



XVIII Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría Interpsiquis 2017

ESQUIZOFRENIA NEGATIVA ¿UNA ENFERMEDAD APARTE?

Morant Lujan Yolanda, García Valls José Manuel, Ibáñez Soriano Elisa, Roselló Miranda Rocío, Pascual Calatayud Carmen, Francés Sanjuan Neus, Lull Carmona Jesús, Cano Nebot José, Naharro Gascón María José.

yolimorantlujan@gmail.com

HISTORIA

Los trastornos esquizofrénicos son, probablemente, dentro del conjunto de los trastornos psiquiátricos, aquellos donde se manifiesta una mayor variedad y riqueza en la expresividad sintomatológica. Es por ello que se definen de acuerdo a sus múltiples características.

Actualmente, las clasificaciones internacionales de enfermedades (DSM, CIE) agrupan síntomas característicos para definir las entidades morbosas, permitiéndonos así tener una noción más aproximada del término "esquizofrenia". En estas clasificaciones, la esquizofrenia aparece definida como agrupaciones de síntomas según el estado actual, vista transversalmente, y longitudinalmente según el curso de la enfermedad.

La historia de los subtipos de la esquizofrenia, que es la historia de la dificultad en su definición, es paralela a la de la dificultad en clasificar la psicosis y, en último término, a la de toda la nosología psiquiátrica.

La escuela francesa, destacando a Morel en 1852, introdujo el término "Demencia Precoce", que describía a un grupo de jóvenes con síntomas físicos y alteraciones intelectivas, emocionales y desviaciones morales...todo ello atribuido (y teniendo en cuenta los postulados de la época) a la debilidad humana por castigo divino. Más tarde, Kraepelin (1896) utilizó el término "Demencia Precoz" como único concepto que englobaba tres entidades distintas. Tenían en común un curso deteriorante desde las primeras fases de la enfermedad basándose en las manifestaciones clínicas y en la evolución, los delirios y las alucinaciones, pero con otras características que las diferenciaban. Éstas eran: catatonía de Kalhbaum (1874), hebefrenia de Hecker y la Demencia Paranoide. Es decir, insinuaba una heterogeneidad dentro de la enfermedad que hoy se conoce como esquizofrenia, y las diferenciaba de las psicosis orgánicas y las psicosis maniaco-depresivas. En 1919 apuntó que algunos pacientes presentaban "debilitamiento de actividades emocionales que llevaban a un embotamiento emocional, fracaso de la actividad mental, pérdida sobre el dominio de la voluntad, del esfuerzo y de la habilidad para la actividad independiente". Esta parte de la psicopatología hoy se conoce como síntomas negativos. Bleuler (1911) siguió el esquema de Kraepelin pero con una nueva nomenclatura: "grupo de las esquizofrenias", en plural, manteniendo el concepto heterogéneo implícito en esta categoría nosológica. Además fue

ESQUIZOFRENIA NEGATIVA ¿UNA ENFERMEDAD APARTE?

él quien designó un cuarto subtipo, el de "esquizofrenia simple".

Junto con Bleuler, Jasper (1946) y Kurt Schneider (1959) sentaron las bases iniciales para el estudio sistematizado de los síntomas y signos de los trastornos, de las experiencias anómalas, la cognición y la conducta de una forma estructural en función de las hipotéticas funciones mentales subyacentes, lo que hoy conocemos como *Psicopatología*.

Esta metodología para definir el propio concepto de esquizofrenia, así como los subtipos de la misma, se fundamentaba en criterios puramente sintomatológicos y clínicos aplicados de forma transversal, y ha permanecido prácticamente inalterada hasta nuestros días.

Fue a finales de la década de los setenta cuando se esbozaron las primeras clasificaciones dicotómicas de la esquizofrenia. Leonhard (1979) ya propuso una división de las esquizofrenias en formas "sistemáticas" o defectuales frente a formas "no sistemáticas". Aunque esta tipología fue ignorada por la psiquiatría anglosajona dominante, se ha visto recientemente su elevado potencial heurístico. Otros como Langfeldt (1937), Neale y cols (1977), Tsuang y Winokur (1974) y Robins y Guze (1970) la subdividieron en esquizofrenias de "buen pronóstico" y de "mal pronóstico".

En 1976 se publicó el primer estudio de TAC por el grupo británico de Johnstone y cols, donde se demostró una dilatación de ventrículos en pacientes esquizofrénicos, abriendo una nueva etapa de estudios de imagen cerebral y de neuropatología de la psicosis. Tim Crow colaboró en este estudio y fue pionero en la incorporación de variables neurobiológicas a la definición de subtipos. Así, dividió la esquizofrenia en dos síndromes (1980): tipo I, definida por la presencia de síntomas positivos o de tipo schneideriano y que se correlacionaba con el incremento de receptores dopaminérgicos cerebrales; y tipo II, donde se incluían pacientes de curso crónico, con síntomas negativos, eventual deterioro intelectual demostrado en test neuropsicológicos y escasa o nula respuesta a antipsicóticos, y que se relacionaban con cambios estructurales cerebrales.

Strauss y cols. (1974) analizaron los síntomas de los pacientes, postulando que éstos podían agruparse en tres grandes grupos: síntomas positivos, síntomas negativos y alteraciones de la capacidad de relacionarse. Andreasen y Olsen (1982), tributarios del grupo de Strauss desarrollaron escalas para evaluar los síntomas positivos y negativos. De esta manera nació la estructura trifactorial o tridimensional: dimensión psicótica positiva, dimensión desorganizada, dimensión negativa. Numerosos estudios estadísticos posteriores han confirmado la existencia de (al menos) estos tres dominios de la psicopatología, siendo los grupos de estudio más influyentes Liddle y cols, 1989; Buchanan y Carpenter, 1994; Andreasen y cols., 1995.

Cabe destacar una de las propuestas más sólidas de los 80 por Carpenter y cols. (1988): la dicotomía "esquizofrenia deficitaria" vs "esquizofrenia no deficitaria". El origen de esta propuesta seguía siendo a criterio sintomatológico, en este caso la presencia especial de síntomas negativos primarios persistentes. Los estudios longitudinales posteriores han mostrado que la categorización deficitario/no deficitario es altamente estable por si misma y que los dos grupos

ESQUIZOFRENIA NEGATIVA ¿UNA ENFERMEDAD APARTE?

presentan diferencias estables en los síntomas. Existe evidencia científica que apoya la hipótesis de que la enfermedad deficitaria podría componer un grupo sindrómico aparte. Se ha objetivado, tras la realización de estudios comparativos, que las diferencias encontradas entre ambos grupos no se deben ni a una mayor severidad de psicosis en el grupo deficitario, ni a diferencias de género, ni a la composición racial, ni tampoco a la duración de la enfermedad.

UNA ENFERMEDAD APARTE

Por tanto, ¿a qué nos referimos con el término esquizofrenia negativa? ¿Existe como entidad nosológica diferenciada?

Síntomas

Clínicamente se pueden definir como "síntomas negativos los que no se deben a síntomas psicóticos positivos, síntomas depresivos, síntomas por la deprivación ambiental o por los efectos secundarios farmacológicos, especialmente el parkinsonismo y la acinesia".

Por tanto, la inclusión de los pacientes en este grupo se basa en la presencia de síntomas negativos idiopáticos/primarios y de rasgo/duraderos. Aquellos que no cumplen estos rasgos se clasifican en el grupo de no deficitarios.

Frente a las formas no deficitarias, observamos en este tipo de pacientes mayor anhedonia social y física, menor presencia de episodios depresivos, menor ideación suicida, y delirios menos severos.

Otras diferencias clínicas son: actitud menos suspicaz, mayor abuso de sustancias y menor conciencia de movimientos discinéticos.

Estas diferencias se observan a pesar de las similitudes encontradas en otras áreas exploradas como la severidad de los delirios, alucinaciones o trastornos formales del pensamiento.

Curso de la enfermedad

Respecto al curso de la enfermedad, los pacientes con Esquizofrenia Deficitaria presentan un peor rendimiento funcional a nivel psicosocial que los pacientes sin Esquizofrenia no deficitaria antes de la aparición de los síntomas psicóticos positivos.

Se observó que los pacientes con Esquizofrenia Deficitaria tenían menor tendencia a estar casados antes de su primera hospitalización, y en edad temprana-media, peor funcionamiento social y laboral. Estos datos se mantenían en estudios a largo plazo, pero a pesar de ello tenían menor severidad en el humor depresivo y disfórico, y menor frecuencia de pensamiento suicida (incluso menor riesgo de suicidio).

Factores etiogénicos y de riesgo

Se han demostrado diferencias relativas con respecto a tres factores de riesgo:

-Historia familiar: los familiares de los pacientes con Esquizofrenia Deficitaria parecen presentar un mayor riesgo de esquizofrenia. Además también demuestran un aislamiento social más severo, que no se explica por un ánimo depresivo o disfórico, o por presentar sintomatología psicótica subclínica mayor. También se ha registrado que la presencia de un familiar cercano con

ESQUIZOFRENIA NEGATIVA ¿UNA ENFERMEDAD APARTE?

Esquizofrenia Deficitaria está asociado a un incremento tres veces superior en desarrollar una Esquizofrenia Deficitaria respecto a una no Deficitaria.

-Pequeño incremento (pero significativo) en la prevalencia de los anticuerpos del virus de la enfermedad de Borna en pacientes con Esquizofrenia Deficitaria. Estos estudios preliminares fueron apoyados por hallazgos subsiguientes, asociando la presencia de estos anticuerpos con la severidad de los síntomas negativos pero no en los positivos.

-Es muy conocida la asociación entre el exceso de nacimientos en invierno con la esquizofrenia, aunque el fundamento fisiológico de esta relación es desconocida. En el caso de la Esquizofrenia no Deficitaria, el nacimiento en verano constituye un factor de riesgo.

Neuroimagen estructural y funcional de la dimensión negativa-deficitaria de la esquizofrenia

La búsqueda de marcadores biológicos en el cerebro esquizofrénico se remonta a los primeros intentos sistemáticos de definir y explicar esta patología.

Aunque en tiempos de Kraepelin no era posible observar anomalías patognomónicas de la demencia praecox, se daba por hecho que la esquizofrenia era una enfermedad cerebral y como tal, pronto se daría con las alteraciones fisiológicas subyacentes. La realidad histórica fue bien diferente, siendo muy difícil lograr lo que en un principio se esperaba. Al no encontrarse dichas alteraciones de forma consistente, se extendió la opinión de que no había ninguna anomalía fundamental en los cerebros de pacientes esquizofrénicos, distanciando la psiquiatría de la neurología y de la neurofisiología.

En los años 70 con la aparición de la radiología y posteriormente la tomografía computerizada (Housenfield, 1973) se volvió a retomar esta cuestión con expectativas de éxito, ya que por primera vez se posibilitaba la visión del cerebro in vivo.

1. Neuroimagen estructural en pacientes con esquizofrenia negativa

A pesar de que los estudios de neuroimagen estructural desde la aparición de estas técnicas ha crecido de forma incesante, siguen habiendo puntos de disensión.

Los resultados obtenidos replicados en diversos estudios de forma consistente pertenecen a hallazgos relativos al:

- ensanchamiento ventricular, incluso al inicio de la enfermedad. Es el hallazgo más replicado.
- disminución de volumen del complejo amígdala-hipocampo
- disminución del giro temporal superior
- alteraciones en el cuerpo calloso

La realización de este tipo de estudios en pacientes con sintomatología negativa para reducir la heterogeneidad de la esquizofrenia conlleva de forma intrínseca mayor complejidad. Como hemos señalado antes, es importante considerar los síntomas negativos como rasgo. Sin embargo, la mayoría de estudios que informan de asociaciones anatómo-biológicas y sintomatología predominante utilizan escalas para la evaluación de síntomas negativos que ofrecen una puntuación del grado de psicopatología en un momento determinado de la

ESQUIZOFRENIA NEGATIVA ¿UNA ENFERMEDAD APARTE?

evaluación, por lo que en este caso se consideran marcadores de estado, no de rasgo.

Hay pocos estudios que han tenido en cuenta estas consideraciones teórico-prácticas. Las aclaraciones que ellos aportan son las siguientes:

-en el caso de estudios estructurales, el hallazgo más significativo fue un mayor volumen prefrontal y, específicamente, un mayor volumen de sustancia blanca prefrontal derecha en pacientes deficitarios frente a no deficitarios, a expensas de un menor volumen en los no deficitarios. Destaca también otro estudio, donde se concluyó que la atrofia temporal izquierda era exclusiva del subgrupo deficitario y se correlacionaba con la gravedad de los síntomas negativos.

-en cuanto a estudios funcionales destaca una disminución del metabolismo en el córtex frontal, parietal y talámico en pacientes deficitarios, difiriendo de los no deficitarios que presentaban en estas áreas niveles metabólicos similares al grupo control.

-no existen estudios estructurales o funcionales a largo plazo específicos de pacientes con esquizofrenia deficitaria.

Aunque se han dirigido diversos estudios a la demostración de patrones de activación cerebral propios de distintas dimensiones o síndromes clínicos de esquizofrenia, el escaso número de estudios publicados y la falta de homogeneidad clínica de las muestras referidas hacen difícil la obtención de conclusiones consistentes.

Respuesta al tratamiento

El manejo farmacológico de la sintomatología negativa de la esquizofrenia ha sido generalmente estudiado de forma poco adecuada. No se disponen de datos sólidos, debido a, como ya hemos dicho, la falta de estudios específicos. Probablemente la causa más importante sea la falta de definición estricta de la sintomatología negativa y la falta de instrumentos de valoración válidos, ya que habitualmente se utilizan escalas en las que se superponen síntomas negativos primarios y secundarios. Por ello en muchas ocasiones se atribuyen a los tratamientos efectos beneficiosos sobre los síntomas negativos primarios cuando lo que realmente se observa es una mejoría de los secundarios.

El tratamiento de los síntomas negativos debe iniciarse con una evaluación del paciente para identificar los diversos síndromes que pueden causar la aparición de síntomas negativos. Entre ellos, el desinterés por las relaciones interpersonales puede ser debido a un exceso de medicación antipsicótica que produzca un cuadro de inhibición, o por evitación social activa en contexto de síntomas psicóticos paranoides, falta de habilidades sociales y de apoyo o por síntomas depresivos.

En la actualidad se considera que el déficit cognitivo es uno de los aspectos más significativos de la esquizofrenia ya que limitan la integración social y laboral de estos pacientes. Están presentes antes, durante y después de los episodios psicóticos, y se correlaciona con la intensidad de los síntomas negativos. Con respecto a los nuevos antipsicóticos, cabe destacar (*por acción beneficiosa de bloqueo de receptor 5HT2A*) que:

ESQUIZOFRENIA NEGATIVA ¿UNA ENFERMEDAD APARTE?

- clozapina: mejora la atención y la fluidez verbal
- risperidona: mejora la memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo y la atención
- olanzapina: mejora el aprendizaje y memoria verbal, fluidez verbal y funciones ejecutivas

Con lo que respecta a los síntomas afectivos, es importante destacar que la gravedad de los mismos parece correlacionarse con la de los síntomas positivos. A pesar de las disfunciones en el sistema dopamina-serotonina, tanto el incremento como la disminución farmacológica de serotonina ha demostrado ser ineficaz en los síntomas de la esquizofrenia excepto en el caso de la ritanserina (antagonista 5HT-2, que tiene cierta eficacia sobre los síntomas negativos). Esta respuesta parcial se obtiene también con otros medicamentos, entre los que se encuentran la L-DOPA, anfetaminas, anticolinérgicos, etc. pero los antagonistas de 5HT-2 como la ritanserina y los nuevos antipsicóticos atípicos parecen ser los más eficaces. Los últimos metaanálisis parecen indicar que existe una mayor efectividad si se utiliza antidepresivos asociados a antipsicóticos que los antipsicóticos en monoterapia para este tipo de síntomas.

No obstante, el tratamiento expuesto no es suficiente para mejorar directamente el aislamiento social, la calidad de las relaciones interpersonales o el control de los acontecimientos estresantes. Estas limitaciones nos obligan a diseñar tratamientos integrales que aúnen abordajes farmacológicos, psicológicos, familiares y sociales. Todos ellos han de comprender un amplio abanico de habilidades y de tener una duración mayor a un año, para que haya resultados positivos

Se trata de proporcionar, junto a la psicofarmacología, estrategias terapéuticas dirigidas a tres objetivos:

Rehabilitación de funciones cognitivas/terapias neuropsicológicas

Importante sobretodo en las formas más negativas de la enfermedad, ya que son más refractarias a tratamiento farmacológico. Además, parece mejorar no solo el funcionamiento cognitivo sino también otros aspectos del funcionamiento psicosocial. Ejemplo: tratamiento psicológico integrado.

- control de situaciones de estrés mediante el manejo de síntomas y conducta
- aumentar la competencia psicosocial mediante el entrenamiento en habilidades sociales. Terapias grupales donde se tratan aspectos como manejo de medicación, de síntomas y de habilidades sociales interpersonales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esquizofrenia negativa. Eduard Parellada Rodón. Aula Médica, 2002.
2. Resolución de problemas en el manejo de la esquizofrenia. Juan José López-Ibor Aliño. Ephifarma, 2002.
3. Aspectos clínicos y actuales de la Esquizofrenia. Alfredo Saavedra. Revista de Neuropsiquiatría, 60 (supl. I): S29-S38, 1997.

ESQUIZOFRENIA NEGATIVA ¿UNA ENFERMEDAD APARTE?

4. Nuevas perspectivas en la psicopatología de los trastornos esquizofrénicos. M.J. Cuesta, V. Peralta, J.F. Serrano. Anales Sis San Navarra 2000, Vol.3, Suplemento 1.
5. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. Singh SO, Singh V, Kar N, Chan k. Br J Psychiatry. Febrero; 198:159.
6. A Meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. John M. Davis, MD; Nancy Chen, MS; Ira D. Glick, MD. Arch Gen Psychiatry. 2003; 60: 553-564.
7. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. Rummel C, Kissling W, Leucht S. 2006. Cochrane database.