

# Oportunidad (y riesgos) de la intervención precoz en la esquizofrenia

Guillermo Lahera Forteza\*

## Ante un nuevo paradigma.

Hartos del pesimismo kraepeliniano acerca del curso invariablemente deteriorante de la esquizofrenia, los psiquiatras de medio mundo se lanzaron en los años 90 a un vertiginoso intento de atacar la enfermedad desde sus fases iniciales, con el fin de detener su avance y reducir el impacto negativo sobre el paciente, la familia y la sociedad. El pionero estudio de Fallon (1992) en el condado de Buckinghamshire –cuya metodología, hoy en día, nos sonrojaría– desencadenó una ola de optimismo generalizado que tuvo su inmediato reflejo en la implementación de numerosos programas de detección e intervención en los pródromos esquizofrénicos. Diversos grupos de investigación, enmarcados en estas clínicas específicas, han mostrado, en los últimos años, una producción científica más que notable, destacando los trabajos de McGorry, Yung y Phillips en la clínica PACE (*Personal Assessment and Crisis Evaluation*) de Melbourne, de Miller y McGlashan en Yale, de Klosterkötter en Colonia, de Larsen en Oslo, de Zipursky y Addington en Toronto y, en nuestro país, de Vázquez-Barquero, con sus respectivos equipos. Todo ello ha dado lugar a un cambio de paradigma en el abordaje de la enfermedad mental grave, priorizando el estudio y tratamiento de las fases iniciales frente a las establecidas, siguiendo la máxima de Sullivan, de 1927: "... el psiquiatra ve demasiados pacientes en sus estadios finales y trata demasiados pocos en sus fases psicóticas".

Este nuevo paradigma tiene unos objetivos deseados por todos: detectar a los sujetos que van a desarrollar esquizofrenia e, interviniendo

sobre los factores de riesgo decisivos, detener esta progresión. Se trata, pues, de una medida preventiva teóricamente impecable. El problema es que la realidad es muy compleja, la validez de los constructos discutible, la heterogeneidad clínica muy alta, la capacidad predictiva de las escalas moderada–baja y nuestra capacidad para incidir sobre los factores de riesgo controvertida. Por todo esto, y para conseguir mejor el objetivo final de la prevención, es necesario introducir elementos críticos en el debate. Es preciso moderar con la reflexión el excesivo optimismo que puede conducirnos hacia la frustración, sin llegar al extremo, claro, del escritor Saramago, quien considera que "hoy sólo son optimistas los seres insensibles, estúpidos o millonarios".

## Intervención precoz: prevención o tratamiento.

El primer aspecto a considerar es la delimitación conceptual de la intervención temprana. De inicio, supone una medida de prevención *secundaria*, esto es, de detección precoz. Pero, dado que el inicio de la esquizofrenia es a menudo insidioso y con predominio de sintomatología negativa, algunos autores afirman que los pródromos son ya esquizofrenia, y por tanto su tratamiento constituiría prevención terciaria o rehabilitación. Por otro lado, para complicar más las cosas, a menudo se recluta en estas clínicas pacientes de alto riesgo de esquizofrenia sin todavía clínica prodrómica, sino con *marcadores de vulnerabilidad* (riesgo genético, antecedentes de complicaciones obstétricas, retraso psicom-

---

\*Psiquiatra. Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid).

La cuestión de si la intervención precoz es prevención o tratamiento, en resumen, alude a las dificultades para establecer los límites entre la normalidad y la esquizofrenia.

tor...). Intervenir para que estos pacientes no lleguen a desarrollar la enfermedad supone, estrictamente, prevención *primaria*. Así pues, hablamos de intervenciones que oscilan en un *continuum* entre las prevenciones primaria, secundaria y terciaria, lo cual es un reflejo inevitable del *continuum* entre la vulnerabilidad, los *pródromos* y la clínica esquizofrénica.

Con otro criterio, Mrazek & Haggerty (1994) clasifican las medidas de prevención en tres grupos: *universales*, en las que la diana sería la población general; *selectivas*, en las se actúa sobre un grupo poblacional asintomático aunque con riesgo incrementado (el ejemplo es la vacunación de personas que van a viajar a zonas endémicas); e *indicadas*, en las que se interviene sobre sujetos que ya muestran algunas anomalías que les identifican como de alto riesgo de enfermedad. La intervención precoz en esquizofrenia, de este modo, sería una intervención *indicada*, si bien se da el hecho de que esas anomalías identificatorias a menudo no son percibidas por el paciente como tales, o no existe un sufrimiento manifiesto al respecto. Hay que aclarar que las escalas de detección de *pródromos* de esquizofrenias suelen recoger 3 grupos de pacientes: 1. aquellos pacientes con síntomas psicóticos *atenuados*, del tipo de la personalidad esquizotípica del DSM-IV; 2. aquellos con sintomatología psicótica *intermitente*, de duración inferior a una semana; y 3. aquellos con sintomatología inespecífica, como ansiedad y depresión, pero con una reducción de la escala GAF de funcionamiento global de 30, y en un familiar de primer grado de un paciente del espectro esquizofrénico (Yung et al, 1998).

La cuestión de si la intervención precoz es prevención o tratamiento, en resumen, alude a las dificultades para establecer los límites entre la normalidad y la esquizofrenia. Considerando que algunos autores afirman que entre el 20 y 50 % de los familiares de pacientes esquizofrénicos cumplen criterios de esquizotaxia (esto es, síntomas negativos y déficit neurocognitivo asociados

a riesgo genético; Faraone, 1995) y que la prevalencia de la esquizofrenia es del famoso 1 %, parece existir un amplio grupo poblacional con alta *vulnerabilidad psicótica*. Este grupo puede evolucionar, dependiendo de numerosos factores del ambiente biológico y social, hacia la esquizofrenia, hacia las personalidades A del DSM-IV o pueden permanecer con un limitado, pero a menudo satisfactorio, funcionamiento. En algunos casos, da la impresión de que la maquinaria fisiopatológica de la esquizofrenia comienza a funcionar, lo que se traduce en un cambio profundo de la experiencia interna del sujeto, que le genera ansiedad, extrañeza, suspicacia y tendencia al retraimiento: aparecen, así, los *pródromos* de la esquizofrenia. La intervención precoz debe afinar al máximo la diana de sus intervenciones, para evitar una excesiva disparidad de resultados. Por ejemplo, no requiere el mismo abordaje un adolescente tímido con un familiar esquizofrénico que otro que ya refiere alucinaciones auditivas aunque de forma intermitente.

### **Inespecificidad de la clínica prodrómica: los falsos positivos.**

Los síntomas más frecuentes de la fase prodrómica son: disminución de la atención y la concentración, falta de motivación, humor depresivo, trastornos del sueño, ansiedad, aislamiento social, suspicacia, deterioro del funcionamiento o irritabilidad (Yung, 1996). Esta clínica es sumamente inespecífica y fácilmente se confunde con crisis de la adolescencia, inicios de trastornos de la personalidad (no sólo del cluster A), depresiones, síndrome amotivacional asociado al abuso de cannabis, consumo de otros tóxicos o fases incipientes de otras enfermedades mentales graves, como trastorno bipolar o TOC. A esto se añade la dificultad que suele tener el paciente adolescente para percibir, interpretar y expresar estos cambios pre-psicóticos.

*El sujeto que es –o será,  
le dicen– esquizofrénico  
sufre hoy en día un riesgo  
alto de discriminación y  
recae en él un prejuicio  
negativo muy arraigado.*

Los actuales programas de detección precoz identifican sujetos de alto riesgo y se interviene sobre ellos, pero ¿cuántos de ellos no son realmente pre-psicóticos? A este respecto, la escala con mayor capacidad predictiva es la SIPS de McGlashan (2001), que muestra una predicción de conversión a psicosis del 46 % en 6 meses y del 64 % en 12 meses (Miller et al, 1999). La escala CAARMS de McGorry identificó a un grupo de alto riesgo, de los cuales el 40 % desarrolló psicosis franca en un año. La escala de Bonn de síntomas básicos fue utilizada para un seguimiento de pacientes prodrómicos durante 9,6 años; al final del estudio, el 49,4 % había desarrollado psicosis. A menudo las clínicas de detección precoz intervienen psico-socialmente sobre los sujetos, lo que puede afectar a la tasa de conversión. De este modo, el grupo asiático de Lam et al (2006) publicó una tasa de conversión del 29 % en 6 meses, y Vallina et al (2003) del 12 % en un año. Los datos más replicados han sido los de Miller et al (2001), con una muestra de 104 sujetos y una conversión del 35 %.

Todos estos estudios de seguimiento constituyen una gran aportación, entre otras cosas porque revelan importantes problemas de validez en el concepto (retrospectivo) de pródromo. El gran desafío, obviamente, es el porcentaje de *falsos positivos*, es decir, personas que son clasificadas como “de alto riesgo mental” o “con sintomatología prodrómica” y que no desarrollan la enfermedad. Se han vertido distintas explicaciones a este fenómeno: es posible que este grupo de pacientes se incluya en la significativa aunque pequeña proporción de la población general que manifiesta síntomas psicóticos atenuados o aislados sin experimentar malestar o discapacidad; es posible que estos pacientes lleven a cabo su conversión a la psicosis *después* de la evaluación, toda vez que sabemos que el periodo prodrómico puede durar años o lustros; es posible, incluso, que la propia detección y/o intervención temprana detenga la progresión a

psicosis. Estaríamos hablando entonces, como ha acuñado McGorry (2003), de falsos positivos falsos. Pero estas posibilidades no llenan el cupo y, admitámoslo, nuestros actuales instrumentos clínicos de detección no son suficientemente válidos y precisos. La incorporación de otras medidas de vulnerabilidad para la psicosis, tales como anomalías neuroanatómicas y neurofisiológicas, déficits neuropsicológicos y marcadores genéticos ayudarían quizá a delimitar mejor esta población pre-psicótica (Pedreira & Lahera, 2005).

No ha de extrañarnos que haya problemas de validez en los pródromos de esquizofrenia, ya que el propio concepto de esquizofrenia los tiene. Como señalan Peralta et al (2005), su validez descriptiva es baja (no existen, de hecho, síntomas específicos), su validez *predictiva* es baja (hay esquizofrenias con buena y mala evolución) y su validez *externa* o de constructo es aún peor (no hay correlatos objetivos que apoyen el diagnóstico). Hay que cuestionarse, pues, la validez del constructo categorial y valorar las dimensiones psicopatológicas, lo que puede aplicarse especialmente a la detección de pródromos.

### **Valorando el riesgo de estigmatización.**

El sujeto que es –o será, le dicen– esquizofrénico sufre hoy en día un riesgo alto de discriminación y recae en él un prejuicio negativo muy arraigado. Por este motivo, los aspectos éticos de la intervención precoz deben considerarse detenidamente, más aún conociendo la tasa de falsos positivos que hemos comentado.

Imaginemos el impacto negativo que puede tener en un sujeto que ha vivido traumáticamente la esquizofrenia, por ejemplo, de su hermano mayor, el acudir a una clínica donde pueda leerse: “Detección Precoz de Esquizofrenia”. O lo mismo para la familia de un chico retraído y consumidor de cannabis que se encuentra desorien-

*Un programa de intervención precoz no debe servir para una psiquiatrización de cualquier frustración o sufrimiento del adolescente sano.*

tada ante el problema. Sería recomendable, por tanto, evitar una terminología estigmatizadora, y que la ubicación de los centros de reclutamiento tampoco lo fuera (por ejemplo, evitar las unidades de hospitalización). El abordaje debería ser integral, y no sólo limitarse a estudiar o no su evolución a esquizofrenia, sino evaluar y tratar lo que el paciente presente. Es evidente que esto resta operatividad, dado que exige equipos más amplios, pero ya hemos hablado de que se trata de una sintomatología heterogénea, que evoluciona en el tiempo y que cuenta con muchos factores involucrados. Lo que a los 15 años es una depresión con síntomas obsesivos en un sujeto retraído puede dar la cara a los 17 como un inicio de esquizofrenia. La utilidad de estos programas puede ampliarse a la detección del trastorno bipolar incipiente o de trastornos graves de personalidad. Seguramente, si circunscribimos nuestra acción preventiva estrictamente a la esquizofrenia no sólo encontraremos a la larga falsos positivos sino también falsos negativos (sujetos que no han sido admitidos en el programa y que luego desarrollan la enfermedad). En psiquiatría, cada vez aparece más evidente la permeabilidad entre las distintas categorías diagnósticas, probablemente reflejo de la compleja relación entre la variabilidad genética y ambiental de cada sujeto.

La intervención precoz, por tanto, debe captar, evaluar y tratar a los pacientes con alto riesgo de enfermedad mental grave, evitando transmitir al paciente y a la familia que el destino "pensado" para ellos sea exclusivamente la esquizofrenia, y, en caso de evolucionar hacia otro trastorno, proporcionarle el tratamiento adecuado. Es fundamental complementar toda intervención con medidas psicoeducativas que enfatizan los recursos del sujeto para recuperarse y la no – inevitabilidad de la evolución, y –aún más importante– entrenar a los profesionales para diferenciar las conductas normales de las patológicas. Un programa de intervención precoz no

debe servir para una psiquiatrización de cualquier frustración o sufrimiento del adolescente sano (los lectores psiquiatras que trabajen en Centros de Salud Mental saben de qué peligro estoy hablando...).

### **La cuestión farmacológica.**

Éste es el aspecto más controvertido de la intervención precoz, y donde mayor cautela es necesaria antes de desarrollar amplios planes de intervención. La reciente revisión Cochrane del 2006 concluyó al respecto que no existía literatura concluyente que justificara tratar farmacológicamente a los pacientes prodrómicos, aunque por otro lado existen varios estudios que sugieren que el periodo de psicosis no tratada puede relacionarse con una peor evolución posterior (Loebel et al, 1992). Existe un ensayo clínico randomizado (no ciego) que comparó un tratamiento combinado de dosis bajas de risperidona + terapia cognitiva frente a un case management al uso. A los 6 meses el primer grupo obtenía una tasa inferior de recaídas, pero esta diferencia dejaba de ser significativa a los 12 meses (McGorry et al, 2002). El tratamiento combinado, pues, parecía retrasar pero no evitar la transición a la enfermedad. El siguiente gran ensayo clínico comparó olanzapina a dosis de 5-15 mg/d frente a placebo, y no encontró diferencias significativas en la tasa de conversión a psicosis en 1 año y sí, en cambio, en el peso de los pacientes (McGlashan et al, 2006). Analizando el estudio con más profundidad vemos que quizá no hubo diferencias por falta de potencia estadística: el grupo tratado con olanzapina tuvo una conversión a psicosis del 16 % y el de placebo del 37 %.

En un futuro cercano aparecerán más estudios al respecto y, si su diseño metodológico es correcto, nos sacarán de dudas. Pero un hecho parece claro: la intervención precoz en esquizofrenia –asunto complejo y delicado, como esta-

mos viendo, pero indudablemente necesario— no consiste en una administración indiscriminada de medicación neuroléptica a los sujetos. Parece sensato pensar en administrar neurolépticos a los pacientes prodrómicos con predominio de síntomas psicóticos positivos atenuados, por ejemplo, pero no a los otros. Los antipsicóticos reducen eficazmente la sintomatología positiva pero no actúan significativamente sobre las alteraciones cognitivas ni los síntomas negativos, y no detienen la progresión de la enfermedad. Además estos fármacos no están libres de efectos secundarios (por ejemplo a nivel metabólico, como refleja el ensayo clínico comentado) y su administración puede conllevar unas cogniciones implícitas (“debes tomar fármacos para la esquizofrenia porque vas a tener esquizofrenia”) con un posible efecto negativo. Algunos autores han ido más allá, y están investigando los beneficios del tratamiento antipsicótico en familiares de esquizofrénicos (Tsuang et al, 2005), lo cual abre otra inquietante vía de medicalización de esta población.

Por otro lado, se han especulado otras vías de abordaje farmacológico del paciente prodrómico, como neuroprotectores (Lieberman et al, 2007) o antidepresivos (Cornblatt, 2002), que están a la espera de validación. Ojalá se logren algún día fármacos que actúen sobre la etiopatogenia de la esquizofrenia, bien en el nivel de la expresión genética, bien en el nivel de los circuitos electroquímicos implicados. Pero a día de hoy el abordaje farmacológico se basa en el bloqueo o potenciación de determinados neurotransmisores, lo que limita su utilidad al tratamiento sintomático de situaciones groseras en las que uno de ellos está hipo o hiperactivo (ej. psicosis activa, manía, depresión...). Por ello, para detener la sutil progresión de los pródromos esquizofrénicos está más indicado un abordaje psicosocial, basado en la terapia de apoyo, psicoeducativa, cognitivo-conductual y familiar. Complementar o no esta intervención precoz

con fármacos queda a discreción del terapeuta, según la sintomatología específica del paciente.

### **La oportunidad, pese a todo.**

En definitiva, la intervención temprana en la esquizofrenia, como medida preventiva, constituye una gran oportunidad, que tiene algunos problemas: 1. la incidencia de la enfermedad es baja para que compense realizar un *screening* en población general; 2. los factores de riesgo que inciden en la evolución a la esquizofrenia son múltiples y, en ocasiones, ya inmodificables en el momento de la intervención (p.ej. las complicaciones obstétricas); y 3. nuestra capacidad para actuar sobre ese modelo de vulnerabilidad es reducida. Sobre este punto, por ejemplo, pese a saber que los acontecimientos estresores desencadenan la enfermedad, resulta difícil convencer a un adolescente de que no viaje, no cambie de domicilio, no consuma tóxicos y procure mantener una pareja estable. En todo caso, si nos hace caso la probabilidad de enfermar será menor, es verdad, pero también su sentido de la libertad.

En este artículo hemos revisado diversos aspectos relativos a la intervención precoz, avisando de algunos peligros y fallos de nuestros planteamientos en torno a ella. La alternativa, por supuesto, no implica adoptar una actitud nihilista de “laissez faire” respecto a la emergencia e instauración de un trastorno tan severo como la esquizofrenia, sino todo lo contrario, un perfeccionamiento de los programas preventivos.

Por último, este perfeccionamiento nos permitirá estudiar con detalle la fenomenología de los pródromos de la esquizofrenia, que a su vez nos informará sobre los circuitos cerebrales que empiezan a alterarse en esta fase (p.ej. las vivencias de familiaridad y extrañeza, la atribución de significado al entorno, la visión de uno mismo, la capacidad de focalización y atención...) hasta convertirse, en el curso de meses o años, en una

*Resulta difícil convencer a un adolescente de que no viaje, no cambie de domicilio, no consuma tóxicos y procure mantener una pareja estable.*

esquizofrenia franca. Sabemos que el análisis de estos estadios precoces de la esquizofrenia es un terreno arduo, dada la gran heterogeneidad clínica, la sutileza de muchas disfunciones y el insuficiente poder predictor de los instrumentos de medida, pero es a su vez otra oportunidad única para descubrir la base etiopatogénica de la enfermedad.

### **Bibliografía.**

- Cornblatt BA. The New York high risk project to the Hillside recognition and prevention (RAP) program. *Am J Med Genet.* 2002 Dec 8;114(8):956-66.
- Entrevista de José Saramago al diario El País 3 de Marzo 2007.
- Falloon, I.R.H. Early intervention for first episodes of schizophrenia: A preliminary exploration. *Psychiatry*, 55:4-15, 1992.
- Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS, Pepple JR, Lyons MJ, Tsuang MT. Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a diagnostic efficiency analysis. *J Abnorm Psychol.* 1995 May;104(2):286-304.
- Joachim Klosterkötter, MD; Martin Hellmich, SMD; Eckhard M. Steinmeyer, PhD; Frauke Schultze-Lutter, MSc Diagnosing Schizophrenia in the Initial Prodromal Phase *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:158-164.
- KA, Hoffman RE, Preda A, Epstein I, Addington D, Lindborg S, Trzaskoma Q, Tohen M, Breier A. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry.* 2006 May;163(5):790-9.
- Lam, M., Hung, S. & Chen, E. (2006). Transition to psychosis: 6-month follow-up of a Chinese high-risk group in Hong Kong. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40 (5), 414.
- Lieberman JA, Perkins DO, Jarskog LF. Neuroprotection: a therapeutic strategy to prevent deterioration associated with schizophrenia. *CNS Spectr.* 2007 Mar;12(3 Suppl 4):1-13.
- Loebel A, Lieberman J, Alvir J, Mayerhoff D, Geisler S. and Szymanski S. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia *Am J Psychiatry* 1992; 149:1183-1188.
- Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD004718.
- McGlashan T, Miller T., Woods S. A scale for the assesment of prodromal symptoms and states. In: Miller T, Mednick S., McGlashan T, Libiger J., Johannessen J. Early intervention in psychotic disorders. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, Hawkins.
- McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ *Schizophr Bull.* 1996;22(2):305-26. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management.
- McGorry PD, Yung AR y Phillips LJ. Aproximación: ¿qué síntomas predicen el inicio del primer episodio psicótico en un grupo de riesgo muy elevado? En: Zipursky RB y Schulz SC. Estadios Iniciales de la Esquizofrenia. Trad. al castellano. Ed. Ars Medica, Barcelona, 2003, p.3 – 28.
- McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, Germano D, Bravin J, McDonald T, Blair A, Adlard S, Jackson H. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Oct;59(10):921-8.
- Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, Hoffman R, Davidson L. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q.* 1999 Winter;70(4):273-87.
- Miller, T.J., McGlashan, T.H. and Rosen, J.L., 2001. Diagnosis and symptom assessment in the schizophrenia prodrome: psychometrics from the PRIME Research Clinic. *Schizophr. Res.* 49 1–2, Suppl., p. 6.
- Pedreira J.L. & Lahera G. Presentación clínica y evaluación de los pródromos de la esquizofrenia. En: Tomàs J., Bielsa A., Bassas N., Casas M. Esquizofrenia en la infancia y adolescencia. Ed. Laertes, Barcelona, 2005.

- Peralta V, Cuesta M, Langarica M. Diagnóstico diferencial de los trastornos psicóticos. En: Vazquez-Barquero J.L., Crespo Facorro B, Herrán A. Psicosis. Las fases iniciales de las enfermedades mentales. Masson, Barcelona, 2005.
- PJ Mrazek, RJ Haggerty Reducing Risks for Mental Disorders: Frontiers for Preventive Intervention Research 1994 - National Academy Press.
- Sullivan, H. The onset of schizophrenia, Am. J. Psychiatry, 1927; 84, 105-134.
- Tsuang MT, Stone WS, Tarbox SI, Faraone SV. Validating schizotaxia and its place in studies of preventing schizophrenia by psychopharmacological intervention *Essent Psychopharmacol.* 2005;6(2):91-103.
- Vallina, O. & Lemos, S. (2001). Tratamientos psicológicos eficaces para la esquizofrenia. *Psicothema*, 13, 345-364.
- Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull.* 1996; 22(2):283-303.
- Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1996; 30:587-599.