, Tsuang MT. Impact of substance abuse on the course and outcome of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16(1):87-95.
  77. Batel P. Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2000 Mar;15(2):115-22.
  78. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63(10):892-909.
  79. Di Forti M, Morrison PD, Butt A, Murray RM. Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(3):228-34.
  80. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull* 2008;34(6):1111-21.
  81. Rathbone J, Variend H, Mehta H. Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD004837.
  82. Dose M, Tempel HD. Abuse potential of anticholinergics. *Pharmacopsychiatry* 2000;33 Suppl 1:43-6.
  83. Hughes JR, McHugh P, Holtzman S. Caffeine and schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1998;49(11):1415-7.
  84. Gurpegui M, Aguilar MC, Martínez-Ortega JM, Jurado D, Diaz FJ, Quintana HM, et al. Fewer but heavier caffeine consumers in schizophrenia: a case-control study. *Schizophr Res* 2006;86(1-3):276-83.
  85. Dratcu L, Grandison A, McKay G, Bamidele A, Vasudevan V. Clozapine-resistant psychosis, smoking, and caffeine: managing the neglected effects of substances that our patients consume every day. *Am J Ther* 2007;14(3):314-8.
  86. Potvin S, Stip E, Roy JY. Clozapine, quetiapine and olanzapine among addicted schizophrenic patients: towards testable hypotheses. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(3):121-32.
  87. Goldman LS. Medical illness in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 21:10-5.
  88. Mitchell AJ, Malone D. Physical health and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19(4):432-7.
  89. Damasio AR. *Descartes's Error: Emotion, Reason and the Human Brain*. A Grassell/Putman Book, New York, 1994. Chapter 6.
  90. Peet M. Diet, diabetes and schizophrenia: review and hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl*. 2004;47:S102-5.
  91. Doherty WJ, Harkaway JE. Obesity and Family Systems: a Family FIRO approach to assessment and treatment planning. *Journal of Marital and Family Therapy* 1990;16(3):287-98.
  92. Onnis L. *Corpo e contesto - Terapia familiare dei disturbi psicosomatici*. 1985, La Nuova Italia Scientifica, Roma.
  93. Cournos F, McKinnon K, Sullivan G. Schizophrenia and comorbid human immunodeficiency virus or hepatitis C virus. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 6:27-33.
  94. Repetto MJ, Petitto JM. Psychopharmacology in HIV-infected patients. *Psychosom Med* 2008;70(5):585-92.
  95. Sewell DD. Schizophrenia and HIV. *Schizophr Bull* 1996;22(3):465-73.
  96. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(12):975-90.
  97. Cancrini L. *Océano Borderline - Viajes por una patología inexplorada*. Paidós, 2007 (1ª edición en italiano, 2006). Capítulo 1.
  98. Polatin P. Diagnosis of schizophrenia: pseudoneurotic and other types. *Int Psychiatry Clin* 1964;1:735-51.
  99. Ellison Z, van Os J, Murray R. Special feature: childhood personality characteristics of schizophrenia: manifestations of, or risk factors for, the disorder? *J Personal Disord* 1998;12(3):247-61.
  100. Emsley R, Chiliza B, Schoeman R. Predictors of long-term outcome in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21(2):173-7.
  101. Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescouffair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30(3):437-52.
  102. Dolder CR, Lacro JP, Leckband S, Jeste DV. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(4):389-99.
  103. Stone WS, Faraone SV, Seidman LJ, Olson EA, Tsuang MT; Consortium on the Genetics on Schizophrenia. Searching for the liability to schizophrenia: concepts and methods underlying genetic high-risk studies of adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(3):403-17.

104. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63(10):892-909.
105. Weiden PJ. Understanding and addressing adherence issues in schizophrenia: from theory to practice. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 14:14-9.
106. Carpenter WT Jr, Strauss JS. The prediction of outcome in schizophrenia. IV: Eleven-year follow-up of the Washington IPSS cohort. *J Nerv Ment Dis* 1991;179(9):517-25.
107. Emsley R, Chiliza B, Schoeman R. Predictors of long-term outcome in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21(2):173-7.
108. Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescouffair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia 1. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30(3):437-52.
109. Dolder CR, Lacro JP, Leckband S, Jeste DV. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature 5. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(4):389-99.
110. Cheung P, Schweitzer I, Crowley KC, Yastrubetskaya O, Tuckwell V. Aggressive behaviour and extrapyramidal side effects of neuroleptics in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(4):237-40.
111. Lincoln TM, Hodgins S. Is lack of insight associated with physically aggressive behavior among people with schizophrenia living in the community? *J Nerv Ment Dis* 2008;196(1):62-6.
112. Cheung P, Schweitzer I, Crowley K, Tuckwell V. Aggressive behaviour in schizophrenia: role of state versus trait factors. *Psychiatry Res* 1997;72(1):41-50.
113. Dolan M, Davies G. Psychopathy and institutional outcome in patients with schizophrenia in forensic settings in the UK. *Schizophr Res* 2006;81(2-3):277-81.
114. Abushua'leh K, Abu-Akel A. Association of psychopathic traits and symptomatology with violence in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2006;143(2-3):205-11.
115. Boszormenyi-Nagy I, Spark GM. *Invisible Loyalties: Reciprocity in Intergenerational Family Therapy*. 1973, Harper and Row Pub.
116. Bowen M. The Use of Family Theory in Clinical Practice. *Comprehensive Psychiatry*, 7,1966:345-74. (Italian compilation: 'Dalla famiglia all'individuo. La differenziazione del sé nel sistema familiare'. Astrolabio-Ubaldini Editore, Roma, 1979).
117. Bowen M. Towards the Differentiation of Self in One's Family of Origin. *Georgetown Family Symposia*, vol.I, 1971-1972. (Italian compilation: 'Dalla famiglia all'individuo. La differenziazione del sé nel sistema familiare'. Astrolabio-Ubaldini Editore, Roma, 1979).
118. Alanen YO. An attempt to integrate the individual-psychological and interactional concepts of the origins of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1994 Apr;(23):56-61.
119. Cirillo S, Selvini M, Sorrentino AM. *La Terapia Familiar en los Servicios Psiquiátricos*. Paidós, 2004 (edición italiana, 2002).
120. Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Dec 8;(12):CD000088.
121. Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD000088. DOI: 10.1002/14651858.CD000088.pub2.
122. Selvini M. El futuro de la psicoterapia: aprender de los errores. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2002;XXII (82):9-23.
123. Abaoub A, Vidon G. Update on "expressed emotions". *Encephale* 2000;26(3):81-6.
124. Kavanagh DJ. Recent developments in expressed emotion and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;160:601-20.
125. Siegel SJ, Irani F, Brensinger C, Kohler CG, Bilker WB, Ragland JD, et al. Prognostic Variables at Intake and Long-Term Level of Function in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:433-41.
126. Häfner H. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 Suppl 2:17-54.
127. Bauml J, Frobose T, Kraemer S, Rentrop M, Pitschel-Walz G. Psychoeducation: a basic psychotherapeutic intervention for patients with schizophrenia and their families. *Schizophr Bull* 2006;32 Suppl 1:S1-S9.
128. Kane JM. Treatment-resistant schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1996;57 Suppl 9:35-40.
129. Lieberman JA, Drake RE, ederer LI, Belger A, erkins D, Stroup S, et al. Science and recovery in schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2008;59(5):487-96.
130. Quintero J, Barbudo E, Molina JD, Mur C, Ceverino A, Garcia Resa, et al. The effectiveness of the combination therapy of amisulpride and quetiapine for managing treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic study. *J. Clin Psychopharmacol* 2011 Apr;31(2):240-2.