

Alexandre González-Rodríguez^{1*}
 Rosa Catalán²
 Rafael Penadés²
 Victoria Ruiz³
 Mercè Torra⁴
 Miquel Bernardo²

Respuesta antipsicótica en trastorno delirante y esquizofrenia: estudio prospectivo de cohortes

¹Barcelona Clinic Schizophrenia Unit (BCSU). Neuroscience Institute. Hospital Clinic of Barcelona. Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology. University of Barcelona. Barcelona, Spain

²Barcelona Clinic Schizophrenia Unit (BCSU). Neuroscience Institute. Hospital Clinic of Barcelona. University of Barcelona. CIBERSAM, IDIBAPS. Barcelona, Spain

³Neuroscience Institute. Hospital Clinic of Barcelona. Barcelona, Spain

⁴Biochemistry and Molecular Genetics Department. Hospital Clinic of Barcelona. University of Barcelona. Barcelona, Spain

Introducción. La evidencia científica centrada en la respuesta terapéutica en pacientes con trastorno delirante (TD) es escasa, y los hallazgos contradictorios. Nuestro objetivo fue comparar la respuesta antipsicótica a las 12 semanas en pacientes con TD y esquizofrenia, e identificar potenciales dimensiones de respuesta.

Metodología. Se llevó a cabo un estudio prospectivo, observacional, de cohortes de 12 semanas de seguimiento en pacientes con TD y esquizofrenia, apareados por sexo, edad y años de evolución. Se administraron las siguientes escalas: Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS; 5-factores), Funcionamiento Social y Personal (PSP), Impresión Clínica Global (CGI) y Escala Columbia de Severidad Suicida (C-SSRS). La respuesta al tratamiento fue definida como una reducción en puntuación total de PANSS $\geq 30\%$. Se realizaron análisis de Regresión Lineal y Regresión Logística para investigar el valor predictivo de los dominios psicopatológicos sobre la respuesta antipsicótica.

Resultados. Los porcentajes de respuesta en TD y esquizofrenia fueron 61,5% y 69,2% respectivamente. La duración de la psicosis no tratada, la dosis antipsicótica y el diagnóstico no predijeron la respuesta antipsicótica. En la muestra total, la reducción de síntomas positivos se asoció de forma significativa a una mejoría clínica global ($p=0.006$) dando cuenta de hasta un 20% de la varianza del modelo. En la submuestra de pacientes con TD, la mejoría en síntomas cognitivos se asoció a la mejoría en impresión clínica global llegando a explicar un 30% de su varianza ($p=0.030$).

Conclusiones. Tanto los porcentajes de respuesta como las dosis antipsicóticas fueron similares en el TD y en la esquizofrenia. El cambio en síntomas positivos se asoció a mejoría clínica global en la muestra total, y el cambio en síntomas cognitivos se correlacionó con la impresión clínica global exclusivamente en el TD.

Palabras clave: Antipsicóticos, Respuesta antipsicótica, Trastorno delirante, Esquizofrenia, Niveles plasmáticos

Actas Esp Psiquiatr 2016;44(4):125-35

Antipsychotic response in delusional disorder and schizophrenia: a prospective cohort study

Introduction. Scientific evidence focused on the treatment response in delusional disorder (DD) patients is scarce, and the findings are controversial. Our goal was to compare the antipsychotic response at the 12-week follow-up between patients diagnosed with DD and patients diagnosed with schizophrenia and to identify potential response dimensions.

Methods. A prospective, observational, cohort study with 12-week follow-up was conducted with DD and schizophrenia patients matched for sex, age and cumulative years of disease. The following scales were assessed: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; 5-factors), Personal and Social Performance Scale (PSP), Clinical Global Impression Scale (CGI), and Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Treatment response was defined as a $\geq 30\%$ reduction in the total PANSS score. Linear and logistic regression models were used to investigate the potential predictive value of psychopathological variables for the antipsychotic response.

Results. Response percentages in DD and schizophrenia were 61.5% and 69.2%, respectively. The duration of untreated psychosis, antipsychotic dosage, and diagnosis did not predict antipsychotic response. In the whole sample, improvement in positive symptoms was significantly associated with the clinical global improvement ($p=0.006$),

*Alexandre González-Rodríguez has received the First Juan José López-Ibor Research Grant for Young Researchers that have founded the development of this study.

Correspondencia:
 Alexandre González-Rodríguez
 Barcelona Clinic Schizophrenia Unit (BCSU)
 Neuroscience Institute
 Hospital Clinic, University of Barcelona
 170 Villarroel Street
 08036 Barcelona, Spain
 Tel.: +34 93 227 54 00
 Correo electrónico: ALGONZAL@clinic.ub.es

explaining almost 20% of the variance in the model. Within the DD group, improvement in cognitive symptoms explained 30% of the variance in clinical global improvement.

Conclusions. Both response percentages and required antipsychotic doses were similar between DD and schizophrenia. Changes in positive symptoms were associated with clinical global improvement in the entire sample, and improvement in cognitive symptoms was correlated with global improvement exclusively in DD.

Keywords: Antipsychotics, Antipsychotic response, Delusional disorder, Schizophrenia, Plasma levels

INTRODUCCIÓN

Durante décadas el trastorno delirante (TD) ha sido considerado un trastorno de difícil tratamiento, mostrando altas tasas de resistencia al mismo. Precisamente, la falta de adherencia al tratamiento farmacológico se considera una característica nuclear del trastorno.^{1,2}

La evidencia científica centrada en la respuesta terapéutica en pacientes con TD es escasa, y los hallazgos mostrados son contradictorios. Munro y Mok³ fueron los primeros autores que revisaron la literatura disponible de 1961 a 1994. Los autores analizaron 209 casos de TD que reportaban con detalle resultados relacionados con aspectos del tratamiento, y concluyeron que el TD es una enfermedad con aceptable buen pronóstico cuando es tratada adecuadamente. Posteriormente, Manschreck y Khan² revisaron la evidencia disponible en respuesta terapéutica desde 1994 a 2004, e identificaron 134 nuevos casos. Los autores destacaron que los trastornos depresivos fueron el trastorno psiquiátrico comórbido más frecuentemente encontrado, la adherencia a la medicación fue reportada con baja frecuencia, y la respuesta a psicofármacos se producía en al menos un 50% de los casos.

Lepping et al.⁴ realizaron una revisión sistemática centrada en el tratamiento antipsicótico de la parasitosis delirante, seleccionando aquellos casos con parasitosis delirante primaria (TD tipo somático) y excluyendo aquellos casos de parasitosis delirante relacionados con otras causas. Los autores concluyeron que a pesar de la ausencia de ensayos clínicos controlados, los antipsicóticos son fármacos útiles y eficaces en el tratamiento de la parasitosis delirante; sin embargo, los antipsicóticos de segunda generación serían más eficaces en la parasitosis delirante secundaria comparado con los pacientes diagnosticados de parasitosis delirante primaria. La respuesta antipsicótica a risperidona y olanzapina sería cercana al 70% de los casos.^{5,6}

Mews y Quante⁷ llevaron a caso una serie retrospectiva de casos de TD y una revisión de la literatura centrada

en la eficacia y aceptabilidad de los psicofármacos en estos pacientes. En congruencia con las revisiones mencionadas anteriormente, los autores encontraron que el TD tiene un pronóstico moderado y la falta de adherencia a la medicación sería uno de los motivos más frecuentes de pobre respuesta a la medicación. Por este motivo, estudios recientes muestran que los pacientes con TD tratados con antipsicóticos inyectables de larga duración presentan una mayor tasa de asistencia a las visitas ambulatorias y una menor tasa de prescripción de otros psicofármacos, por lo que estos fármacos podrían ser útiles en el tratamiento del TD.⁸

Dada la inconsistencia de los resultados reportados y la complejidad psicopatológica del trastorno, revisiones recientes⁹⁻¹¹ enfatizan que los fármacos antipsicóticos son el tratamiento de primera línea del TD y ante la falta de respuesta antipsicótica se recomienda a los clínicos identificar la existencia de otros trastornos médicos, abuso comórbido de sustancias y la presencia de otros trastornos psiquiátricos concomitantes, a la vez que considerar también el tratamiento con otras terapias para mejorar la eficacia terapéutica.

En un intento de investigar la estructura psicopatológica presente en pacientes con TD, Serretti et al.¹² identificaron cuatro factores o dominios: síntomas depresivos, alucinaciones no predominantes, delirios e irritabilidad. Dichos resultados están en la línea de de Portugal et al.¹³ que identifican cuatro dimensiones psicopatológicas mediante un análisis factorial de la escala PANSS: dimensión paranoide, cognitiva, esquizoide y afectiva; cada una de ellas asociadas a diversas características clínicas. Además, cuando nos centramos en el estudio de las dimensiones psicopatológicas del espectro de la psicosis, un estudio reciente publicado por el mismo equipo^{14,15} reporta que el modelo dimensional sería útil para explicar las diferencias y similitudes entre TD, esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.

En cuanto al tratamiento del TD con alucinaciones no predominantes, un estudio reciente muestra que estos pacientes presentan una mejor respuesta a los tratamientos inyectables de larga duración respecto a los pacientes que no presentan fenómenos alucinatorios congruentes con las alteraciones del contenido del pensamiento.¹⁶

A raíz de estas investigaciones, recientemente, González-Rodríguez et al.¹⁷ proponen un modelo de toma de decisiones centrado en las diferentes dimensiones psicopatológicas que pueden presentarse en el TD. Dicho modelo se basa en los estudios antes mencionados¹²⁻¹⁵ e integra las diferentes dimensiones del trastorno (p.ej. Pura o paranoide, afectiva, cognitiva, conducta agresiva y suicida) y sugiere asociar diferentes terapias al tratamiento antipsicótico en función del predominio en las dimensiones psicopatológicas identificadas.

Cuando nos centramos en estudios comparativos entre pacientes con TD y esquizofrenia¹⁸⁻²⁰, la mayoría de ellos se

centra en el funcionamiento neurocognitivo. Un estudio reciente muestra que los pacientes con TD presentan puntuaciones más bajas en funciones cognitivas respecto a controles sanos^{21,22}, y estos pacientes presentarían también déficits en funcionamiento cognitivo cuando son comparados con pacientes con esquizofrenia.

Otra dimensión clínicamente significativa descrita en pacientes con TD es el dominio afectivo^{23,24}. Estudios recientes reportan una alta frecuencia de trastornos afectivos comórbidos en esta población^{23,24}, y por otro lado, una baja tasa de prescripción de antidepresivos, fármacos que han mostrado una discreta eficacia en este trastorno especialmente en combinación con antipsicóticos.

Por otro lado, otra de las premisas reportadas en la literatura es que los pacientes con TD presentan un mal cumplimiento del tratamiento y una escasa adherencia a las visitas, hecho que contribuiría a la dificultad de dilucidar los porcentajes de respuesta en estos pacientes. Los estudios disponibles hasta el momento han tratado de evaluar la adherencia a la medicación de un modo indirecto: registro médico, cartas y cuestionarios a pacientes²⁵, pero a nuestro conocimiento, no existen estudios que registren niveles plasmáticos de antipsicóticos en TD con la finalidad de monitorizar el cumplimiento de estos pacientes.

A pesar del creciente interés que despierta la eficacia de las estrategias terapéuticas en este trastorno, hasta la fecha no existen estudios disponibles que comparen la respuesta antipsicótica entre pacientes con TD y esquizofrenia a medio plazo, y tampoco disponemos de estudios que comparen el impacto de estos tratamientos en las diferentes dimensiones psicopatológicas en ambos trastornos.

Por ello, nuestro objetivo principal fue comparar la respuesta antipsicótica a las 12 semanas de tratamiento en pacientes con TD y esquizofrenia, e identificar potenciales dimensiones de respuesta. Como objetivos secundarios nos propusimos comparar los porcentajes de respuesta entre ambos trastornos, estudiar el impacto del tratamiento antipsicótico en la funcionalidad de estos pacientes, controlando el cumplimiento del tratamiento mediante niveles plasmáticos de antipsicóticos.

METODOLOGÍA

Participantes y diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, observacional, de cohortes de 12 semanas de seguimiento. Se definieron dos cohortes de pacientes; en primer lugar un grupo de pacientes con trastorno delirante (TD) que iniciaron tratamiento antipsicótico por primera vez o tras discontinuación del tra-

tamiento anterior; y en segundo lugar un grupo de pacientes con esquizofrenia seleccionados consecutivamente en el mismo periodo de tiempo en la Unidad de Esquizofrenia de nuestro centro, que iniciaron tratamiento antipsicótico. Los pacientes con esquizofrenia fueron apareados por sexo, edad y años de evolución del trastorno con los pacientes con TD. Los diagnósticos fueron establecidos de acuerdo a los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición revisada (DSM-IV-TR)²⁶. Los criterios de inclusión en el estudio fueron los siguientes: edad mayor de 18 años, y diagnóstico de TD y esquizofrenia. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron un diagnóstico previo de retraso mental o antecedentes de psicosis orgánica.

El cumplimiento adecuado de la medicación se registró mediante la monitorización de niveles plasmáticos de antipsicóticos a las 4 semanas de seguimiento. Las determinaciones se realizaron en el laboratorio de Farmacología y Toxicología del Servicio de Bioquímica y Genética Molecular de nuestro centro, mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC/DAD).

Se analizaron las concentraciones plasmáticas de los siguientes antipsicóticos: risperidona, paliperidona (9-OH risperidona), olanzapina y desmetilolanzapina, quetiapina, risperidona inyectable de larga duración, palmitato de paliperidona (9-OH risperidona), aripiprazol y dehidroaripiprazol, ziprasidona, clozapina y norclozapina, y haloperidol. La medición de los niveles plasmáticos de antipsicóticos permitió confirmar la adherencia/no adherencia de los pacientes a la medicación antipsicótica, variable de interés en cuanto que permite discutir de forma más fiable los resultados en respuesta antipsicótica.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro centro y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para su participación.

Variables e instrumentos de medida

Se registraron variables sociodemográficas y clínicas en el momento de la inclusión en el estudio. Variables sociodemográficas: edad, sexo, estado civil, nivel educativo y empleo, y datos clínicos: diagnóstico, edad de inicio del trastorno, años de evolución de la enfermedad, duración de la psicosis no tratada (DUP), número de episodios previos, número de ingresos previos, y otras variables clínicas. Las dosis de antipsicóticos que recibieron los pacientes fueron expresadas en equivalentes de olanzapina²⁷. El presente estudio es de diseño observacional, por lo que los pacientes recibieron el tratamiento prescrito por el clínico.

Se administraron los siguientes instrumentos psicométricos a nivel basal y a las 12 semanas de seguimiento: la escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS; *Positive*

and Negative Syndrome Scale)²⁸ para síntomas psicóticos, la escala de Funcionamiento Social y Personal (PSP; *Personal and Social Performance Scale*)^{29,30} para evaluar la funcionalidad, la escala de Impresión Clínica Global (CGI; *Clinical Global Impression Scale*)³¹, y la escala Columbia de Evaluación de Severidad Suicida (C-SSRS; *Columbia Suicide Severity Rating Scale*)³².

La escala PANSS es uno de los instrumentos más utilizados para evaluar la sintomatología psicótica en pacientes con esquizofrenia. Es una escala heteroadministrada formada por 30 ítems que se agrupan en tres factores: síndrome positivo (7 ítems), síndrome negativo (7 ítems) y psicopatología general (16 ítems), y constituye un instrumento útil para la evaluación del cambio de los síntomas psicóticos en estudios centrados en la respuesta antipsicótica. En particular, en este estudio aplicamos el modelo de van der Gaag³³ de los 5 factores de la PANSS con el objetivo de estudiar las cinco dimensiones psicopatológicas en ambas cohortes (i.e. TD, esquizofrenia). Este modelo consta de los siguientes factores: positivo, negativo, excitación, depresión/ansiedad y cognitivo.

La escala PSP es un instrumento válido y fiable de valoración del funcionamiento social y personal en pacientes con esquizofrenia. Está formada por cuatro subdimensiones o dominios: el autocuidado del paciente, actividades sociales habituales incluyendo trabajo y estudio, relaciones personales y sociales, y comportamientos perturbadores y agresivos. En un segundo paso se suman las puntuaciones de los 4 dominios para obtener una puntuación total que oscila entre cero y cien. Una mayor puntuación en la escala PSP indica un mejor funcionamiento global.

La escala CGI para esquizofrenia (CGI-SCH) se utiliza para valorar la gravedad del paciente y el grado de cambio en el curso de la enfermedad relacionado con el tratamiento. Es un instrumento heteroaplicado útil y fiable compuesto por dos partes: I. Escala de gravedad de la enfermedad, y II. Escala de grado de cambio. Ambas partes están formadas por 5 subescalas: escala positiva, negativa, depresiva, cognitiva y global, que incluyen un sistema de respuestas codificado mediante una escala tipo Likert de 7 puntos, siendo 1-normal y 7-grave para la gravedad (I), y 1-muchísimo mejor y 7-muchísimo peor para el grado de cambio (II).

La C-SSRS es un instrumento de evaluación heteroadministrado y diseñado para valorar la ideación suicida, cuantificar la severidad de la ideación suicida y valorar la presencia de conducta suicida. En un primer apartado, se valora la ideación suicida en 5 parámetros: deseo de estar muerto/a, pensamientos activos de suicidio no específicos, ideas activas de suicidio con cualquier método (sin plan) sin intención de actuar, con alguna intención de actuar pero sin plan, y con intención de actuar y con plan. Posteriormente se evalúa la frecuencia de

los pensamientos, su duración, la capacidad de controlarlos, los elementos disuasorios y las razones para las ideas, dando una puntuación global de severidad. A mayor puntuación, mayor severidad de la ideación suicida. Finalmente, se evalúa la presencia de tentativa suicida real, abortada e interrumpida, así como la gravedad de las tentativas reales, a nivel basal y al final del periodo de seguimiento.

Variables resultado

Las variables estudiadas incluyen cambios en las puntuaciones de las escalas y subescalas de PANSS, CGI, PSP e intensidad suicida medida por la escala C-SSRS. Se definió cambio en la escala PANSS como la diferencia entre la puntuación basal y la puntuación a las 12 semanas; el cambio en la escala PSP como la diferencia entre la puntuación a las 12 semanas y la puntuación basal, y el cambio en escala CGI se midió mediante el uso de la escala de cambio. La respuesta al tratamiento fue definida como una reducción en la puntuación de la escala PANSS $\geq 30\%$.³⁴

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 19 (SPSS, Chicago, IL). Se realizó una diferencia de medias entre la puntuación basal y la final en las distintas escalas y subescalas. La comparación entre la media de las diferencias entre ambas cohortes fue realizada mediante el test U de Mann-Whitney, dado que las variables continuas no siguieron criterios de normalidad. En un segundo paso, la comparación de las proporciones de respondedores entre las dos cohortes se realizó mediante el test de Xi cuadrado.

Con el objetivo de investigar la relación entre la mejoría clínica global y las distintas dimensiones psicopatológicas (i.e. positiva, negativa, excitación, depresiva y cognitiva) y controlar los resultados por potenciales variables confusoras, se realizó una Regresión Lineal Múltiple, en la muestra total, y en las submuestras de pacientes con TD y esquizofrenia. En los tres análisis, incluimos la puntuación en CGI global como variable dependiente, y la DUP, equivalentes de olanzapina y la media del cambio en subescalas de la PANSS como covariables/potenciales factores predictores.

Por otro lado, para investigar el efecto de las potenciales variables confusoras y el diagnóstico sobre el porcentaje de respuesta (Respuesta Sí/No), se realizó una Regresión Logística Binaria con el siguiente método: el porcentaje de respuesta fue considerado variable dependiente; DUP y equivalentes de olanzapina fueron covariables continuas, y el diagnóstico (TD vs Esquizofrenia) se introdujo en el modelo como covariable categórica.

RESULTADOS

Características sociodemográficas y clínicas de los grupos diagnósticos a nivel basal

Se incluyeron 54 pacientes en el estudio. Veintisiete con diagnóstico de trastorno delirante (TD) y 27 con esquizofrenia. A lo largo del seguimiento a las 12 semanas, 2 pacientes abandonaron el estudio por falta de adherencia al protocolo: un paciente con TD y un paciente con esquizofrenia.

La tabla 1 muestra las características sociodemográficas, clínicas y psicopatológicas a nivel basal en la muestra total y según diagnóstico.

En el análisis univariante, a nivel basal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en estado civil, situación laboral y nivel educativo. En relación a las variables clínicas, en el momento de la inclusión en el estudio no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la edad de inicio del trastorno, duración de la psicosis no tratada (DUP) ni años de evolución de la enfermedad, dado que los años acumulados de enfermedad fueron controlados en el apareamiento de las dos cohortes.

Asimismo, los pacientes con TD y esquizofrenia no difirieron entre ellos en cuanto al número previo de ingresos, el número de episodios psicóticos previos, en la presencia de tentativas de suicidio a lo largo de la vida, ni en el número de tentativas de suicidio.

A nivel basal, los pacientes con esquizofrenia presentaron mayores puntuaciones en síntomas negativos medidos por la subescala de síntomas negativos de la PANSS ($p<0.001$) y la escala CGI- síntomas negativos ($p<0.001$) respecto al grupo de pacientes con TD, aún controlando por años de evolución del trastorno. Los pacientes con TD presentaron mayor gravedad clínica global medida por la CGI-global ($p=0.006$) y menores puntuaciones en síntomas cognitivos (CGI) ($p=0.003$) respecto al grupo con esquizofrenia.

Comparación de las diferencias en puntuaciones en las escalas psicométricas a las 12 semanas entre grupos diagnósticos

El porcentaje de respuesta antipsicótica a las 12 semanas y los cambios de las puntuaciones en los instrumentos psicométricos se presentan en la tabla 2 en la muestra total y por grupos diagnósticos.

A lo largo del seguimiento, un paciente con TD (1.9%) y un paciente con esquizofrenia (1.9%) abandonaron el estudio. Realizaron la evaluación a las 12 semanas 52 pacientes ($n=26$ con TD, $n=26$ esquizofrenia).

Veinticuatro pacientes con TD (88.9%) y 21 pacientes con esquizofrenia (80.8) recibieron tratamiento antipsicótico en monoterapia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al número de antipsicóticos prescritos entre ambos grupos diagnósticos ($p=0.467$). Los pacientes con esquizofrenia presentaron un mayor cambio en PANSS- síntomas negativos ($p=0.041$) respecto a los pacientes con TD. Sin embargo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a la mejoría en las puntuaciones en la escala PANSS global, CGI global, PSP y otras subescalas de PANSS, CGI y PSP.

El 61.5% de los pacientes con TD fueron respondedores (Reducción PANSS \geq 30%), así como el 69.2% de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de respuesta entre ambos grupos diagnósticos, ni en las dosis requeridas de antipsicóticos expresadas en equivalentes de olanzapina.

Niveles plasmáticos de antipsicóticos

En la muestra total se pudieron determinar las concentraciones plasmáticas de la mayoría de antipsicóticos, a excepción de pimozide y trifluoperazina. El paciente con TD que abandonó el estudio tenía concentraciones de quetiapina inferiores al límite inferior de detección de la técnica (quetiapina $<$ 11 ng/mL) y otro de los pacientes con TD presentó concentraciones de risperidona y 9-OH risperidona en sangre inferiores al límite de detección de la técnica (Risperidona $<$ 0,5 ng/mL; Hidroxirisperidona $<$ 0,5 ng/mL).

Al tratarse de un estudio observacional/naturalístico, los pacientes recibieron los tratamientos antipsicóticos prescritos por el clínico a cargo del caso. Por ello, dado que los límites de detección de los distintos antipsicóticos son distintos, no se pudo comparar los niveles plasmáticos de antipsicóticos entre ambos grupos diagnósticos (TD, esquizofrenia).

Modelo de Regresión Lineal. Correlaciones entre Impresión Clínica Global y puntuaciones en las subescalas de la PANSS

Se realizó Análisis de Regresión Lineal para investigar el valor predictivo del cambio en las subescalas de la PANSS (i.e. positiva, negativa, excitación, depresiva, cognitiva) en la impresión clínica global. También se evaluó el efecto moderador de la DUP y las dosis antipsicóticas expresadas en equivalentes de olanzapina (Tabla 3).

En la muestra total ($N=52$), la mejoría en síntomas positivos (PANSS positiva) se asoció de forma significativa a una mejoría clínica global ($p=0.006$), explicando el 20% de

Tabla 1	Características sociodemográficas, clínicas y puntuaciones en escalas psicométricas a nivel basal (N=54)			
Variables	Muestra total N=54	Trastorno delirante N=27	Esquizofrenia N=27	Estadísticos
<i>Sociodemográficas</i>				
Edad, media (DT)	60.1 (10.08)	60.96 (10.78)	59.22 (9.45)	U=331.5, Z=-0.572, p=0.567
Mujeres, n (%)	40 (74.1)	20 (74.1)	20 (74.1)	P=1, FET
Estado civil, n (%)				$\chi^2=0.869$, df=4, p=0.929
Casado/Pareja estable	15 (27.78)	8 (29.6)	7 (25.93)	
Separado	3 (5.56)	1 (3.7)	2 (7.41)	
Viudo	6 (11.11)	3 (11.1)	3 (11.1)	
Divorciado	3 (5.56)	1 (3.7)	2 (7.41)	
Soltero	27 (50)	14 (51.9)	12 (44.4)	
Situación laboral, n (%)				$\chi^2=5.765$, df=5, p=0.330
Empleado	9 (16.67)	5 (18.5)	4 (14.81)	
Desempleado	3 (5.56)	1 (3.7)	2 (7.41)	
Jubilado	17 (31.48)	11 (40.7)	6 (11.11)	
Discapacidad/incapacitado	23 (42.59)	9 (33.3)	14 (51.86)	
Cuidador familiar	1 (1.9)	1 (3.7)	0 (0)	
Formación	1 (1.9)	0 (0)	1 (3.7)	
Nivel educativo, n (%)				$\chi^2=11.928$, df=4, p=0.563
Analfabeto	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
No estudios	1 (1.9)	1 (3.7)	0 (0)	
Primaria	16 (29.63)	5 (18.5)	11 (40.74)	
Secundaria	17 (31.48)	6 (22.2)	11 (40.74)	
Diplomado	13 (24.1)	8 (29.6)	5 (18.5)	
Licenciado	7 (12.96)	7 (25.9)	0 (0)	
Doctorado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<i>Clínicas</i>				
Edad de inicio, media (DT)	44.34 (13.65)	47.59 (14.17)	40.96 (12.48)	U=258.5, Z=-1.647, p=0.100
Duración de la psicosis no tratada (DUP), media (DT)	3.91 (6.83)	4.7 (8.53)	3.02 (4.23)	U=299.5, Z=-0.466, p=0.641
Años evolución enfermedad, media (DT)	15.47 (12.27)	13.36 (11.3)	17.65 (13.06)	U=278.5, Z=-1.291, p=0.197
Tiempo sin tratamiento previo, meses (DT)	0.85 (0.88)	0.93 (0.96)	0.78 (0.96)	U=340.5, Z=-0.443, p=0.658
N. ingresos, media (DT)	1.79 (2.51)	1.30 (1.54)	2.32 (3.21)	U=272.5, Z=-0.460, p=0.219
N. episodios previos, media (DT)	3.06 (2.59)	2.37 (1.74)	3.80 (3.14)	U=233.5, Z=-1.947, p=0.052
Tentativa suicidio previa, n (%)	15 (27.78)	8 (29.6)	7 (35)	P=1, FET
N. tentativas de suicidio, media (DT)	0.36 (0.98)	0.22 (0.69)	0.50 (1.21)	U=331.5, Z=-0.572, p=0.567
<i>Puntuaciones instrumentos psicométricos, media (DT)</i>				
PANSS positiva	29.64 (4.89)	30.19 (4.82)	29.14 (4.99)	U=336.5, Z=-0.478, p=0.633
PANSS negativa	36 (7.96)	31.96 (5.41)	39.75 (8.19)	U=160.5, Z=-3.528, p=0.000*
PANSS excitación	27.8 (5.06)	26.69 (3.72)	28.82 (5.93)	U=334.5, Z=-0.277, p=0.782
PANSS depresión	19.07 (3.71)	19.42 (3.32)	18.75 (4.07)	U=310.5, Z=-0.932, p=0.351
PANSS cognitiva	16.74 (3.07)	16.38 (2.86)	17.07 (3.27)	U=330.5, Z=-0.584, p=0.559
PANSS total	90.68 (12.6)	88.11 (9.62)	93.35 (14.81)	U=269, Z=-1.460, p=0.144
PSP total	49.23 (13.53)	49.52 (12.05)	48.92 (15.16)	U=327.5, Z=-0.419, p=0.676
CGI positiva	5.40 (1.23)	5.89 (1.086)	4.88 (1.18)	U=191, Z=-2.944, p=0.003*
CGI negativa	3.34 (1.4)	2.59 (1.15)	4.12 (1.21)	U=135, Z=-3.938, p<0.001*
CGI depresiva	3.32 (1.43)	3.26 (1.32)	3.38 (1.55)	U=346, Z=-0.091, p=0.927
CGI cognitiva	3.09 (1.08)	2.78 (1.09)	3.42 (0.99)	U=233, Z=-2.176, p=0.030*
CGI gravedad global	5.09 (1.1)	5.52 (0.94)	4.65 (1.09)	U=202.5, Z=-2.77, p=0.006*
C-SSRS, intensidad ideación suicida	5.47 (8.05)	6.11 (8.3)	4.81 (7.88)	U=328.5, Z=-0.460, p=0.646

DT: Desviación Típica; N: Número; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PSP: Personal and Social Performance Scale; CGI: Clinical Global Impression Scale; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale. *p<0.05

Tabla 2	Comparación del porcentaje de respuesta a las 12 semanas (PANSS ≥ 30), y diferencias en las puntuaciones de las escalas psicométricas por grupos diagnósticos			
Variables	Muestra total N=52	Trastorno delirante N=26	Esquizofrenia N=26	Estadísticos
Dosis AP equivalentes olanzapina, media (DT)	11.70 (9.7)	9.26 (7.09)	14.24 (11.39)	U=259, Z=-1.645, p=0.100
Respondedores, n (%)	34 (65.4)	16 (61.5)	18 (69.2)	P=0.771; FET
<i>Diferencias en puntuaciones escalas psicométricas, media (DT)</i>				
PANSS positiva	11.09 (3.8)	10.84 (3.6)	11.32 (4.04)	U=316.5, Z=-0.600, p=0.549
PANSS negativa	10.51 (5.85)	8.36 (4.76)	12.43 (6.14)	U=235.5, Z=-2.047, p=0.041*
PANSS excitación	10.19 (5.57)	9.24 (4.37)	11.04 (6.41)	U=300.5, Z=-0.884, p=0.377
PANSS depresión	4.36 (4.38)	4.64 (3.55)	4.10 (5.07)	U=322, Z=-0.500, p=0.617
PANSS cognitiva	1.87 (3.39)	2.2 (3.11)	1.57 (3.66)	U=328.5, Z=-0.385, p=0.700
PANSS total	30.50 (11.79)	27.77 (7.88)	33.23 (14.35)	U=255, Z=-1.520, p=0.129
PSP total	23.06 (11.83)	22.46 (12.25)	23.65 (11.61)	U=320, Z=-0.330, p=0.742
CGI positiva	1.81 (0.56)	1.81 (0.49)	1.81 (0.63)	U=333, Z=-0.109, p=0.913
CGI negativa	2.67 (0.90)	2.50 (0.81)	2.50 (0.81)	U=261, Z=-1.496, p=0.135
CGI depresiva	2.29 (1.07)	2.38 (1.02)	2.19 (1.13)	U=298, Z=-0.763, p=0.445
CGI cognitiva	2.87 (0.84)	3 (0.94)	2.73 (0.72)	U=269.5, Z=-1.341, p=0.180
CGI gravedad global	2.10 (0.66)	1.96 (0.6)	2.87 (0.84)	U=264, Z=-1.512, p=0.131

AP: Antipsicótico; DT: Desviación Típica; FET: Fisher's Exact Test; N: Número; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PSP: Personal and Social Performance Scale; CGI: Clinical Global Impression Scale; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; U: U Mann-Whitney test.

Tabla 3	Modelo de Regresión Lineal Múltiple entre Impresión Clínica Global (CGI) y puntuaciones en subescalas de la PANSS					
Cambio puntuaciones	Muestra total (N=52)		Trastorno delirante (n=26)		Esquizofrenia (n=26)	
	Coefficiente estandarizado	p	Coefficiente estandarizado	p	Coefficiente estandarizado	p
PANSS positiva	-0.398	0.006*	-0.339	0.092	0.034	0.043*
PANSS negativa	0.065	0.659	0.095	0.649	-0.016	0.941
PANSS excitación	-0.215	0.138	-0.269	0.194	-0.234	0.281
PANSS depresiva	-0.120	0.419	-0.164	0.450	-0.097	0.662
PANSS cognitiva	-0.299	0.035*	-0.435	0.030*	-0.225	0.304

El modelo fue corregido por la duración de la psicosis no tratada (DUP) y dosis equivalentes de olanzapina.* p<0.05

la varianza en el modelo. Además, se encontró una correlación débil entre el cambio en las puntuaciones de la PANSS subescala cognitiva y la impresión clínica global ($p=0.035$), que explicó tan sólo una varianza del 13% en el modelo en su conjunto.

En la submuestra de pacientes con TD ($n=26$), la mejoría en la puntuación de la subescala cognitiva de la PANSS se asoció de forma significativa ($p=0.030$) a la mejoría en impresión clínica global, explicando un 30% de la varianza en el modelo.

En la submuestra de pacientes con esquizofrenia ($n=26$), la mejoría en la puntuación en la subescala positiva de la

PANSS ($p=0.043$) se correlacionó con una mejoría en la impresión clínica global, que explicó un 20% de la varianza del modelo.

Modelo de Regresión Logística Binaria. Variables asociadas al Porcentaje de Respuesta Antipsicótica entre las dos cohortes

Con el objetivo de investigar si existen diferencias en el porcentaje de respuesta antipsicótica entre ambas cohortes, se realizó un modelo de Regresión Logística Binaria que incluyó la variable porcentaje de respuesta como dependiente

Tabla 4	Análisis de Regresión Logística. Variables en la ecuación asociadas al Porcentaje de Respuesta Antipsicótica					
	B	E.T.	Wald	g.l.	Sig.	Exp (B)
DUP	-0.010	0.043	0.058	1	0.810	0.990
Equivalentes Olanzapina	-0.003	0.034	0.009	1	0.924	0.997
Diagnóstico (TD vs. Esquizofrenia)	-0.628	0.649	0.938	1	0.333	0.534
Constante	1.178	0.719	2.685	1	0.101	3.249

* p<0.05

(Respuesta Sí/Respuesta No); las variables DUP y equivalentes de olanzapina como covariables continuas y la variable diagnóstico como potencial predictor categórico.

El modelo no permitió identificar ninguna variable como predictora del porcentaje de respuesta antipsicótica, por lo que DUP, dosis equivalentes de olanzapina y el diagnóstico no fueron predictores de la respuesta.

Las variables en la ecuación del modelo de Regresión Logística se muestran en la tabla 4.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue comparar la respuesta antipsicótica a las 12 semanas de tratamiento entre pacientes con trastorno delirante (TD) y pacientes con esquizofrenia, y comparar los porcentajes de respuesta entre ambas cohortes. Además, nos propusimos investigar la relación entre la impresión clínica global y la mejoría en las diversas dimensiones psicopatológicas, dado que no existen estudios que comparen la respuesta antipsicótica a medio plazo en estos pacientes.

Los porcentajes de respuesta antipsicótica en TD y en esquizofrenia fueron similares a las 12 semanas de seguimiento. El 69.2% de pacientes con esquizofrenia fueron respondedores (Reducción PANSS \geq 30%), mientras que el 61.5% de los pacientes diagnosticados de TD presentaron una respuesta clínica de acuerdo a los criterios antes mencionados. En un segundo paso, se realizó un análisis de regresión logística binaria con el objetivo de identificar si la DUP, las dosis antipsicóticas y el diagnóstico podrían predecir los porcentajes de respuesta antipsicótica. Dicho análisis mostró que ninguna de las variables anteriormente mencionadas (incluso el diagnóstico) predijo los porcentajes de respuesta, y por tanto se confirmó que la respuesta antipsicótica no difirió entre ambas cohortes. Estos resultados contrastan con revisiones anteriores que reportan un porcentaje de respuesta antipsicótica del 50% en pacientes con TD², y están en línea con una revisión sistemática llevada a cabo por Freudenmann y

Lepping⁵ centrada en parasitosis delirante, que reporta una respuesta antipsicótica comprendida entre el 60-100%.

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las dosis requeridas de antipsicóticos expresadas en equivalentes de olanzapina entre pacientes con TD y esquizofrenia; hallazgos que contrastan con los resultados reportados por la revisión llevada a cabo por Freudenmann y Lepping⁵. Los autores reportaron que los pacientes con TD tipo somático requirieron dosis más bajas de antipsicóticos en comparación con los pacientes con esquizofrenia que presentaron un delirio de parasitación. Sin embargo, los resultados del estudio antes mencionado no son representativos de nuestra muestra, por lo que no se permite comparar fehacientemente los hallazgos reportados.

Los porcentajes de respuesta antipsicótica en TD y las dosis antipsicóticas requeridas en nuestro estudio apoyan la hipótesis de que el TD es un trastorno con una razonable buena respuesta a antipsicóticos³ cuando es tratado adecuadamente, aunque pimozide, en nuestra muestra, no sería el antipsicótico más frecuentemente prescrito ni el que presentaría los mejores resultados en respuesta antipsicótica.

Una revisión reciente⁷ señala que uno de los factores más relacionados con un pronóstico desfavorable en el TD es la falta de adherencia y cumplimiento de la medicación antipsicótica. Por ello, en nuestro estudio hemos realizado determinaciones plasmáticas de antipsicóticos a las 4 semanas de seguimiento con la finalidad de monitorizar de forma objetiva el cumplimiento del tratamiento. En dos casos (2/27) de pacientes con TD se registraron niveles plasmáticos de antipsicóticos por debajo del límite inferior de la detección de la técnica. Uno de los pacientes abandonó el estudio y el segundo se mantuvo en seguimiento a pesar de sospechar un cumplimiento irregular de la medicación; por ello, en nuestro estudio el grado de cumplimiento de la medicación fue superior al esperado. Estos resultados están en línea con un estudio reciente de diseño observacional centrado en la adherencia a la medicación en pacientes con trastorno delirante tipo somático²⁵. Los autores reportaron que en dos casos de 51 pacientes que comprendieron el estudio pre-

sentaron una mala adherencia a la medicación y la mayoría de ellos fueron buenos cumplidores. Sin embargo, existen escasos estudios en TD, excluyendo el tipo somático, que reporten el cumplimiento de la medicación basándose en la monitorización de niveles plasmáticos de antipsicóticos.

En el presente estudio comparamos la media de las diferencias en las puntuaciones de las escalas clínicas entre ambas cohortes, apareadas por sexo, edad y años de evolución del trastorno. Precisamente por dicho apareamiento, los pacientes con TD y esquizofrenia no difirieron en edad de inicio del trastorno ni años acumulados de enfermedad, dato que resultaría contrario a la literatura existente que reporta que los pacientes con TD presentan un inicio más tardío del trastorno^{1,2}. Los pacientes con esquizofrenia presentaron una mejoría en síntomas negativos en comparación con los pacientes diagnosticados de TD, resultado que está en línea con el modelo dimensional de la esquizofrenia¹⁴, y con los hallazgos de Marneros et al.¹⁸ que reportan que los síntomas negativos relevantes ocurren en la esquizofrenia y raramente en pacientes con TD. Si bien es cierto que la existencia del dominio negativo en la esquizofrenia es un hecho bien establecido, existen escasos estudios que investiguen la eficacia de los antipsicóticos en el tratamiento de los síntomas negativos primarios. El consenso de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry; WFSBP*)³⁵ enfatiza que la mayoría de estudios incluyen pacientes con predominio de síntomas positivos, y escasamente pacientes con predominio de síntomas negativos. Nuestro estudio apoya la idea que la dimensión negativa podría ser un potencial dominio de respuesta en pacientes con esquizofrenia.

En un segundo paso, se investigó el potencial valor predictivo de la mejoría de los distintos dominios psicopatológicos en el cambio en impresión clínica global al final del estudio, controlando los resultados por la DUP y las dosis antipsicóticas en equivalentes de olanzapina. La relación entre la mejoría en los distintos dominios psicopatológicos (i.e. PANSS positiva, negativa, excitación, depresiva y cognitiva) e impresión clínica global se analizó en la muestra total, y en ambas cohortes por separado.

En particular, en la muestra total, la mejoría en síntomas positivos se asoció de forma significativa a una mejoría clínica global, explicando un 20% de la varianza en su conjunto. Estos resultados están en la línea de un estudio reciente que identifica los síntomas positivos como una de las dimensiones psicopatológicas explicativas de las diferencias y similitudes entre ambos grupos diagnósticos, incluidos en el espectro de la psicosis¹⁴.

En la submuestra de pacientes con TD, la mejoría en síntomas cognitivos se asoció de forma significativa a una mejoría clínica global medida por la escala CGI. Estos resultados

apoyan la hipótesis de que los síntomas cognitivos formarían parte de un dominio psicopatológico presente en el TD. Muñoz-Negro et al.¹⁴ identificaron particularmente el dominio cognitivo como una de las dimensiones presentes en el continuum de la psicosis, a la vez que de Portugal et al.¹³ validaron clínicamente el dominio cognitivo como una de las dimensiones psicopatológicas presentes en una conceptualización más precisa del TD. Nuestros resultados, por otro lado, no sólo apoyan la presencia del dominio cognitivo en TD sino que relacionan la mejoría clínica global de esta cohorte con la mejoría en síntomas cognitivos. Por ello, consideramos de especial interés asociar otras terapias al tratamiento del TD destinadas a la mejoría de esta dimensión³⁶.

Además, nuestros hallazgos están en línea con estudios previos^{37,38} que reportan una correlación entre las puntuaciones en la escala CGI y la PANSS, es decir, un solapamiento en la detección del cambio en los síntomas psicóticos entre ambos instrumentos psicométricos. Estos resultados, por tanto, se replican en nuestra muestra formada por pacientes con TD y esquizofrenia.

Limitaciones y fortalezas

En nuestro estudio deben mencionarse algunas limitaciones como el pequeño tamaño de la muestra que podría haber limitado la potencia estadística en las comparaciones. Realizamos un estudio prospectivo, longitudinal de cohortes que incluyó pacientes con TD y pacientes diagnosticados de esquizofrenia, siendo estos últimos apareados por edad, sexo y años de evolución del trastorno. El pequeño tamaño de la muestra es también resultado de la homogeneidad de la muestra determinada en los criterios de inclusión, y el hecho que los pacientes con TD inician con frecuencia el trastorno en la cuarta década de la vida, en contraste con los pacientes con esquizofrenia que inician el trastorno con anterioridad. Se trata de un estudio observacional, por tanto naturalístico, en el que los pacientes recibieron medicación antipsicótica por criterios estrictamente clínicos, y no se pudo establecer correlaciones entre la respuesta antipsicótica y tratamientos concretos.

Por otro lado, nuestro estudio presenta fortalezas que deben ser mencionadas. En primer lugar se trata de un estudio de cohortes de diseño prospectivo observacional que refleja la práctica clínica diaria y permite la comparación de la respuesta antipsicótica entre dos grupos de pacientes psicóticos controlados por edad, sexo y años de evolución del trastorno. Para asegurar el cumplimiento adecuado de la medicación se determinaron niveles plasmáticos de psicofármacos en ambos grupos. Estos resultados se discutieron con facultativos miembros del Servicio de Bioquímica y Genética Molecular de nuestro centro, y la comparación de las dosis de antipsicóticos se realizó mediante dosis bioequi-

valentes de olanzapina obtenidas a partir de los resultados de estudios recientes. Otra de las fortalezas es que los instrumentos psicométricos de evaluación estudiados son herramientas validadas y adaptadas a la población de nuestro medio y presentan una buena correlación con la medida de cambio en la respuesta antipsicótica.

CONCLUSIONES

Los porcentajes de respuesta antipsicótica a medio plazo (12 semanas) en TD y en esquizofrenia fueron similares en nuestra muestra y no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las dosis de antipsicóticos requeridas. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el TD es un trastorno con buena respuesta antipsicótica cuando es tratado adecuadamente, y el bajo cumplimiento de la medicación no se asociaría con la falta de respuesta o el curso del trastorno en nuestro estudio. En la muestra total, la mejoría clínica global (CGI) se asoció a un cambio mayor en los síntomas positivos medidos mediante la escala PANSS, que se ha mostrado sensible a la detección del cambio en pacientes con esquizofrenia y TD. En la submuestra de pacientes con TD, la mejoría en impresión clínica se explicó en parte por la mejoría en la escala de síntomas cognitivos medidos por la PANSS-factor cognitivo. Por ello, consideramos que en el tratamiento de ambos grupos de pacientes (i.e. TD y esquizofrenia) debería tenerse en cuenta la respuesta terapéutica observada en cada uno de los distintos dominios psicopatológicos.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado por la Fundación Juan José López-Ibor, Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III (FIS IP11/02006)-Fondo Europeo de Desarrollo Regional, Unión Europea, Una manera de hacer Europa, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, por el Gobierno de Cataluña, y Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014SGR441).

CONFLICTOS DE INTERÉS

Miquel Bernardo has been a consultant for, received grant/research support and honoraria from, and been on the speakers/advisory board of ABBiotics, Adamed, Boehringer, Eli Lilly, Ferrer, Forum Pharmaceuticals, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer. Alexandre González-Rodríguez has received honoraria or been paid for travels from Pfizer, Janssen, and Ferrer. Rosa Catalán has received honoraria or has been paid for travels from Lilly, Lundbeck, Janssen, Ferrer, Pfizer, and Bristol. Rafael Penadés has received honoraria or been paid for travels from Otsuka-Lundbeck. The remaining authors report no other conflicts of interest in this work.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kendler KS. Demography of paranoid psychosis (delusional disorder): a review and comparison with schizophrenia and affective illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(8):890-902.
2. Manschreck TC, Khan NL. Recent advances in the treatment of delusional disorder. *Can J Psychiatry*. 2006;51(2):114-9.
3. Munro A, Mok H. An overview of treatment in paranoia/delusional disorder. *Can J Psychiatry*. 1995;40(10):616-22.
4. Lepping P, Russell I, Freudenmann RW. Antipsychotic treatment of primary delusional parasitosis: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2007;191:198-205.
5. Freudenmann RW, Lepping P. Second-generation antipsychotics in primary and secondary delusional parasitosis: outcome and efficacy. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(5):500-8.
6. Huber M, Lepping P, Pycha R, Karner M, Schwitzer J, Freudenmann RW. Delusional infestation: treatment outcome with antipsychotics in 17 consecutive patients (using standardized reporting criteria). *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(6):604-11.
7. Mews MR, Quante A. Comparative efficacy and acceptability of existing pharmacotherapies for delusional disorder: a retrospective case series and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(4):512-9.
8. González-Rodríguez A, Molina-Andreu O, Imaz Gurrutxaga ML, Catalan Campos R, Bernardo Arroyo M. A descriptive retrospective study of the treatment and outpatient service use in a clinical group of delusional disorder patients. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2014;7(2):64-71.
9. Roudsari MJ, Jinsoo Chun J, Manschreck, TC. Current Treatments for Delusional Disorder. *Curr Treat Options Psych*. 2015;2:151-67.
10. Skelton M, Khokhar WA, Thacker SP. Treatments for Delusional Disorder. *Schizophr Bull*. 2015;41(5):1010-2.
11. Skelton M, Khokhar WA, Thacker SP. Treatments for delusional disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD009785.
12. Serretti A, Lattuada E, Cusin C, Smeraldi E. Factor analysis of delusional disorder symptomatology. *Compr Psychiatry*. 1999;40(2):143-7.
13. de Portugal E, González N, del Amo V, Haro JM, Díaz-Caneja CM, Luna del Castillo Jde D, et al. Empirical redefinition of delusional disorder and its phenomenology: the DELIREMP study. *Compr Psychiatry*. 2013;54(3):243-55.
14. Muñoz-Negro JE, Ibanez-Casas I, de Portugal E, Ochoa S, Dolz M, Haro JM, et al. A dimensional comparison between delusional disorder, schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2015;169(1-3):248-54.
15. de Portugal E, González N, Vilaplana M, Haro JM, Usall J, Cervilla JA. An empirical study of psychosocial and clinical correlates of delusional disorder: the DELIREMP study. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2009;2(2):72-82.
16. González-Rodríguez A, Molina-Andreu O, Penadés R, Bernardo M, Catalán R. Effectiveness of long-acting injectable antipsychotics in delusional disorders with nonprominent hallucinations and without hallucinations. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(3):177-80.
17. González-Rodríguez A, Molina-Andreu O, Penadés R, Bernardo M, Catalán R. Therapeutic approach to delusional disorder based on psychopathological complexity: proposal for a decision model. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(2):201-2.
18. Marneros A, Pillmann F, Wustmann T. Delusional disorders—are they simply paranoid schizophrenia? *Schizophr Bull*. 2012;38(3):561-8.
19. Grover S, Nehra R, Bhateja G, Kulhara P, Kumar S. A comparative study of cognitive deficits in patients with delusional disorder

- and paranoid schizophrenia. *Int Psychiatry J.* 2011;20(2):107-14.
20. Ibanez-Casas I, De Portugal E, Gonzalez N, McKenney KA, Haro JM, Usall J, et al. Deficits in executive and memory processes in delusional disorder: a case-control study. *PLoS One.* 2013; 8(7):e67341.
 21. Hui CL, Lee EH, Chang WC, Chan SK, Lin J, Xu JQ, et al. Delusional disorder and schizophrenia: a comparison of the neurocognitive and clinical characteristics in first-episode patients. *Psychol Med.* 2015;1-11.
 22. Ibanez-Casas I, Cervilla JA. Neuropsychological research in delusional disorder: a comprehensive review. *Psychopathology.* 2012;45(2):78-95.
 23. Maina G, Albert U, Badà A, Bogetto F. Occurrence and clinical correlates of psychiatric co-morbidity in delusional disorder. *Eur Psychiatry.* 2001;16(4):222-8.
 24. de Portugal E, Martínez C, González N, del Amo V, Haro JM, Cervilla JA. Clinical and cognitive correlates of psychiatric comorbidity in delusional disorder outpatients. *Aust N Z J Psychiatry.* 2011;45(5):416-25.
 25. Ahmed A, Bewley A. Delusional infestation and patient adherence to treatment: an observational study. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):607-10.
 26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV-TR.* Washington; 2000.
 27. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A, et al. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophr Bull.* 2015. pii: sbv037.
 28. Kay SR, Fiszbein A, Vital-Herne M, Fuentes LS. The Positive and Negative Syndrome Scale – Spanish adaptation. *J Nerv Ment Dis.* 1990;178:510-7.
 29. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bousoño M, Bascaran MT, Guzmán-Quilo C, Bobes J et al. Validation of the Spanish Personal and Social Performance scale (PSP) in outpatients with stable and unstable schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2011;4(1):9-18.
 30. Apiquian R, Elena Ulloa R, Herrera-Estrella M, Moreno-Gómez A, Erosa S, Contreras V, Nicolini H. Validity of the Spanish version of the Personal and Social Performance scale in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;112(1-3):181-6.
 31. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33:766-71.
 32. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry.* 2011;168(12):1266-77.
 33. van der Gaag M, Hoffman T, Remijns M, Hijman R, de Haan L, van Meijel B, et al. The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale II: a ten-fold cross-validation of a revised model. *Schizophr Res.* 2006;85(1-3):280-7.
 34. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(8):1115-25.
 35. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(5):318-78.
 36. Penadés R, Pujol N, Catalán R, Massana G, Rametti G, García-Rizo C, et al. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. *Biol Psychiatry.* 2013;73(10):1015-23.
 37. Rabinowitz J, Mehnert A, Eerdeken M. To what extent do the PANSS and CGI-S overlap? *J Clin Psychopharmacol.* 2006; 26(3):303-7.
 38. Levine SZ, Rabinowitz J, Engel R, Etschel E, Leucht S. Extrapolation between measures of symptom severity and change: an examination of the PANSS and CGI. *Schizophr Res.* 2008;98(1-3):318-22.