



# Psicosis

N. Freund Llovera<sup>a</sup>, P.R. García Ramos<sup>b</sup> y A. Ayala Ballesteros<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Atención Temprana Joven. Fundación Manantial. Madrid, España. <sup>b</sup>Hospital Central de Defensa Gómez Ulla. Madrid, España. <sup>c</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid, España.

## Palabras Clave:

- Psicosis
- Dimensional
- Diagnóstico
- Tratamiento

## Keywords:

- Psychosis
- Dimensional
- Diagnosis
- Treatment

## Resumen

La psicosis es una experiencia psicopatológica subjetiva y dimensional. Entre el 13 y el 23% de la población general presentará sintomatología psicótica al menos una vez a lo largo de la vida, y entre el 1 y el 4% cumplirá criterios diagnósticos de un trastorno del espectro psicótico. El comienzo de las manifestaciones clínicas sintomáticas de la psicosis se produce habitualmente en la adolescencia o durante los primeros años de la edad adulta. El diagnóstico de los trastornos psicóticos continúa siendo eminentemente clínico, por lo que resulta de gran importancia conocer cada fase de la enfermedad. El propósito de efectuar un diagnóstico precoz es asegurar que la persona reciba, en cada momento, la intervención terapéutica más apropiada, específica y basada en la evidencia. El objetivo último consiste en mejorar el pronóstico, reduciendo la mortalidad y previniendo la progresión o empeoramiento del trastorno.

## Abstract

### Psychosis

Psychosis is a subjective and dimensional psychopathological experience. Between 13% and 23% of the general population will present psychotic symptoms at least once over the course of their life, and between 1% and 4% will meet the diagnostic criteria for a psychotic spectrum disorder. The onset of the clinical manifestations of psychosis typically occurs in adolescence or during the first years of adulthood. The diagnosis of psychotic disorders is still eminently clinical. Understanding each phase of the disease is therefore of great importance. The purpose of conducting an early diagnosis is to ensure that the individual receives, at all times, the most appropriate, specific and evidence-based therapeutic intervention. The ultimate objective is to improve the prognosis, reduce mortality and prevent the progression or worsening of the disorder.

## Concepto

### Definición

La primera mención a la psicosis se realizó en 1845 en el libro de texto Principios de Psicología Médica de Feuchtersleben, como sinónimo de locura. Entre 1849 y 1868 Flemming y Grisinger sugieren que la psicosis tiene una base orgánica y que sólo se puede acceder a los síntomas a través de la neuropatología<sup>1</sup>.

E. Kraepelin propuso que la psiquiatría debía estudiarse considerando el sustrato físico de la enfermedad mental, la

cual se expresa a través de alteraciones fisiopatológicas y psicopatológicas del cerebro. En 1893, Kraepelin<sup>2</sup> utiliza el término “demencia precoz” para unificar la hebefrenia, las demencias paranoides y un variado grupo de paranoias definidas por el contenido delirante en una única entidad clínica, endógena, hereditaria, crónica y deteriorante.

En 1911, E. Bleuler<sup>3</sup> llamaría a este grupo de enfermedades esquizofrenia pero, a diferencia de Kraepelin, Bleuler se centra en el estudio transversal de los síntomas y no en el curso de la enfermedad. En 1959, K. Schneider<sup>4</sup> diferencia la psicosis de las enfermedades mentales y la define como una condición patológica, orgánica y sin continuidad con la nor-

malidad que puede ser diagnosticada a partir de alteraciones psicopatológicas, casi patognómicas, agrupadas en los síntomas de primer rango.

La evolución de los conceptos fisiopatológicos y los hallazgos biopsicosociales aportados por las neurociencias han permitido una aproximación más amplia del concepto de psicosis y de la esquizofrenia, paradigma de los trastornos psicóticos.

La psicosis es una experiencia psicopatológica subjetiva y dimensional, influenciada por los esquemas cognitivos y socioculturales del individuo, que refleja una naturaleza sindrómica de componentes afectivos, cognitivos, del estilo de pensamiento, de pérdida de las fronteras del yo o de un grave deterioro de la evaluación de la realidad<sup>5</sup>.

## Epidemiología

Se estima que entre el 13 y el 23% de la población general presentará sintomatología psicótica al menos una vez a lo largo de la vida, y entre el 1 y el 4% cumplirá criterios diagnósticos de un trastorno del espectro psicótico<sup>6,7</sup>.

Hay evidencias de que entre el 75 y el 90% de las experiencias psicóticas son transitorias y desaparecen con el paso del tiempo; sin embargo, los síntomas psicóticos transitorios (indicativos de vulnerabilidad) pueden evolucionar a un trastorno persistente y clínicamente relevante, dependiendo del grado de exposición a factores ambientales<sup>8</sup>. Los resultados publicados por van Os et al.<sup>8</sup> indican que la exposición al cannabis, alcohol y otras drogas psicoactivas, así como los acontecimientos vitales estresantes o traumáticos, se asocian a una mayor prevalencia de síntomas psicóticos subclínicos. El metaanálisis de los datos sugiere que las experiencias psicóticas subclínicas están relacionadas con los mismos factores de riesgo que el trastorno psicótico.

El comienzo de las manifestaciones clínicas sintomáticas de la psicosis se produce habitualmente en la adolescencia o durante los primeros años de la edad adulta (en el 75% de los casos el comienzo se produce entre los 15 y los 30 años). Durante mucho tiempo se consideró que no existía diferencia de géneros en la esquizofrenia; sin embargo, en el metaanálisis de Aleman et al.<sup>9</sup>, publicado en 2003, los hombres tienen entre un 30 y un 40% más de riesgo de padecer esquizofrenia en comparación con las mujeres<sup>9</sup>. Además, el inicio, que puede ser insidioso o agudo, es más precoz entre los varones<sup>10</sup>. Según el estudio de Oliva-Moreno et al.<sup>11</sup> la prevalencia estimada de esquizofrenia en España es del 0,8%, y la incidencia anual del 0,2%.

## Clasificación

Los trastornos psicóticos son heterogéneos, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su 5ª edición (DSM-V)<sup>12</sup> los ha agrupado en la clasificación de "Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos" (tabla 1).

En adelante, nos referiremos a la psicosis esquizofrénica, paradigma de los trastornos psicóticos.

TABLA 1

### Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (DSM-V)

Trastorno delirante
Trastorno esquizotípico de la personalidad
Trastorno psicótico breve
Trastorno esquizofreniforme
Esquizofrenia
Trastorno esquizoafectivo
Trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos
Trastorno psicótico debido a otra afección médica
Catatonía asociada a otro trastorno mental
Trastorno catatónico debido a otra afección médica
Catatonía no especificada
Otro trastorno del espectro de la esquizofrenia especificado y otro trastorno psicótico
Trastorno del espectro de la esquizofrenia no especificado y otro trastorno psicótico

## Etiología

### Factores genéticos

Se considera que la esquizofrenia tiene un componente hereditario superior al 80%<sup>13</sup> y, aunque el modo exacto de transmisión aún se desconoce, muy probablemente sea complejo y no mendeliano. Además, los genes que confieren riesgo para esquizofrenia pueden estar asociados con el trastorno bipolar y otros trastornos psiquiátricos<sup>14</sup>.

Los estudios de asociación en el genoma completo (*Genome Wide Association Studies* –GWAS–) que comparan los genomas de miles de individuos sanos y afectados, han encontrado múltiples asociaciones genéticas que incrementan el riesgo de desarrollar esquizofrenia<sup>15</sup>. Los hallazgos sugieren que el riesgo genético para la esquizofrenia se compone de muchas alteraciones genéticas comunes (polimorfismos de nucleótidos únicos –SNP–), cada una de ellas con un efecto pequeño, y de unas pocas alteraciones genéticas infrecuentes (variantes en el número de copias –CNV–) con un gran impacto<sup>16</sup>.

Estudios sobre polimorfismos de nucleótidos únicos han encontrado variaciones genéticas en más de 800 genes asociados con susceptibilidad a la esquizofrenia, aunque prácticamente ninguno de los hallazgos ha sido replicado en todos los estudios, lo que refuerza la hipótesis de un modelo de interacción epistático entre los genes y con los factores ambientales de riesgo<sup>17</sup>. Algunos de los polimorfismos genéticos que han sido relacionados etiológicamente con la esquizofrenia están implicados en el crecimiento (neuregulina 1 –NRG1–) y la migración celular (DISC1), la sinaptogenia (proteína de unión a la distrobrevina 1 –DTNBP1–), la apoptosis, la regulación de la función de la membrana presináptica y de la transducción de señales mediadas por una proteína G4 (RGS4), genes que participan en la función glutamatérgica y GABAérgica, receptores serotoninérgico 2A y dopamínico D3 y, especialmente, los genes implicados en la función de los oligodendrocitos (mielinización), aquellos que codifican para histonas, el componente proteico de la cromatina y varios genes involucrados en la respuesta inmune, es-

tos tres últimos pertenecientes al complejo mayor de histocompatibilidad II (CMHII), en el cromosoma 6<sup>18,19</sup>.

También se han identificado variantes en el número de copias que, aunque infrecuentes (menos del 1% de la población de esquizofrénicos), involucran a grandes regiones del genoma en los cromosomas 1, 2, 7, 15, 16 y 22<sup>20</sup>. El factor de riesgo más grande que se conoce para la esquizofrenia es la delección 22q11 o síndrome velocardiofacial, donde hasta un 30% de los individuos portadores desarrollan psicosis (en un 80% de los casos esquizofrenia)<sup>21,22</sup>.

## Factores ambientales

Pese a los hallazgos genéticos comunicados hasta ahora, aproximadamente el 60% de las personas con esquizofrenia carecen de familiares afectos y, además, el grado de concordancia para la esquizofrenia entre gemelos monocigóticos tan sólo llega al 50%<sup>23</sup>.

Es probable que la interacción de los genes con el ambiente, particularmente durante la vida intrauterina, sea muy importante. Muchos estudios muestran un aumento de la frecuencia de complicaciones obstétricas y perinatales en pacientes esquizofrénicos (hemorragias periventriculares, hipoxia, lesiones isquémicas, infecciones víricas). Otros de los hallazgos más consistentes son padres de mayor edad, anticuerpos contra *Toxoplasma gondii*, desnutrición durante la gestación, incompatibilidad del factor Rh y autoinmunidad debida a agentes infecciosos<sup>18</sup>.

Además, el estrés<sup>24</sup>, el abuso de sustancias como el cannabis y otras drogas (LSD, PCP, anfetaminas)<sup>25</sup>, las adversidades sociales durante la infancia y/o adolescencia<sup>26</sup>, el estado de migración y la crianza en medio urbano son circunstancias que podrían predisponer a la psicosis en individuos vulnerables.

## Teorías etiopatogénicas

### Interacción gen-ambiente, epigenética y vulnerabilidad al estrés

En los últimos años, se ha desarrollado un creciente interés en el complejo estudio de la interacción gen-ambiente en psiquiatría. Los datos más sólidos con respecto a la esquizofrenia se refieren a la edad paterna, la migración, la urbanidad y el consumo de cannabis<sup>27</sup>, de forma que la exposición a dichos factores ambientales, especialmente durante la etapa de desarrollo, incrementaría el riesgo de desarrollar psicosis en individuos vulnerables genéticamente.

Uno de los pocos hallazgos replicados es la interacción entre el consumo de cannabis y el gen *AKT1* que codifica para una quinasa que está estrechamente implicada en los procesos de proliferación celular y apoptosis<sup>28</sup>. Otros hallazgos incluyen interacciones entre antecedentes de hipoxia fetal y genes relacionados con la hipoxia en el volumen del hipocampo<sup>29</sup> e interacciones entre el trauma infantil tanto con variantes del transportador de la serotonina<sup>30</sup> como con el gen *COMT* en el funcionamiento cognitivo<sup>31</sup>.

Se considera que los factores ambientales influirían de

forma epigenética, modificando (mediante metilación, por ejemplo) la carga genómica sin alterar la secuencia de ADN, pudiendo determinar la expresión específica de ciertos genes y silenciar otros.

Se considera que el estrés es un claro factor de riesgo en la psicosis, tanto para el establecimiento de la enfermedad como para las recaídas ulteriores. Varios estudios han demostrado cómo la exposición temprana a altos niveles de cortisol, liberado en situaciones de estrés, induce cambios epigenéticos con efectos significativos y persistentes en la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y sobre los glucocorticoides<sup>32</sup>. Además, múltiples estudios han demostrado la presencia de niveles elevados de citoquinas y otras señales de activación del sistema inmunitario en individuos con psicosis<sup>33</sup> y los avances genéticos apoyan la participación de genes involucrados en la respuesta inmunitaria en la etiología de la psicosis. El estrés oxidativo, asociado con la inflamación, parece también estar elevado en la esquizofrenia<sup>34</sup>. Esta inflamación neuronal conduce a una hiperexcitabilidad neuronal que puede reducir la expresión de las proteínas relacionadas con la plasticidad y acelerar el proceso de envejecimiento asociado con los trastornos neuropsiquiátricos.

### Postulado teórico: trastorno del neurodesarrollo progresivo

Aunque actualmente sigue sin existir una teoría concluyente sobre el origen de la esquizofrenia, en los últimos años se ha propuesto concebir la patogénesis de la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo progresivo<sup>35</sup>, teoría que aceptaría las siguientes supuestas<sup>23</sup>:

1. Inicio durante el desarrollo del sistema nervioso central: el individuo genéticamente vulnerable se ve expuesto a determinados factores ambientales que condicionan un desarrollo anormal del cerebro, lo que predispone al surgimiento de la enfermedad ante determinados desencadenantes posteriores (teoría del doble impacto)<sup>36</sup>. Esto implica que ciertas alteraciones biológicas y características fenotípicas estarían presentes mucho antes de la aparición de las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad. Muchos hallazgos apoyan dicha argumentación: se han encontrado múltiples marcadores de malformaciones congénitas indicativas de agresiones en el neurodesarrollo<sup>18</sup> como, por ejemplo, una excesiva poda de sinapsis y espinas dendríticas durante la maduración de las redes prefrontales<sup>37</sup> o una mielinización anormal (oligodendrocitos disminuidos y alterados)<sup>38</sup>, así como la presencia de ciertos signos neurológicos menores (déficits de atención, memoria y alteraciones en las funciones ejecutivas, entre otros) durante las etapas previas al inicio de la sintomatología típica de la enfermedad.

2. Progresión hasta alcanzar un umbral crítico.

3. Modificaciones progresivas de la masa cerebral que se ralentiza con los años, y en la que se evidencia una pérdida de sustancia blanca y sustancia gris y el agrandamiento de los ventrículos cerebrales desde las primeras fases del trastorno<sup>39</sup>. De hecho, los principales neurotransmisores relacionados con la psicosis pueden desencadenar una neurodegeneración. Así, la dopamina está implicada en procesos de proliferación, migración, poda neuronal, estrés oxidativo y excitotoxicidad<sup>40</sup>. Mientras que una excesiva liberación de glutamato y la sobreactivación de los receptores N-metil-D-aspartato gluta-

matérgicos (NMDA) desencadenan un elevado flujo de sodio y calcio que ocasiona una liberación excesiva de radicales libres, generando estrés oxidativo y propiciando, así, la muerte neuronal por excitotoxicidad. Además, existen marcadores de apoptosis elevados en la esquizofrenia, de forma que las células que no disponen de suficientes factores tróficos o aquellas que quedan bajo la acción de la serotonina o el glutamato inician los pasos que conducen a la muerte celular por apoptosis<sup>23</sup>.

#### 4. Deterioro cognitivo y funcional.

### Hipótesis bioquímica: de los neurotransmisores a los síntomas psicóticos

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia ha sido una de las ideas más duraderas en psiquiatría, desde que en la década de 1970 se evidenció que la eficacia clínica de los fármacos antipsicóticos se relacionaba directamente con su afinidad por los receptores dopaminérgicos. Con el paso del tiempo han ido surgiendo versiones de la hipótesis inicial que trataban de integrar los continuos hallazgos científicos al respecto<sup>41</sup>. Los estudios de los últimos años han reflejado la importancia de otros neurotransmisores como el GABA y el glutamato, proporcionando una explicación adicional a los modelos dopaminérgicos para los síntomas cognitivos de la enfermedad y aportando posibles nuevas dianas terapéuticas<sup>42</sup>.

Estudios genéticos recientes, en modelos animales y en seres humanos, sugieren que la hipofunción del receptor NMDA puede subyacer en la esquizofrenia<sup>43</sup>. Además, la administración de ketamina, antagonista de los receptores NMDA, desencadena síntomas muy parecidos a los de la esquizofrenia, mientras que la administración del agonista glicina mejora la sintomatología<sup>44</sup>. Por otro lado, la hipofunción de los receptores NMDA podría conducir a una situación hiperdopaminérgica e, inversamente, la administración de antagonistas dopaminérgicos parece influir en la función de los receptores NMDA<sup>23</sup>.

Actualmente se sabe que existe un aumento en la síntesis de dopamina y que su liberación es más sensible a los estímulos. También se ha localizado más específicamente la elevación de dopamina, situándola a nivel presináptico en zonas del núcleo estriado vinculadas funcionalmente con las áreas corticales de asociación<sup>41</sup>.

La elevación dopamínica parece relacionarse específicamente y de una forma más general con la propensión a la psicosis (estando presente en personas que presentan el fenotipo extendido como familiares, pacientes con esquizotipia e individuos sintomáticos con riesgo elevado de psicosis) y no simplemente con la psicosis esquizofrénica<sup>41</sup>. De hecho, en los últimos años, se ha desarrollado un concepto denominado “asignación de relevancia aberrante” (*salience*, en inglés) que pretende explicar cómo un estado de hiperdopaminergia llevaría a experimentar síntomas psicóticos<sup>45</sup>.

La dopamina tiene el poder de modificar los circuitos del núcleo estriado, fortaleciendo las conexiones corticoestriadas en función de los refuerzos recibidos a través de las experiencias pasadas y contribuyendo, así, a los comportamientos psicomotores futuros (circuito de recompensa). La liberación fásica aberrante de dopamina permite que estímulos neutros

o irrelevantes (tanto externos como internos) se interpreten anómalamente como generadores de recompensa o castigo. La “asignación de relevancia aberrante” en la fase aguda de la psicosis originaría estados emocionales rígidos anclados a estímulos irrelevantes e idiosincráticos. El delirio constituye, de esta forma, la explicación cognitiva con la que el individuo dota a esta experiencia anómala en un esfuerzo de darle sentido a la misma. Este modelo ofrece, asimismo, una explicación plausible a los síntomas negativos de la esquizofrenia: la alteración de la regulación de la dopamina puede aumentar el “ruido” del sistema, “ahogando” las señales dopaminérgicas correctamente vinculadas a estímulos que indican recompensa, de modo que los estímulos naturalmente llamados a despertar la motivación en el sujeto (aquellos que despiertan su interés y le animan a realizar una acción) quedan mitigados por un sinnúmero de estímulos aberrantes que conducen al paciente al desconcierto y, crónicamente, a la inacción<sup>5</sup>.

## Diagnóstico

### Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de los trastornos psicóticos continúa siendo eminentemente clínico, por lo que resulta de gran importancia conocer los distintos síntomas que pueden presentarse en cada fase de la enfermedad, con el objetivo de hacer un diagnóstico precoz que permita un abordaje terapéutico adecuado y mejorar, así, el pronóstico a medio y largo plazo.

### Sintomatología premórbida

Son aquellas anomalías subclínicas (cuantitativas) que anteceden al inicio de las manifestaciones psicopatológicas y funcionales propias de los trastornos psicóticos<sup>46-48</sup>. El individuo es consciente de los cambios experimentados en su estado mental y en sus relaciones interpersonales, manteniendo un adecuado contacto con la realidad. Pueden aparecer de forma atenuada: pensamiento mágico, alteraciones perceptivas, dificultad para concentrarse, cierta desorganización del pensamiento y/o conducta, suspicacia, ansiedad, retraimiento social, alteración del ciclo vigilia-sueño y disfunciones cognitivas. Por primera vez, el DSM-5 incluye las manifestaciones clínicas características de esta fase en la sección de condiciones clínicas en estudio (sección III).

### Criterios diagnósticos: síndrome de los síntomas psicóticos atenuados (DSM-5)

A. Síntomas característicos: uno o más de entre los siguientes, de forma atenuada, con un contacto con la realidad relativamente adecuado, pero con suficiente gravedad y/o frecuencia como para no ser ignorados<sup>49</sup>:

- A.1. Delirios.
- A.2. Alucinaciones.
- A.3. Discurso desorganizado.

B. Frecuencia: los síntomas que se incluyen en el criterio A deben estar presentes en el último mes, y acontecer cuando menos una vez por semana durante el último mes.

C. Progresión: los síntomas que se incluyen en el criterio

A deben haber comenzado, o haber empeorado significativamente, a lo largo del último año.

### Sintomatología tras el comienzo de la enfermedad

El diagnóstico de la psicosis se basa en un conjunto de manifestaciones clínicas características, variadas y que afectan a múltiples dimensiones del individuo. Tradicionalmente los síntomas se han clasificado en síntomas “positivos” (exageración de un proceso normal) y síntomas “negativos” (pérdida o disminución de una función previa)<sup>50</sup>.

Los síntomas “positivos” condicionan la percepción de la realidad (alucinaciones), el contenido o forma del pensamiento (delirios) y la estructuración de la conducta.

**Trastornos del contenido del pensamiento.** La idea delirante es una creencia falsa, basada en una inferencia errónea de la realidad, que es firmemente sostenida a pesar de no ser aceptada por la cultura a la que pertenece el sujeto y a pesar de la existencia de pruebas o experiencias que demuestren lo contrario<sup>49</sup>. Se caracteriza por una certeza subjetiva absoluta y por distintos contenidos.

**Alteraciones de la forma del pensamiento.** La desorganización del pensamiento se refleja en el discurso del sujeto durante la entrevista clínica<sup>51</sup>. Estas alteraciones incluyen: bloqueos, circunstancialidad, tangencialidad, disgregación o incoherencia y neologismos.

**Alteraciones de la vivencia o experiencia del pensamiento.** Son las siguientes:

1. Difusión del pensamiento: el sujeto cree que sus pensamientos pueden ser escuchados y conocidos por los demás como si se difundiesen fuera de su mente.
2. Lectura del pensamiento: el sujeto nota que sus pensamientos son “leídos” por los demás, como si su mente fuese transparente.
3. Inserción del pensamiento: el sujeto experimenta sus pensamientos como extraños, como si no fueran suyos y le fueran impuestos.
4. Robo del pensamiento: el sujeto siente que su mente ha sido vaciada, que no tiene contenido alguno.

**Trastornos de la percepción.** Una alucinación es aquella percepción por cualquier vía sensorial en ausencia de objeto externo. Las alucinaciones auditivas son las más frecuentes, seguidas de las alucinaciones visuales (que obligan a descartar organicidad), táctiles, olfatorias y gustativas. Las alucinaciones auditivas pueden presentarse como voces que hablan entre sí, que comentan o critican los actos del sujeto.

**Trastornos del comportamiento.** Como la conducta desorganizada que traduce el contenido de la ideación delirante o de las alucinaciones. Se manifiesta mediante conductas bizarras, agitación o impulsividad, comportamientos pueriles o infantiles, peculiaridades en el vestido o una sexualidad inapropiada.

Los síntomas “negativos” típicamente afectan a la motivación y a la expresividad emocional. Pueden ser primarios o secundarios a otras manifestaciones clínicas o al tratamiento

TABLA 2

### Síntomas negativos de la esquizofrenia

#### Síntomas afectivos

Aplanamiento afectivo  
Abulia  
Apatía  
Anhedonia

#### Síntomas cognitivos

Alogia  
Déficit atencional y de la memoria de trabajo, verbal y visual  
Alteraciones en las funciones ejecutivas de planificación y abstracción  
Afectación de la cognición social, con disminución de la sociabilidad y tendencia al aislamiento

farmacológico y se han categorizado en síntomas afectivos y cognitivos (tabla 2).

### Sintomatología comórbida

**Síntomas endocrinológicos.** La esquizofrenia se asocia con diabetes, hiperlipidemia e hipertensión. Aunque muchos antipsicóticos causan alteraciones metabólicas, las personas con esquizofrenia poseen frecuentemente otros factores de riesgo que las agravan, como son el estilo de vida sedentario y el hábito tabáquico. También hay evidencias que demuestran que la esquizofrenia por sí misma está relacionada con la resistencia insulínica<sup>52</sup>. Existen datos de hiperprolactinemia no secundaria al tratamiento farmacológico en aproximadamente el 30% de los casos.

**Síntomas neurológicos menores.** Implican una disfunción sutil en la integración sensorial, la coordinación motora y su secuenciación<sup>53</sup>. Estas alteraciones, que han sido observadas en la esquizofrenia, son relativamente estables y no se derivan de la medicación<sup>54</sup>. Recientemente, han sido relacionadas con otros síntomas psicóticos, por ejemplo los problemas de integración sensorial se correlacionan con síntomas deficitarios, desorganización y déficit cognitivo, mientras que la dificultad en la secuenciación de actos motores complejos ha sido ligada a la desorganización<sup>55</sup>.

**Catatonía.** Puede presentarse mediante manifestaciones muy variadas y en distintos trastornos mentales. Según el DSM-5 el cuadro clínico contaría con tres (o más) de los siguientes síntomas<sup>40</sup>:

1. Estupor: ausencia de actividad psicomotora e interacción con el ambiente.
2. Catalepsia: inducción pasiva de una postura mantenida contra la gravedad.
3. Flexibilidad cerea: resistencia al cambio de postura dirigida por el examinador.
4. Mutismo: respuesta verbal ausente o escasa.
5. Negativismo: oposición a instrucciones o estímulos externos.
6. Adopción de una postura: mantenimiento espontáneo contra la gravedad.
7. Manierismo: caricatura extraña de acciones normales.
8. Estereotipia: movimientos repetitivos no dirigidos hacia un objetivo.

9. Agitación.

10. Ecolalia: imitación de los gestos de una persona.

11. Ecopraxia: imitación de los movimientos de una persona.

## Pruebas complementarias

Si bien parece demostrada la existencia de un sustrato biológico asociado a la psicosis, aún no han sido identificados datos concluyentes, ni específicos, en los que poder apoyarse para establecer el diagnóstico y definir las potenciales dianas terapéuticas y los marcadores de estado o riesgo. Se han propuesto posibles biomarcadores<sup>56</sup> (pruebas de neuroimagen, estructural y funcional, pruebas neurofisiológicas, cognitivas, inmunológicas o que miden el estrés oxidativo y la función del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal), pero todavía estamos lejos de poder definir endofenotipos clínicos basados en dichos marcadores biológicos.

### Neuroimagen estructural

Disminución del volumen cerebral, ventriculomegalia, disminución del volumen de los lóbulos frontales, temporales e hipocampo, así como reducción de la simetría cerebral<sup>57</sup>.

### Neuroanatomopatología

Reducción del neuropilo evidenciado por la disminución de la densidad de dendritas. Alteración de la disposición de elementos neuronales en estructuras corticales y límbicas<sup>57</sup>.

### Neuroimagen funcional

Disminución de la actividad en el lóbulo prefrontal, activación de patrones anormales en la región temporal<sup>57</sup>.

### Electrofisiología

Amplitud anormal de la onda P50 y de la P300<sup>57</sup>.

### Neuroquímica

Aumento de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa  $-TNF-\alpha-$ , interferón gamma  $-IFN-\gamma-$ ) y del estrés oxidativo. Expresión reducida de una subunidad del receptor de NMDA en el hipocampo.

### Endocrinología

Disregulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal e hipercortisolemia.

## Diagnóstico diferencial

Los síntomas psicóticos pueden estar asociados a varias enfermedades médicas y psiquiátricas<sup>58</sup>.

Podríamos sospechar de un trastorno psiquiátrico primario si existen antecedentes familiares, aparición insidiosa, comienzo en la adolescencia o antes de los 35 años, presentación variable o si hay alucinaciones auditivas.

El diagnóstico diferencial entre los diversos trastornos psiquiátricos se realiza en base a constructos basados en consensos de expertos y hallazgos de investigación, especialmente los del DSM-5<sup>12</sup>.

## Esquizofrenia

Síntomas psicóticos severos, persistentes (al menos 6 meses) y con una clara disminución del funcionamiento global.

## Trastorno esquizofreniforme

Manifestaciones psicóticas presentes por más de un mes pero menos de 6 meses y no requiere la disminución del funcionamiento.

## Trastorno esquizoafectivo

Concurrencia ininterrumpida de síntomas psicóticos y sintomatología afectiva mayor.

## Trastorno delirante

Presencia de ideación delirante por más de un mes sin criterios de esquizofrenia.

## Trastorno psicótico breve

Presencia de síntomas psicóticos por más de un día pero menos de un mes, con recuperación del funcionamiento premórbido.

## Trastorno esquizotípico de la personalidad

Predomina el déficit social e interpersonal, las distorsiones cognitivas y la perceptiva, y un afecto inapropiado.

## Episodio depresivo mayor con síntomas psicóticos

Síntomas depresivos durante un mínimo de 2 semanas de evolución, junto con malestar significativo y deterioro funcional. Los síntomas psicóticos son secundarios, intermitentes y congruentes con el estado de ánimo depresivo (ideas de culpa, ruina, etc.).

## Psicosis inducida por sustancias

Los síntomas psicóticos son transitorios y están presentes durante o un poco después de la intoxicación.

Con respecto a las psicosis asociadas a enfermedades médicas o alteraciones neurológicas está el *delirium* que se caracteriza por un estado de confusión, alteraciones de la atención y de la orientación, y fluctuación en la intensidad de los

síntomas. Las causas más frecuentes de *delirium* son las alteraciones hidroelectrolíticas, hipoglicemia, hipoxia, hipercapnia, infecciones e intoxicación o abstinencia de fármacos o drogas de abuso (por ejemplo, el *delirium tremens* en la abstinencia alcohólica). Otras causas de *delirium* son: enfermedades tiroideas, paratiroides y adrenales, encefalopatía hepática o urémica, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sífilis, encefalitis por herpes, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple (EM), leucodistrofias, enfermedad de Wilson, porfiria, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, traumatismos craneoencefálicos, tumores cerebrales, accidentes cerebrovasculares o déficit de vitamina B<sub>12</sub>. Es por ello que en el protocolo de evaluación de la psicosis se debe incluir una detección orgánica solicitando tantas pruebas complementarias como sean necesarias.

## Curso y pronóstico

Un 20% de los pacientes con un primer episodio psicótico del espectro esquizofrénico no recaerán en un plazo de seguimiento de 5 años. El periodo de máximo riesgo de recaída tras el primer episodio dura entre 2 y 5 años (periodo crítico). Posteriormente, entre un 50-70% de los pacientes alcanzan un estado clínico estable sin un deterioro significativo posterior (efecto *plateau*)<sup>59</sup>.

El curso de la esquizofrenia, aunque variable, tiende a ser crónico, continuo o recurrente, con grandes diferencias interpersonales. Se caracteriza por la aparición de episodios agudos o "brotos", en ocasiones únicos, con posterior desarrollo fásico tendente hacia la recuperación completa (20-30% de los casos)<sup>10</sup>; la cronificación (14-24%) y/o las recaídas que pueden reducir el nivel y la duración de las siguientes remisiones, empeorar la discapacidad del paciente y aumentar la refractariedad a tratamientos futuros.

En psicosis, se consideran factores de buen pronóstico: inicio agudo y tardío, factores desencadenantes obvios, buena adaptación social, laboral y afectiva premórbida, antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo, buen soporte sociofamiliar, predominio de síntomas positivos y presencia de síntomas de trastornos afectivos. Entre los factores de mal pronóstico se encuentran los siguientes: inicio insidioso y temprano, ausencia de factores precipitantes, mala adaptación social, laboral y afectiva premórbida, historia familiar de esquizofrenia, escaso apoyo sociofamiliar, predominio de síntomas negativos, síntomas y signos de deterioro neuropsicológico, antecedentes de complicaciones obstétricas y agresividad, ausencia de conciencia de enfermedad, sin remisiones en 3 años y muchas recaídas.

Padecer esquizofrenia reduce la esperanza de vida en 15 años, aproximadamente, a causa del aumento de la incidencia de patologías médicas concurrentes (enfermedad cardiovascular, principalmente –el 40% de los pacientes presentan síndrome metabólico–), incremento en el consumo de sustancias tóxicas (40-60% de los pacientes) y mayor riesgo de suicidio<sup>60</sup>. Asimismo, existe una mayor prevalencia de fracaso escolar y laboral, conflictos familiares y aislamiento social<sup>61</sup>.

## Tratamiento

### Modelos asistenciales

El modelo conceptual de Caplan<sup>62</sup> sobre el tratamiento comunitario de las enfermedades mentales incluye la prevención primaria o reducción de factores de riesgo, secundaria o identificación y tratamiento precoz, y la prevención terciaria, en donde el objetivo es limitar las consecuencias de la enfermedad en la cronicidad. Con la desinstitutionalización, tras la reforma psiquiátrica, el modelo asistencial en el trastorno mental grave, en especial la esquizofrenia, se basó en dotar al sistema de recursos rehabilitadores encaminados a reducir y/o enlentecer el deterioro funcional derivado de la cronicidad de la enfermedad. Sin embargo, siguiendo el ejemplo de otras disciplinas médicas, el modelo asistencial en las últimas décadas ha comenzado a dedicar parte de sus recursos a la prevención primaria y secundaria.

La red de salud mental, fundada en los principios de la psiquiatría comunitaria, dispone de diversos dispositivos para el tratamiento de los trastornos psicóticos en sus distintas fases, contando con centros de salud mental, hospitalización completa, hospitalización parcial, servicios de rehabilitación comunitaria y asistencia intensiva en la comunidad.

Todos los pacientes que comienzan con síntomas psicóticos deberían tener acceso a recursos especializados en la atención precoz a la psicosis, donde reciban un abordaje multidisciplinar e integral. Los ensayos clínicos aleatorizados realizados en Dinamarca (OPUS)<sup>63</sup> y el Reino Unido (*Lambeth Early Onset –LEO–*)<sup>64</sup> han demostrado que los servicios especializados en atención precoz a la psicosis presentan mejores resultados a corto plazo (menos de 2 años) sobre los síntomas psicóticos positivos y negativos, funcionamiento laboral y social, adherencia al tratamiento y reducción del número de días de hospitalización. El propósito de efectuar un diagnóstico precoz es asegurar que la persona reciba, en cada momento, la intervención terapéutica más apropiada, específica y basada en la evidencia. El objetivo último es mejorar el pronóstico, reduciendo la mortalidad y previniendo la progresión o empeoramiento del trastorno.

Los diversos abordajes del trastorno psicótico no deben ser excluyentes sino complementarios y, sobre todo, adaptados a cada paciente, considerando su situación clínica, vital, social y familiar. La aportación de los profesionales es parcial y debe incluirse en un diálogo desde el que se construye la realidad, integrando las distintas perspectivas de las personas implicadas<sup>65</sup> para construir un marco comprensivo que permita al individuo seleccionar, agregar y combinar sus vivencias<sup>66</sup> y, de este modo, consolidar una identidad y un papel en su entorno social y familiar.

La intervención precoz puede reducir la transición a psicosis<sup>67</sup>. En el modelo por estadios propuesto por McGorry et al.<sup>68</sup> se recomiendan diversas estrategias de intervención según la situación clínica y la severidad de los síntomas (tabla 3).

TABLA 3

**Estadios clínicos y estrategias de tratamiento (incluye el espectro esquizofrénico y bipolar de las psicosis)**

Estadio	Características	Estrategia terapéutica
0	Riesgo de ansiedad o depresión. Los acontecimientos estresantes cotidianos interfieren con el funcionamiento, pero no hay síntomas definidos	Mejorar la salud mental. Psicoeducación y asesoramiento para los jóvenes y su familia. Asesoramiento
1a	Posibles pródromos. Síntomas de ansiedad o depresión moderados o no específicos, incluyendo algún déficit neurocognitivo. Cambios o deterioro en el funcionamiento que sugieran riesgo	Intensificar las intervenciones primarias, apoyo y asesoramiento, con especial atención a la prevención y evitando el tratamiento farmacológico. Terapia cognitivo conductual, entrevista motivacional y otras intervenciones desde diversas aproximaciones teóricas. Especial énfasis en la prevención de recaídas
1b	EMAR y síntomas psicóticos subclínicos. Cambios neurocognitivos y en el funcionamiento global (GAF < 70)	
2	Primer episodio de un trastorno depresivo mayor o un trastorno psicótico. Déficit neurocognitivo y funcional moderado (GAF 30-50)	Prevención y tratamiento secundario y terciario. Evitar el uso de psicofármacos y, en caso tener indicación, considerar el uso de antidepresivos o benzodiazepinas. Puede ser útil un complemento nutricional con el Omega 3. Abstinencia de tóxicos y prevención de recaídas. Las estrategias de orientación vocacional pueden ayudar a los familiares a hacer frente a la situación
3a, 3b	Recuperación tardía o remisión incompleta del primer episodio	Intervención terciaria con especial énfasis en la prevención de recaídas y en las estrategias clínicas y psicoeducativas que aseguren la total remisión. Uso racional de neurolépticos, estabilizadores del ánimo o antidepresivos
3C	Recaídas recurrentes de los síntomas psicóticos. Estabilización clínica con el tratamiento farmacológico, sin una recuperación del funcionamiento basal antes del primer episodio	Intervenciones terciarias, centradas en la estabilización a largo plazo. Uso racional de neurolépticos. Psicoterapia individual, grupal y familiar
4	Cronicidad. Alteraciones psicopatológicas graves, persistentes, con déficits neurocognitivos y discapacidad	Tratamiento terciario, especial énfasis en la inclusión social y la conciencia de vulnerabilidad. Uso racional de neurolépticos. Psicoterapia individual, grupal y familiar

EMAR: estado mental de alto riesgo; GAF: *Global Assessment of Functioning*. Adaptada de McGorry PD, et al<sup>68</sup>.

## Tratamiento psicofarmacológico

Los antipsicóticos son la primera línea de tratamiento<sup>69</sup> pues han demostrado eficacia en el manejo de las alucinaciones, delirios y suspicacia en varios ensayos clínicos<sup>70</sup>. Se agrupan en dos categorías: primera generación o típicos y segunda generación o atípicos (a partir de la aparición de la clozapina) cuya principal ventaja es que generan menos efectos secundarios extrapiramidales. Su principal mecanismo de acción es el antagonismo de los receptores dopaminérgicos (D2) y su potencia se relaciona con la afinidad que tengan sobre los mismos<sup>71,72</sup>. Clozapina es el único que ha demostrado ser más eficaz que otro<sup>73</sup>. El tratamiento con clozapina, olanzapina y risperidona está asociado a mayor ganancia de peso, mientras que aripiprazol no se asocia a un aumento de los niveles de prolactina ni dislipidemia<sup>74</sup> y tiene un mejor perfil metabólico. Es recomendable la monoterapia con antipsicóticos en dosis estándar para lograr el mejor balance entre los objetivos terapéuticos y los efectos adversos<sup>75</sup> (tabla 4).

El efecto máximo puede aparecer hasta 6 semanas después de iniciado el tratamiento (aunque suele comenzar en las 2 primeras semanas), lo que debe tenerse en cuenta al considerar un cambio o aumento de dosis. En caso de que los síntomas sean refractarios al fármaco tras 6 semanas, se procederá a aumentar la dosis, teniendo en cuenta que las dosis altas sólo deberán mantenerse durante un breve periodo de tiempo. Otra alternativa es realizar un cambio de antipsicótico mediante titulación cruzada o manteniendo el primer fármaco en dosis plenas hasta alcanzar la dosis diana del nuevo,

esta última estrategia es preferible en pacientes con alto riesgo de recaída o según las características particulares de los fármacos utilizados.

Clozapina ha demostrado la mayor eficacia antipsicótica en pacientes resistentes al tratamiento<sup>76</sup>, curiosamente presenta menor afinidad por los receptores dopaminérgicos D2 que por los D4 y por algunos subtipos de receptores serotoninérgicos. Pese a su elevada eficacia, su empleo suele reservarse para casos resistentes, ya que puede provocar neutropenia y agranulocitosis, motivo por el que los pacientes precisan controles periódicos.

Algunos antipsicóticos están disponibles en formulación inyectable de acción prolongada de hasta un mes de duración (decanoato de flufenazina, risperidona, palomitato de paliperidona, aripiprazol) y, aunque algunos estudios sugieren que no garantiza la adherencia, la principal ventaja es que aumentan el periodo transcurrido desde el inicio hasta el abandono del tratamiento<sup>77</sup>, y disminuyen el riesgo de reingreso hospitalario<sup>78</sup>.

TABLA 4

**Dosis de antipsicóticos**

Fármaco	DOh (mg/d)	DOi (mg/d)	DM (mg/d)
Clorpromazina	400-600	25-200	800
Flufenazina	2-15	2-10	12
Haloperidol	2-20	2-10	30
Loxapina	20-80	20	100
Pimozide	8-10	1-2	10/4 (CYP2D6)
Aripiprazol	10-15	10-15	30
Asenapina	10-20	10	20
Clozapina	150-600	25-50	900
Iliperidone	12-24	2	24
Olanzapina	10-20	5-10	30
Paliperidona	6-12	6	12
Quetiapina	150-750 LI/400-800 LP	50	150-750 LI/400-800 LP
Risperidona	2-6	1-2	8
Ziprasidona	40-160	40-80	200

DOh: dosis oral habitual; DOi: dosis oral inicial; DM: dosis máxima; LI: liberación inmediata; LP: liberación prolongada.

Ocasionalmente, las personas con psicosis pueden presentar conductas auto o heteroagresivas que precisen contención. Siempre que sea posible se comenzará con la contención verbal, ofreciendo tratamiento por vía oral. Si no fuera posible, se administraría tratamiento parenteral con benzodiazepinas o antipsicóticos.

**Efectos adversos**

A continuación se describen los principales efectos secundarios de los antipsicóticos<sup>75</sup>.

**Trastornos metabólicos.** La mayoría de los antipsicóticos causa un aumento de peso, hiperglicemia, hiperlipidemia o hipertensión, por lo que deben monitorizarse de forma sistemática (tablas 5 y 6). Si se observa una alteración moderada, se recomienda cambiar a otro antipsicótico con mejor perfil metabólico (por ejemplo, aripiprazol o ziprasidona) y si es grave iniciar, además, tratamiento específico.

**Acatisia.** Inquietud motora con un impulso irresistible de moverse y una incapacidad para permanecer sentado. Tratamiento: lorazepam 1,5 mg cada 12 horas, biperideno hasta 4 mg/día, benzotropina hasta 2 mg/día.

**Disquinesia o parkinsonismo secundario.** Temblor de reposo, rigidez articular, alteración en la marcha. Tratamiento: benzotropina hasta 2 mg/día, biperideno hasta 4 mg/día.

**Distonía.** Contracciones involuntarias de grandes grupos musculares, tortícolis, retrocolis, crisis oculógira, opistótonos. Tratamiento: benzotropina hasta 2 mg o difenhidramina hasta 50 mg/día.

**Efectos anticolinérgicos.** Boca seca, dificultad para orinar, estreñimiento, trastornos de la visión y deterioro cognitivo.

**Elevación de la prolactina.** Se manifiesta clínicamente con galactorrea, alteraciones del ciclo menstrual, disfunción sexual o ginecomastia. El tratamiento indicado es cambiar el antipsicótico.

**Alteraciones del ritmo cardiaco.** Clozapina, ziprasidona y pimozida deben evitarse en pacientes con enfermedad cardiovascular, ancianos y personas en tratamiento con fármacos que prolonguen el intervalo QT.

**Convulsiones.** Los antipsicóticos disminuyen el umbral convulsivo. El tratamiento se deberá monitorizar junto con el neurólogo.

**Síndrome neuroléptico maligno.** Se caracteriza por fiebre, rigidez, alteraciones del nivel de consciencia e inestabilidad autonómica. Es raro pero supone una urgencia por el riesgo de muerte. El tratamiento incluye soporte cardiovascular, control de la hipertermia y balance hidroelectrolítico.

**Otros.** Sedación e hipotensión ortostática.

TABLA 5

**Monitorización del riesgo cardiometabólico**

Estrategia	IMC	TA mm Hg	Ct/LDL mmol/l	Glu mmol/l
Control	< 25	< 140/90	200/130	< 110
Modificación hábito de vida	25 - 30	140-180/90-110	200-239/130-159	110-125
Modificación hábito de vida/cambiar antipsicótico/valoración especialista	> 30	> 180/110	> 239/> 159	> 125

Ct/LDL: colesterol total/colecosterol LDL; Glu: glucosa; IMC: índice de masa corporal; TA: tensión arterial.

TABLA 6

**Efectos secundarios de los antipsicóticos**

Fármaco	SM	DL	SEP	P	S	AC	HO	QT
Clorpromazina	+++	++	+	++	+++	+++	+++	+
Flufenazina	+	+	+++	+++	+	-	-	-
Haloperidol	+	+	+++	+++	++	-	-	+
Loxapina	++	-	++	++	++	+	+	+
Perfenazina	++	-	++	++	++	-	-	-
Pimozida	+	-	+++	++	+	+	+	++
Tiotixeno	++	-	+++	++	+	-	+	+
Trifluoperazina	++	-	+++	++	+	-	+	-
Aripiprazol	+	-	++	-	+	-	-	+/-
Asenapina	++	-	++	++	++	-	+	+
Clozapina	++++	++++	-	-	+++	+++	+++	+
Olanzapina	++++	++++	+	+	++	++	+	+
Paliperidona	+++	+	++	+++	+	-	++	+
Quetiapina	+++	+++	-	-	++	+	++	++
Risperidona	+++	+	+++	+++	+	-	++	+
Ziprasidona	-	-	+	+	+	-	+	++

AC: efectos anticolinérgicos; DL: dislipemia; HO: hipotensión ortostática; P: elevación de prolactina; QT: aumento del intervalo; S: sedación; SEP: síntomas extrapiramidales; SM: ganancia de peso.

**Psicoterapéutico**

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sugiere que los objetivos de los tratamientos psicológicos y psicosociales deberían ser:

1. Disminuir la vulnerabilidad de la persona.
2. Reducir el impacto de los acontecimientos vitales estresantes.
3. Minimizar los síntomas.
4. Mejorar la calidad de vida.
5. Disminuir el riesgo
6. Mejorar la comunicación y las estrategias de afrontamiento
7. Aumentar la adherencia al tratamiento.

Los tratamientos psicológicos que en la actualidad tienen mayor evidencia y que han sido recomendados por la NICE<sup>75</sup> son la psicoterapia cognitivo conductual y la terapia de familia.

El objetivo de la terapia cognitivo conductual (TCC) es la evaluación de síntomas para luego identificar el correlato cognitivo y conductual y, de este modo, desarrollar técnicas que

permitan que el paciente construya alternativas más realistas, atribuciones no estresantes y estrategias de afrontamiento<sup>79</sup>. Otros beneficios esperados en la TCC son el afrontamiento de la enfermedad, el conocimiento de la misma y la adherencia al tratamiento. La TCC ha demostrado ser efectiva al disminuir la severidad de los síntomas<sup>80</sup>, las recaídas<sup>81</sup>, el funcionamiento social<sup>82</sup> y la conciencia de enfermedad. No obstante, la NICE<sup>75</sup> recomienda que los profesionales utilicen los principios psicoanalíticos y psicodinámicos para ayudar a los pacientes a entender las experiencias psicóticas y las relaciones interpersonales, ya que este tipo de enfoques puede favorecer un análisis de la vulnerabilidad y significación de sus experiencias psicóticas en base a la seguridad, autonomía y a una imagen integrada y estable de sí mismo<sup>79</sup>.

Las intervenciones familiares sistémicas actuales pretenden la movilización de los propios recursos de la familia, enfatizando en la interacción y comunicación entre los miembros de la misma. También pretenden poner de manifiesto cómo cada uno influye sobre los demás y cómo la enfermedad puede generar alianzas, dependencias y abandonos<sup>83</sup>. Las terapias familiares de corte psicoeducativo son las que acumulan mayor evidencia, su objetivo principal es la prevención de recaídas y la disminución del estrés familiar. Las intervenciones familiares han demostrado ser eficaces en la disminución del riesgo de recaídas, ingresos hospitalarios, severidad de los síntomas, funcionamiento social y conciencia de enfermedad<sup>75</sup>. Los resultados de McFarlane et al<sup>84</sup> sugieren que la intervención familiar de corte asertivo comunitario que incluye grupos multifamiliares (GMF), psicoeducativos, orientación vocacional y tratamiento farmacológico, tiene un efecto significativo en la mejoría de los síntomas positivos, negativos y funcionamiento global de pacientes con primeros episodios. Los GMF ofrecen un espacio para trabajar el vínculo y para entender las bases de desarrollo interpersonal en la recuperación<sup>85</sup>.

Por otro lado, la psicoterapia de grupo favorece el aprendizaje interpersonal a través de un ambiente neutral, seguro y horizontal<sup>79</sup>.

## Recomendaciones terapéuticas

Son las siguientes<sup>75</sup>.

1. En pacientes con un primer episodio psicótico se debe iniciar un tratamiento con antipsicóticos orales y psicoterapia (individual y/o familiar).

2. Es recomendable que el paciente participe junto al profesional en la elección del fármaco, teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio de cada una de las opciones.

3. Antes de iniciar el tratamiento con antipsicóticos es necesario realizar un estudio basal en busca de factores de riesgo.

Hay evidencias de que algunas personas han podido hacer frente a la psicosis sin tratamiento farmacológico<sup>86</sup>, y otras sugieren que el funcionamiento neurocognitivo y social puede tener una mejor evolución sin tratamiento<sup>87,88</sup>. Un estudio preliminar sugiere que las intervenciones psicológicas pueden ser beneficiosas sin necesidad de antipsicóticos<sup>89</sup>. Tales consideraciones han abierto el debate y han puesto en

cuestión la premisa de que el tratamiento farmacológico es la estrategia de primera línea para los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, aunque está ampliamente aceptado y demostrado que los antipsicóticos siguen siendo un componente esencial en el tratamiento<sup>75</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis      ✓ Artículo de revisión  
 ✓ Ensayo clínico controlado      ✓ Guía de práctica clínica  
 ✓ Epidemiología

- Beer MD. Psychosis: from mental disorder to disease concept. *Hist Psychiatry*. 1995;6(22Pt2):177-200.
- Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. New York: Krieger; 1919.
- Bleuler E. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. New York: International University Press; 1950.
- Schneider K. *Clinical psychopathology*. New York: Grune & Stratton; 1959. xvi. p. 173.
- ✓ ●● Lahera G, Freund N, Saiz-Ruiz J. Salience and dysregulation of the dopaminergic system. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6(1):45-51.
- ✓ ●● van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Vollebergh W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(7):663-8.
- ✓ ●● Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppalami K, Isometsa E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):19-28.
- ✓ ●● van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*. 2009;39(2):179-95.
- ✓ ●● Aleman A, Kahn RS, Seltén JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(6):565-71.
- ✓ ●● an der Heiden W, Hafner H. The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250(6):292-303.
- ✓ ●● Oliva-Moreno J, López-Bastida J, Osuna-Guerrero R, Montejó-González AL, Duque-González B. The costs of schizophrenia in Spain. *Eur J Health Econ*. 2006;7(3):182-88.
- American Psychiatric Association, American Psychiatric Association. *DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5<sup>th</sup> ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013. xiv. p. 947.
- ✓ ●● Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(12):1187-92.
- ✓ ●● Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2013;381(9875):1371-9.
- ✓ ●● Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*. 2009;460(7256):744-7.
- ✓ ●● Doherty JL, O'Donovan MC, Owen MJ. Recent genomic advances in schizophrenia. *Clin Genet*. 2012;81(2):103-9.
- ✓ ●● Gejman PV, Sanders AR, Duan J. The role of genetics in the etiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(1):35-66.
- ✓ ●● Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull*. 2009;35(3):528-48.
- ✓ ●● Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009;460(7256):748-52.
- ✓ ●● International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*. 2008;455(7210):237-41.

21. ● Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, Marion RW. Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet.* 1992;42(1):141-2.
22. ● Karayiorgou M, Simon TJ, Gogos JA. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(6):402-16.
23. ● Pino O, Guilera G, Gómez-Benito J, Najas-García A, Rufian S, Rojo E. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2014;42(4):185-95.
24. ● Corcoran C, Walker E, Huot R, Mittal V, Tessner K, Kestler L, et al. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr Bull.* 2003;29(4):671-92.
25. ● ● Hambrecht M, Hafner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1996;40(11):1155-63.
26. ● ● Wicks S, Hjern A, Gunnell D, Lewis G, Dalman C. Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis: a national cohort study. *The Am J Psychiatry.* 2005;162(9):1652-7.
27. ● ● van Os J, Rutten BP, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull.* 2008;34(6):1066-82.
28. ● ● Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H, Koliakou A, Falcone MA, Paparelli A, et al. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry.* 2012;72(10):811-6.
29. ● ● Haukvik UK, Saetre P, McNeil T, Bjerkan PS, Andreassen OA, Werge T, et al. An exploratory model for G x E interaction on hippocampal volume in schizophrenia; obstetric complications and hypoxia-related genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(7):1259-65.
30. ● ● Aas M, Djurovic S, Athanasiu L, Steen NE, Agartz I, Lorentzen S, et al. Serotonin transporter gene polymorphism, childhood trauma, and cognition in patients with psychotic disorders. *Schizophr Bull.* 2012;38(1):15-22.
31. ● ● Alemany S, Goldberg X, van Winkel R, Gasto C, Peralta V, Fanas L. Childhood adversity and psychosis: examining whether the association is due to genetic confounding using a monozygotic twin differences approach. *Eur Psychiatry.* 2013;28(4):207-12.
32. ● ● Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci.* 2013;16(1):33-41.
33. ● ● Bergink V, Gibney SM, Drexhage HA. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol Psychiatry.* 2014;75(4):324-31.
34. ● ● Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2013;74(6):400-9.
35. ● ● Rapoport JL, Gogtay N. Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder. *Int J Dev Neurosci.* 2011;29(3):251-8.
36. ● ● Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry.* 2012;17(12):1228-38.
37. ● ● Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res.* 1994;28(3):239-65.
38. ● ● Takahashi N, Sakurai T, Davis KL, Buxbaum JD. Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia. *Prog Neurobiol.* 2011;93(1):13-24.
39. ● ● Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC. Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2011;70(7):672-9.
40. ● ● Gaur N, Gautam S, Gaur M, Sharma P, Dadheech G, Mishra S. The biochemical womb of schizophrenia: A review. *Indian J Clin Biochem.* 2008;23(4):307-27.
41. ● ● Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):549-62.
42. ● ● Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(1):4-15.
43. ● ● Haller CS, Padmanabhan JL, Lizano P, Torous J, Keshavan M. Recent advances in understanding schizophrenia. *F1000Prime Rep.* 2014;6:57.
44. ● ● Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(12):998-1007.
45. ● ● Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160(1):13-23.
46. ● ● Phillips LJ, Yung AR, McGorry PD. Identification of young people at risk of psychosis: validation of Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic intake criteria. *Aust N Z J Psychiatry.* 2000;34 Suppl:S164-9.
47. ● ● Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull.* 1996;22(2):353-70.
48. ● ● Frangou S. Early onset schizophrenia: cognitive and clinical characteristics. En: Sharma TH, editor. *The early course of schizophrenia.* Oxford: Oxford University; 2006. p. 59-69.
49. ● ● Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5<sup>th</sup> ed. (DSM5). Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
50. ● ● Oliver Freudenreich APWadCG. *Psychosis and Schizophrenia.* Clinicalkey. Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry. p. 371-89.
51. ● ● Álvarez JM, Sauvagnat F. *Fundamentos de psicopatología psicoanalítica.* Madrid: Síntesis; 2004. p. 783.
52. ● ● Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Br J Psychiatry Suppl.* 2004;47:S64-6.
53. ● ● Heinrichs DW, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1988;145(1):11-8.
54. ● ● Arango C, Bartko JJ, Gold JM, Buchanan RW. Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999;156(9):1349-57.
55. ● ● Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000;157(4):560-5.
56. ● ● Ahmed AO, Buckley PF, Hanna M. Neuroimaging schizophrenia: a picture is worth a thousand words, but is it saying anything important? *Curr Psychiatry Rep.* 2013;15(3):345.
57. ● ● Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res.* 2008;106(2-3):89-107.
58. ● ● Waltham MA. Clinical manifestations, differential diagnosis, and initial management of psychosis in adults [Internet]. 2014.
59. ● ● Segarra R. *Abordaje Integral de las Fases Iniciales de las Psicosis.* Una visión crítica. Madrid: Panamericana; 2014.
60. ● ● Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Canive JM, et al. Substance use in persons with schizophrenia: baseline prevalence and correlates from the NIMH CATIE study. *J Nerv Ment Dis.* 2006;194(3):164-72.
61. ● ● Freudenreich OW, Anthony P, Goff, D. *Psychosis and schizophrenia.* Massachusetts: General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry; 2008. p. 371-89.
62. ● ● Gerald C. *Principios de psiquiatría preventiva.* Barcelona: Ediciones Paidós Ibérica; 1996.
63. ● ● Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Ohlenschlaeger J, le Quach P, et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(7):762-71.
64. ● ● Craig TK, Garety P, Power P, Rahaman N, Colbert S, Fornells-Ambrojo M, et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ.* 2004;329(7474):1067.
65. ● ● Seikkula J. Open dialogues with good and poor outcomes for psychotic crises: examples from families with violence. *J Marital Fam Ther.* 2002;28(3):263-74.
66. ● ● Larsen JA. Finding meaning in first episode psychosis: experience, agency, and the cultural repertoire. *Med Anthropol Q.* 2004;18(4):447-71.
67. ● ● Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f185.
68. ● ● McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry.* 2006;40(8):616-22.
69. ● ● Marder-Stroup TS, S. *Pharmacotherapy for schizophrenia: Acute and maintenance phase treatment.* UpToDate. [Consultado Septiembre de 2014].
70. ● ● Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* 2010;36(1):71-93.
71. ● ● Agid O, Mamo D, Ginovart N, Vitcu I, Wilson AA, Zipursky RB, et al. Striatal vs extrastriatal dopamine D2 receptors in antipsychotic response--a double-blind PET study in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(6):1209-15.
72. ● ● Kapur S, Remington G. Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry.* 2001;50(11):873-83.
73. ● ● Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9657):31-41.
74. ● ● Datta SS, Kumar A, Wright SD, Furtado VA, Russell PS. Evidence base for using atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Schizophr Bull.* 2014;40(2):252-4.
75. ● ● National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management.* London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.

76. ● ● 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.
77. ● ● Zhu B, Ascher-Svanum H, Shi L, Faries D, Montgomery W, Marder SR. Time to discontinuation of depot and oral first-generation antipsychotics in the usual care of schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2008;59(3):315-7.
78. ● ● Schooler NR. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2003;64Suppl16:14-7.
79. ● ● Garcia Cabeza I. Evolución de la psicoterapia en la esquizofrenia. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 2008;28:9-25.
80. Rector NA, Seeman MV, Segal ZV. Cognitive therapy for schizophrenia: a preliminary randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2003;63(1-2):1-11.
81. Garety PA, Fowler DG, Freeman D, Bebbington P, Dunn G, Kuipers E. Cognitive-behavioural therapy and family intervention for relapse prevention and symptom reduction in psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2008;192(6):412-23.
82. ● ● Startup M, Jackson MC, Bendix S. North Wales randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy for acute schizophrenia spectrum disorders: outcomes at 6 and 12 months. *Psychol Med*. 2004;34(3):413-22.
83. ● ● Cullberg J. *Psicosis: una perspectiva integradora*. Madrid: Fundación para la Investigación y Tratamiento de la Esquizofrenia y otras Psicosis; 2007.
84. ● ● McFarlane WR, Levin B, Travis L, Lucas FL, Lynch S, Verdi M, et al. Clinical and functional outcomes after 2 years in the early detection and intervention for the prevention of psychosis multisite effectiveness trial. *Schizophr Bull*. 2015;41(1):30-43.
85. ● ● Gumley AI, Taylor HE, Schwannauer M, MacBeth A. A systematic review of attachment and psychosis: measurement, construct validity and outcomes. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(4):257-74.
86. ● ● Harrow M, Jobe TH, Faull RN. Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study. *Psychol Med*. 2012;42(10):2145-55.
87. ● ● Faber G, Smid HG, Van Gool AR, Wiersma D, Van Den Bosch RJ. The effects of guided discontinuation of antipsychotics on neurocognition in first onset psychosis. *Eur Psychiatry*. 2012;27(4):275-80.
88. ● ● Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(9):913-20.
89. ● ● Morrison AP, Turkington D, Wardle M, Spencer H, Barratt S, Dudley R, et al. A preliminary exploration of predictors of outcome and cognitive mechanisms of change in cognitive behaviour therapy for psychosis in people not taking antipsychotic medication. *Behav Res Ther*. 2012;50(2):163-7.