



---

**Universidad de Valladolid**

TRABAJO FIN DE GRADO

**FACTORES RELACIONADOS CON  
LA PSICOSIS REFRACTARIA**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA E INMUNOLOGÍA,  
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, NUTRICIÓN Y  
BROMATOLOGÍA, PSIQUIATRÍA E HISTORIA DE LA CIENCIA.

Presentado por Ana Blanco Ortiz, alumna de Grado de Medicina  
en la Universidad de Valladolid

Tutor: Dr. José Antonio Blanco Garrote.

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>4</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>8</b>
<b>1. Análisis descriptivo</b>	<b>8</b>
<b>2. Psicosis refractaria al tratamiento y factores relacionados</b>	<b>12</b>
<b>3. Tratamiento con antipsicóticos inyectables de acción prolongada</b>	<b>13</b>
<b>4. Tratamiento con clozapina</b>	<b>14</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>14</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>17</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>18</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>19</b>
<b>ANEXO I</b>	<b>21</b>
<b>ANEXO II</b>	<b>23</b>

## **Resumen**

*Objetivos:* El propósito del estudio fue determinar la prevalencia y las variables relacionadas con la Psicosis Refractaria al Tratamiento (TRP) en una muestra de pacientes con trastornos psicóticos diagnosticados a través de una primera hospitalización psiquiátrica en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) entre los años 2004 y 2011.

*Métodos:* Es un estudio observacional retrospectivo, en el que la información se obtuvo a través de los informes de alta hospitalaria del primer episodio de psicosis (FEP) de una muestra de 44 pacientes. Después de al menos 5 años de seguimiento, estos pacientes fueron reevaluados y divididos en dos grupos: TRP y no TRP. Usamos un cuestionario que contestaron los profesionales de Salud Mental a cargo de los pacientes. Realizamos un análisis estadístico bivalente para establecer la asociación entre distintas variables sociodemográficas y clínicas y la evolución de la psicosis.

*Resultados:* Un total de 14 personas (31,8% de la muestra) cumplieron criterios para TRP. El sexo, la edad de comienzo, el uso de sustancias, las características del primer ingreso, la historia familiar de enfermedades mentales o el nivel de funcionamiento premórbido no mostraron diferencias estadísticas entre los dos grupos. La puntuación total en la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) en el primer episodio de psicosis, la puntuación en la escala de Funcionamiento Personal y Social (PSP) tras  $\geq 5$  años de seguimiento, y una mala adherencia al tratamiento antipsicótico mostraron una relación significativa con la presencia de TRP.

*Conclusión:* Es un reto para clínicos e investigadores comprender los mecanismos que subyacen tras la mala evolución de los trastornos psicóticos, y desarrollar intervenciones precoces que permitan prevenir la TRP, o al menos mejorar la sintomatología y fomentar un buen funcionamiento personal y social en estos pacientes. La utilización de clozapina y antipsicóticos inyectables de acción prolongada podrían ser útiles en el tratamiento de la TRP.

**Palabras Clave:** psicosis refractaria, psicosis resistente al tratamiento, esquizofrenia resistente al tratamiento, antipsicóticos inyectables de larga duración, clozapina.

## **Abstract**

*Objectives:* The aim of the study was to determine the prevalence and related variables of Treatment-Resistant Psychosis (TRP) in a sample of patients with psychotic disorders diagnosed through a first psychiatric hospitalization in Hospital Clínico Universitario of Valladolid (HCUV) between years 2004 and 2011.

*Methods:* It is an observational retrospective study, in which information was obtained through hospital discharge reports of first episode of psychosis (FEP) from a sample of 44 patients. After at least 5 years of follow-up these patients were reevaluated and divided into two groups, TRP and not TRP. We used a questionnaire answered by Mental Health professionals in charge of the patients. We performed statistical bivariable analysis to assess the association between several sociodemographic and clinical variables and the outcome of the psychosis.

*Results:* A total of 14 people (31,8% of the sample) met criteria for TRP. Sex, age of onset, substance use, characteristics of first hospitalization, family history of mental disorders or premorbid functioning did not statistically differ between the two groups. Total Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) score at FEP, Personal and Social Performance Scale (PSP) score after  $\geq 5$  years of follow-up and poor adherence to antipsychotic medication were significantly related to the presence of TRP.

*Conclusion:* A challenge for clinicians and researchers is to understand the mechanism behind a worst outcome of psychotic disorders, and develop early interventions that can prevent TRP or at least ameliorate symptoms and promote a good social and personal functioning in these patients. Clozapine and long acting injectable antipsychotics might be useful in treating TRP.

**Keywords:** refractory psychosis, treatment resistant psychosis, treatment resistant schizophrenia, long-acting injectable antipsychotics, clozapine

## INTRODUCCIÓN

El estudio de la psicosis refractaria o resistente al tratamiento ha ido adquiriendo mayor importancia en las últimas décadas, coincidiendo con una mayor exigencia en los objetivos terapéuticos. Se han realizado numerosos estudios con el fin de establecer criterios para definir esta entidad clínica, así como determinar los factores que predisponen a los pacientes con trastornos psicóticos a no responder de forma adecuada al tratamiento farmacológico. Recientemente en 2016, Howes et al. han publicado una guía de consenso acerca del concepto, la terminología y los criterios de evaluación a emplear en estos casos<sup>1</sup>. La necesidad de un consenso y del establecimiento de unos criterios operativos de refractariedad ya había sido previamente planteada por Brenner et al. en 1990<sup>2</sup>. Debe comentarse que aunque actualmente se recomienda el término de resistencia al tratamiento frente al de refractariedad, este último podría tener una connotación más amplia que la mera resistencia al tratamiento farmacológico. En uno u otro caso, los dominios que se incluyen tanto en los trabajos más antiguos como en los actuales, son la persistencia de los síntomas a pesar de un adecuado tratamiento y el deterioro persistente de la funcionalidad del paciente<sup>1,2</sup>.

Se ha propuesto incluso que la respuesta al tratamiento podría ser utilizada para establecer diferentes subtipos clínicos que permitan arrojar algo de luz a la heterogeneidad de estos trastornos, tal y como ocurre en otras entidades como la diabetes<sup>3</sup>. De hecho estudios genéticos, de neuroimagen o neuroquímicos, aunque con limitaciones, muestran ciertas características específicas en los casos refractarios<sup>4</sup>.

Los primeros tres a cinco años tras el primer episodio psicótico constituyen una fase de mayor vulnerabilidad y probabilidad de recaídas. Este período crítico va a determinar las consecuencias biológicas, psicológicas y sociales de la enfermedad<sup>5</sup>. El clásico metaanálisis publicado por Hegarty et al. en 1994<sup>6</sup>, con una revisión de 821 estudios acerca de la evolución de las esquizofrenias entre 1895 y 1992, mostró que apenas el 40% de los pacientes mostraba mejoría a los 5-6 años. Un estudio más reciente realizado por Caspi en Israel en 2007<sup>7</sup> encuentra que un tercio de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia o trastornos del espectro esquizofrénico presentan una mala respuesta o ausencia de respuesta al tratamiento antipsicótico.

Aunque el término trastorno psicótico se emplea para describir genéricamente aquel paciente que presenta síntomas psicóticos, en general delirios y/o alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o gravemente desorganizado y/o síntomas negativos, debe recordarse que estos síntomas pueden estar también presentes en las

psicosis afectivas, como por ejemplo el trastorno bipolar. En lo referente a este estudio el término trastorno psicótico se circunscribirá estrictamente a los trastornos que en el DSM-5<sup>8</sup> se incluyen dentro de las Esquizofrenias y trastornos relacionados, excluyendo así las psicosis afectivas. Hay múltiples definiciones de psicosis refractaria, y se han hecho diversas revisiones con el fin de establecer unos criterios y una definición universales. En 1988, Kane llevó a cabo un influyente estudio que posibilitó la reintroducción en el mercado de la clozapina dos años más tarde, tras haber sido retirada al comunicarse casos de muerte por agranulocitosis como efecto adverso de la misma<sup>9</sup>. Para este estudio, Kane estableció unos criterios de esquizofrenia refractaria, con el fin de determinar unas indicaciones de uso de este fármaco, que justificasen el riesgo de sufrir agranulocitosis. Estos criterios se centran en el umbral de puntuación de respuesta de la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS), y en síntomas fundamentales, refiriéndose exclusivamente a los síntomas positivos. Se trata de una definición estricta, que ha sido frecuentemente utilizada posteriormente, y cuyos criterios son:

- 3 o más períodos de tratamiento en los 5 años previos con antipsicóticos de al menos dos clases químicas diferentes, con dosis equivalentes mayor o igual a 1000 mg/dl de clorpromazina, durante al menos 6 meses, sin alivio sintomático significativo.
- ausencia de un periodo de buen funcionamiento en los 5 años previos.

En 1997, Conley y Buchanan<sup>10</sup> trataban de ampliar el concepto de esquizofrenia refractaria, identificada de forma clásica como esquizofrenia crónica, ya que afirman que existen otros factores de riesgo para una mala evolución de la enfermedad que no tienen relación con la respuesta al tratamiento farmacológico, tales como tratamiento psicosocial inadecuado, historia previa de violencia o no adherencia al tratamiento.

Otros autores, como Rosenheck et al. en 1997<sup>11</sup>, Flynn<sup>12</sup> y Bondolfi<sup>13</sup> en 1998, Emsley<sup>14</sup> en 2000, Meltzer en 2008<sup>15</sup> Sachetti<sup>16</sup> en 2009, o el propio Kane, en estudios posteriores en 2007 y 2011<sup>17</sup>, optaron por definir la refractariedad en función de la escala PANSS, que incluye tanto síntomas positivos como negativos.

En los últimos años, ha cambiado en gran medida la visión acerca de los síntomas de los trastornos psicóticos, como explica Bebbington<sup>18</sup>, desde un modelo que consideraba los síntomas positivos como principales y los negativos como acompañantes, despreciando estos últimos por no considerarse intrínsecamente psicóticos, hasta un modelo más horizontal en el que ambas clases de síntomas están interrelacionados y conectados

entre sí. Además se han ido añadiendo otras dimensiones como la de desorganización, resultante de análisis factoriales de la escala PANSS, y más recientemente la especial relevancia de los síntomas cognitivos.

Lo más interesante desde el punto de vista práctico es definir la psicosis refractaria en función de la discapacidad que provoquen los síntomas, positivos o negativos, en la vida diaria del paciente, atendiendo a aspectos funcionales y psicosociales. Definirlo sólo como la persistencia de síntomas puede resultar insuficiente, ya que, como indica Pedro Sánchez en su libro *La esquizofrenia refractaria*<sup>19</sup> sucede a veces que pacientes con síntomas positivos muy marcados presentan una funcionalidad aceptable para la vida diaria; y al contrario, hay pacientes con una importante incapacidad funcional que presentan síntomas positivos muy leves.

En las revisiones realizadas por Suzuki et al. en 2011<sup>17</sup> y 2012<sup>20</sup>, en las que se han analizado las diferentes definiciones de psicosis refractaria al tratamiento, se comprobó que efectivamente, la mayor parte de los estudios realizados han utilizado la primera definición de Kane, bien con la escala BPRS o modificada utilizando la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo en la Esquizofrenia (PANSS). En estas revisiones los autores insisten en la importancia de un consenso en cuanto a los criterios que facilite el estudio de esta entidad, y proponen una definición que incorpore tanto medidas globales de funcionamiento, como el GAF (*Global Assessment of Functioning*), como escalas que midan más detalladamente la psicopatología, como la PANSS o la BPRS.

Hay diversos estudios que han tratado de identificar los factores que se relacionan con una mala evolución de los trastornos psicóticos, y aunque los resultados son dispares, la mayoría coinciden en la relación con el debut temprano de la enfermedad, o la edad temprana de primera hospitalización, como factor relacionado con la refractoriedad<sup>21, 22</sup>. También se relaciona clásicamente con el sexo masculino, aunque esto probablemente tenga relación con la edad de aparición, ya que en mujeres el comienzo en general es algo más tardío que en hombres<sup>23</sup>. Otros factores que han sido estudiados como predictores de mala evolución han sido un bajo nivel educativo, un mal nivel de funcionamiento social premórbido, la presencia de síntomas negativos graves al inicio o la ausencia de remisión sintomática adecuada tras el primer ingreso<sup>24, 25</sup>. Debe también mencionarse el problema de la adherencia terapéutica en estos pacientes, ya que en general carecen de conciencia de enfermedad y con frecuencia incumplen el tratamiento, lo que supone un factor de confusión en los estudios de psicosis refractarias.

En nuestro medio no existen estudios publicados que identifiquen la magnitud y los factores relacionados con las psicosis refractarias por lo que parece necesarios conocer y estudiar estos aspectos. Los objetivos de este estudio son:

- Estudiar la prevalencia y las características de la psicosis refractaria en una población de pacientes con un primer episodio psicótico (excluyendo psicosis afectivas) que ingresan en la Unidad de Agudos de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- Analizar los factores sociodemográficos y clínicos asociados con la refractariedad del trastorno psicótico, a través de la reevaluación del estado actual del paciente, habiendo pasado un mínimo de cinco años desde el primer ingreso. Determinar los factores individuales que condicionan un mejor o peor pronóstico podría permitirnos realizar una predicción del curso de la en el momento del diagnóstico, y en consecuencia decidir un plan terapéutico adecuado de forma precoz.
- Identificar las características clínicas de los pacientes con psicosis refractaria que se hubieran beneficiado del tratamiento temprano con clozapina.
- Evaluar la influencia del tratamiento antipsicótico con inyectables de acción prolongada en la aparente resistencia al tratamiento en estos pacientes.

Debe recordarse que se trata de un campo de estudio complejo, por la enorme heterogeneidad de estos pacientes, así como por la gran diversidad de variables que influyen en el desarrollo de esta clase de trastornos, y por los mecanismos, aún en gran parte desconocidos, por los que aparecen y son tratados los distintos síntomas.

## **POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en pacientes que realizan un primer ingreso en la Unidad de Agudos de Psiquiatría del HCUV entre los años 2004 y 2011 y reciben al alta el diagnóstico de Esquizofrenia o trastorno psicótico relacionado según criterios DSM-5. En un principio se analizaron todos los ingresos entre 2009 y 2011, filtrando los diagnósticos referidos en la base de datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Sin embargo, se obtuvo un número insuficiente de primeros episodios psicóticos que tuviesen un seguimiento suficiente (a través de las agendas de las consultas ambulatorias). Por este motivo se amplió la búsqueda de casos al período 2004-2011.

Dada la dificultad en este tipo de trastornos para establecer con exactitud el momento de inicio de la enfermedad y de las fases premórbida y prodrómica, en la mayoría de los casos y con fines prácticos, se establece el primer episodio psicótico como el momento de inicio de la enfermedad. Así pues este primer ingreso se considera como el primer episodio psicótico y el momento de inicio del trastorno.

Entre 2009 a 2011 se revisaron los informes de alta de 535 ingresos de la Unidad de Agudos del Servicio de Psiquiatría del HCUV, correspondientes a 352 pacientes diferentes, ya que algunos ingresan repetidamente, resultando seleccionados tan sólo 22 de estos pacientes. Los criterios de inclusión son:

- Paciente que ingresa en la Unidad de Agudos y es diagnosticado de psicosis tipo esquizofrenia o trastorno psicótico relacionado.
- Debe tratarse del primer ingreso que realiza el paciente por clínica compatible con trastorno psicótico.
- El paciente debe encontrarse en seguimiento en la actualidad en alguno de los siguientes Equipos de Salud Mental del Area Este de Valladolid: Sanidad, Delicias y La Victoria.

Resulta muy significativo el gran porcentaje de casos que hay que descartar por no tratarse de primeros ingresos, sino de pacientes con un trastorno de años de evolución. Tampoco fueron incluidos aquellos casos en los que no se pudo confirmar el diagnóstico de psicosis, aquellos en los que no fue posible recoger los datos del primer ingreso, por ejemplo por irse el paciente de alta voluntaria, y también aquellos en los que, pese a cumplir todos los criterios iniciales, no es posible realizar el seguimiento, ya sea por pertenecer a otro área, por fallecimiento, o por encontrarse en paradero desconocido.

Ante el reducido número de pacientes seleccionados, se decide ampliar la revisión de historias hasta el año 2004, obteniéndose otros 569 informes de alta de ingresos en la Unidad de Agudos del HCUV con diagnóstico de psicosis esquizofrénica o trastorno relacionado. Para reducir esta nueva muestra, y viendo que la mayoría de los casos que se descartaron previamente fue a causa de tratarse de un trastorno de larga evolución, se preseleccionan los 79 pacientes que tenían al ingreso una edad  $\leq 45$  años. De estos son seleccionados otros 22 casos, obteniéndose una muestra final de 44 pacientes.

A través de la revisión del informe de alta y, en el caso de precisarse, de la historia clínica completa de los pacientes, se extrajeron los siguientes datos sociodemográficos y clínicos

que según la literatura analizada acerca del tema podrían ser de utilidad en la caracterización de las psicosis refractarias y los factores relacionados con las mismas:

- Datos sociodemográficos: sexo, fecha de nacimiento, convivencia, nivel socioeconómico, nivel educativo, situación laboral, domicilio en medio urbano o rural.
- Datos sanitarios: antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas, antecedentes personales médicos, obstétricos o del desarrollo psicomotor, trastorno de la personalidad premórbido, consumo de tóxicos, intento de suicidio previo.
- Datos relativos al ingreso: carácter voluntario o no, fecha de ingreso y fecha de alta, condicionantes del ingreso, diagnóstico principal al alta, remisión completa de los síntomas, tratamiento antipsicótico al alta.
- Evaluación sintomática: mediante la escala PANSS y sus subescalas, PANSS-P (síntomas positivos), PANSS-N (síntomas negativos), PANSS-PG (psicopatología general), para evaluar la gravedad de la clínica de este primer episodio.
- Evaluación funcional: mediante la Escala de Funcionamiento Personal y Social (PSP), para evaluar el grado de funcionamiento personal y social del individuo.

A continuación se analiza la evolución y el estado actual del paciente. Los casos más recientes seleccionados son aquellos en los que el primer ingreso se produce en 2011, por lo tanto en todos ellos se cumple el criterio de evolución de al menos 5 años desde el episodio inicial. Para esta evaluación se contacta con alguno de los profesionales que atienden al paciente, bien psiquiatra o personal de enfermería encargado de la gestión de casos en el Equipo de Salud Mental correspondiente, y se les pasa una encuesta de seguimiento, que se incluye como Anexo I. En esta encuesta se realiza en 2017 y se pregunta por las siguientes cuestiones:

- Diagnóstico definitivo del paciente.
- Adherencia terapéutica en el último año, clasificando el grado de cumplimiento en <25%, 25-75% o >75% del tiempo.
- Presencia de algún ítem de PANSS-P o PANSS-N con puntuación  $\geq 5$  (síntoma positivo o negativo moderado o más que moderado).
- Gravedad del trastorno según escala CGI (Impresión Clínica Global)
- Nivel de funcionamiento según la escala PSP.
- Tratamiento o no con fármacos inyectables de liberación prolongada, y en tal caso, el tipo y el cambio de CGI tras instaurarse el tratamiento.

- Tratamiento o no con clozapina, y, como en el caso anterior, el cambio de CGI correspondiente.

De manera complementaria, se revisan las historias clínicas de cada caso, analizándose otros datos de interés como son el número de ingresos en el periodo de seguimiento, la presencia de problemas médicos, o el antipsicótico principal del tratamiento. En aquellos casos que hayan recibido antipsicóticos inyectables de acción prolongada, se recogen el número de ingresos antes y después de iniciarse dicho tratamiento; y en los casos tratados con clozapina, se recogen también los meses de evolución del trastorno previos a la introducción de este tratamiento.

Para la caracterización del grupo de pacientes refractarios, tomamos como definición de psicosis refractaria o resistente al tratamiento la siguiente: paciente con esquizofrenia o trastorno psicótico relacionado que mantiene de forma continuada, a los 5 años del primer episodio, síntomas positivos o negativos persistentes (al menos uno de los ítems de la PANSS-P o PANSS-N con puntuación  $\geq 5$ ) y/o una Impresión Clínica Global de gravedad al menos moderada o mayor (puntuación en CGI de 4 o más) junto con un nivel de funcionamiento con deterioro moderado o mayor (PSP $<60$ ) habiendo recibido un correcto tratamiento farmacológico durante ese tiempo. La tabla utilizada con la definición de las variables utilizadas en el estudio se incluye en el Anexo II.

En el análisis estadístico se emplearon distribuciones de frecuencias, medidas de tendencia central, cálculo de prevalencias con sus correspondientes intervalos de confianza, y como medidas de significación estadística se emplearon la chi cuadrado en el caso de variables cualitativas y la t de student en el caso de variables cuantitativas, estableciendo en ambos casos un nivel de significación en el 0,05%. Todos los datos fueron analizados con el programa SPSS v20. El estudio cumplió con los estándares de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

## **RESULTADOS**

### **1. Análisis descriptivo**

Se obtuvo una muestra de 44 pacientes con un primer episodio psicótico y diagnóstico de esquizofrenia o trastornos psicóticos relacionados según criterios DSM-5, a partir de un total de 713 informes de alta revisados, correspondientes a 431 pacientes que ingresaron y fueron dados de alta en la Unidad de Agudos del HCUV entre los años 2004 y 2011. Esto supone el 10,21% de primeros episodios psicóticos sobre el total de todos los casos

de psicosis revisados. A continuación se describirán brevemente las características principales de la muestra.

### **1.1 Datos sociodemográficos**

Hay un predominio de hombres en la muestra (61,4%), respecto a mujeres (38,6%). La edad media del primer ingreso es de 30,8 años (DT 8,5). Respecto a la convivencia, la mayoría (52,3%) viven con la familia de origen, el 22,7% viven con familia propia, un 18,2% viven solos, únicamente 2 de los casos (4,5%) comparten piso y 1 caso (2,3%) vive en una residencia de estudiantes. El 70,5% residían en el medio urbano y el 29,5% en medio rural.

Una amplia mayoría (93,2%) son de nivel socioeconómico medio, frente a un 6,8% que clasificaríamos como bajo. En cuanto al nivel educativo, es variable, el 27,3% tiene tan sólo estudios primarios, un 52,3% completó los estudios secundarios y un 20,5% realizaron estudios universitarios. Respecto a la actividad laboral, el 52,3% se encontraba en activo o estudiando antes del primer ingreso, el 40,9% estaba en paro, un 2,3% se hallaba de baja laboral, y un 4,5% recibía ya pensión de invalidez.

### **1.2 Datos sanitarios**

El 52,3% de los pacientes no tienen antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas, frente al 47,7% que sí los presentan, siendo los más frecuentes los antecedentes de trastornos psicóticos con un 20,5% (un 2,3% refieren antecedentes familiares de esquizofrenia y el 18,2% de otros trastornos psicóticos), el 9,1% tienen familiares diagnosticados de trastorno depresivo mayor, el 4,5% de trastorno bipolar, y un 13,6% refieren familiares con algún trastorno psiquiátrico pero no son capaces de especificar su naturaleza.

El 13,6% refiere problemas obstétricos al nacimiento, mientras que el 86,4% refiere un parto eutócico sin complicaciones. El 9,1% refiere algún problema en el desarrollo psicomotor, frente al 90,9% que presentó un desarrollo normal. Respecto a otros problemas de tipo médico, un 36,4% presenta antecedentes de alguna enfermedad importante mientras que un 63,6% no refieren ningún problema de este tipo.

Hay un 38,6% de los casos en los que se describe problemas en la personalidad premórbida, con 9 casos (20,4%) que presentaban rasgos esquizoides, paranoides o esquizotípicos, relacionados clásicamente con el desarrollo de algún trastorno psicótico. Presentaban rasgos paranoides el 9,1%, esquizoides el 4,5% y esquizotípicos el 6,8%.

Tan sólo 2 casos (4,5%) habían realizado un intento de suicidio o gesto autolítico grave previamente al ingreso.

Respecto a los hábitos tóxicos, el 20,5% consumía tabaco y el 15,9% alcohol, aunque muy probablemente estas cifras sean infraestimadas, ya que es un dato que muchas veces no figura en los informes de alta. Respecto a otros tóxicos, el 27,3% consumía cannabis, 11,4% refería consumo de cocaína, el 2,3% speed, y el 6,8% otros tóxicos, sin especificar cuáles.

### 1.3 Datos relativos al ingreso

El 68,2% de los ingresos se realizaron de forma voluntaria, frente al 31,8% de ingresos involuntarios. La mitad de los casos ingresaron por aparición o empeoramiento de su psicopatología (50%), delirios y/o alucinaciones principalmente, el 45,5% lo hacen por problemas de comportamiento, y tan solo el 4,5% tienen que ingresar por problemas de auto o heteroagresividad. Respecto a las variables clínicas, en la Tabla 1 se resumen las puntuaciones estimadas en la escala PANSS.

Tabla 1. Puntuaciones estimadas en la escala PANSS en el primer ingreso (n=44)

<b>Puntuación</b>	Mínima	Máxima	Media	DT
<b>PANSS P</b>	10	25	17,55	3,701
<b>PANSS N</b>	7	36	14,75	7,224
<b>PANSS C</b>	-21	16	2,8	8,022
<b>PANSS PG</b>	21	59	38,18	9,028
<b>PANSS T</b>	45	107	70,48	15,01

Al alta de este primer ingreso, vemos que predominan los diagnósticos de psicosis más benignas, como son el trastorno psicótico breve (25%), la psicosis inducida por sustancias (15,9%), el trastorno delirante (15,9%) o el trastorno psicótico no especificado (9,1%). Hay un 18,2% que son ya catalogados de esquizofrenia, un 11,4% de trastorno esquizofreniforme y un 4,5% de trastorno esquizoafectivo.

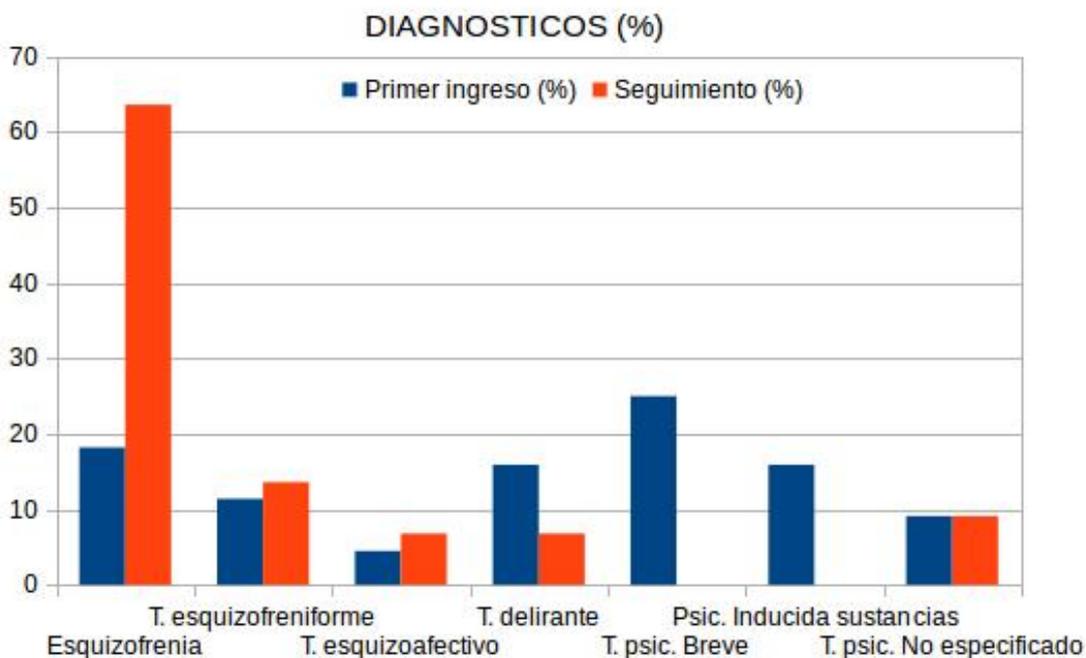
Respecto al tratamiento antipsicótico que se les prescribe en el primer episodio, el fármaco más pautado como primera elección es la risperidona (29,5%), seguido de la paliperidona (15,9%) y la olanzapina (11,4%). Sólo el 13,6% recibe medicación inyectable de acción prolongada, y un 4,5% no recibe ningún antipsicótico al alta de este primer

ingreso. El 63,6% de los casos presentó al alta una remisión de la sintomatología que motivó el ingreso.

#### 1.4 Datos de la evolución

Durante el seguimiento, hay un 72,7% de los casos en los que cambia el diagnóstico. Si bien en el primer ingreso había más proporción de diagnósticos de formas leves de psicosis, en el seguimiento nos encontramos que más de la mitad (63,6%) están ya diagnosticados de esquizofrenia. Muy de lejos le siguen en frecuencia el trastorno esquizofreniforme (13,6%) y el trastorno psicótico no especificado (9,1%). Los diagnósticos de trastorno esquizoafectivo y trastorno delirante, corresponden cada uno a un 6,8% de los casos. En la Figura 1 se comparan las frecuencias en porcentajes de cada diagnóstico en el primer ingreso respecto a las del seguimiento.

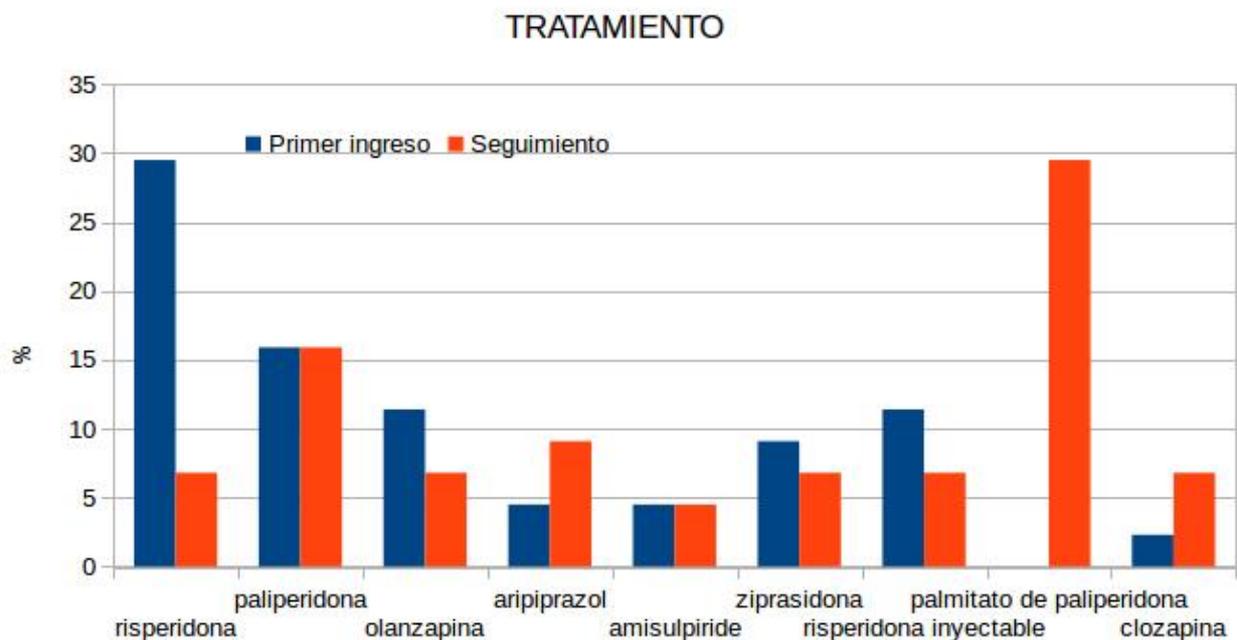
Figura 1 Estabilidad diagnóstica en el primer ingreso (n=44)



El 75% de los pacientes reingresan en la Unidad de Agudos durante el periodo de seguimiento, y el 41% lo hacen en 1 o 2 ocasiones. No parece que haya incremento en los problemas médicos durante este tiempo, ya que se trata de pacientes jóvenes, y en general con buena salud física. Presentan algún tipo de patología médica relevante el 31,8%, siendo la más frecuente la dislipemia (15,9%) seguida de la obesidad (9,1%).

En cuanto al tratamiento antipsicótico en el seguimiento, el 50% recibe medicación inyectable de acción prolongada y un 50% solo recibe medicación oral. El principio activo antipsicótico más usado es la paliperidona, ya sea de forma oral (15,9%), como en versión inyectable, en forma de palmitato de paliperidona (34,1%). La mitad presentan una adecuada adherencia terapéutica (>75% del tiempo cumple el tratamiento), mientras que la otra mitad presentan un nivel de cumplimiento medio o bajo. En la Figura 2 se muestra el porcentaje de pacientes que reciben algunos de los antipsicóticos principales en el primer ingreso comparado con el porcentaje de los mismos en el momento de seguimiento.

Figura 2. Tratamiento antipsicótico principal en el primer ingreso y en el seguimiento (n=44)



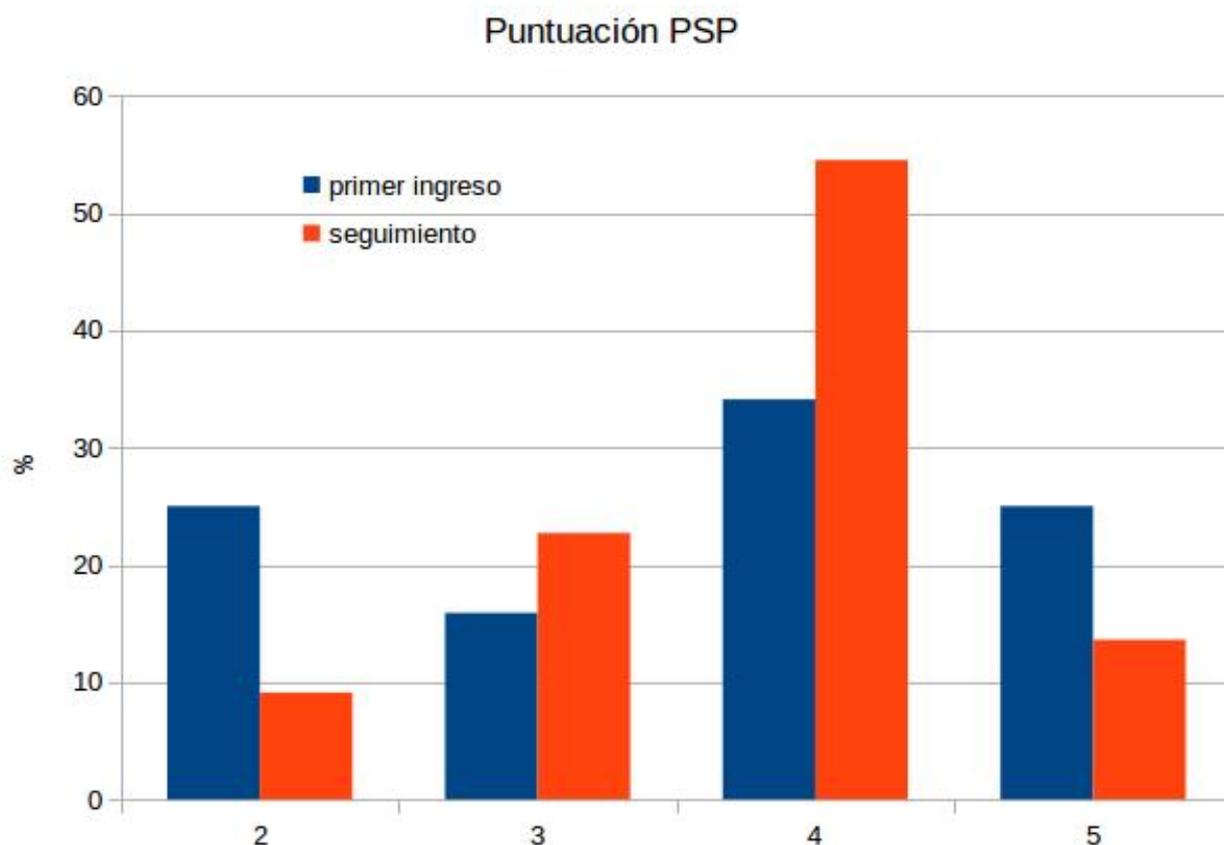
La funcionalidad personal y social del paciente se analizó mediante la puntuación obtenida en la escala PSP, que organizamos en los intervalos clásicos que se presentan en la Tabla 2:

Tabla 2 Intervalos de funcionalidad de la escala PSP

Nivel	Intervalo	Descripción
5	71-100	Sin limitación o limitación leve.
4	61-70	Dificultades que no interfieren.
3	51-60	Dificultades que interfieren. Necesita ayuda.
2	31-50	Dificultades que interfieren marcadamente y no puede realizar algunas tareas.
1	0-30	Funcionamiento que requiere intenso soporte o supervisión.

En la Figura 3 se presentan los intervalos de funcionalidad de los pacientes con un primer episodio psicótico en el primer ingreso y al seguimiento.

Figura 3. Funcionalidad (PSP) de los pacientes en el primer ingreso y en el seguimiento



## **2. Psicosis refractaria al tratamiento y factores relacionados**

Encontramos que en nuestra muestra hay una prevalencia de psicosis refractaria al tratamiento del 31,8% (IC 95% 18-45,6%).

No es posible realizar un análisis multivariante ya que la muestra es reducida (n=44), de modo que se realiza el análisis bivariado entre los pacientes refractarios y no refractarios con las siguientes variables cualitativas: sexo, condicionantes del primer ingreso, carácter voluntario o involuntario del primer ingreso, nivel socioeconómico, antecedentes familiares psiquiátricos, antecedentes obstétricos, consumo de alcohol, tabaco y otros tóxicos, remisión sintomática completa al alta del primer ingreso, cambio de diagnóstico durante el periodo de seguimiento, introducción de antipsicótico inyectable de larga duración y nivel de funcionamiento premórbido (escala PSP). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de refractarios y el de no refractarios para ninguna de estas variables.

Sí que se hallaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la adherencia al tratamiento. La adherencia fue evaluada por el psiquiatra encargado de la atención ambulatoria del paciente en tres niveles como ya fue referido (Anexo I). Tras dicotomizar esta variable entre buena adherencia (toma el tratamiento en el último año >75% del tiempo) y media o mala (0-75% del tiempo), se obtiene que en el grupo de refractarios hay un 78,6% de pacientes que presentan mala adherencia terapéutica frente al 21,4% en los que el cumplimiento es adecuado ( $p=0,01$ ;  $\chi^2=0,7$ ). También se obtuvieron diferencias significativas en la puntuación PSP de seguimiento, encontrándose valores inferiores en el grupo de refractarios ( $p<0,001$ ;  $\chi^2=20,2$ ).

En cuanto a las variables de tipo cuantitativo, tras comprobar que siguen una distribución normal, se realiza su análisis comparativo mediante la t de student. La edad media de aparición no presenta diferencias significativas entre el grupo de refractarios y el de no refractarios. Tampoco se encuentran diferencias en la estancia media de ingreso en la Unidad de Agudos durante este primer episodio. Sí se encuentran diferencias en la puntuación total obtenida en la escala sintomática PANNS en el primer ingreso. El grupo de pacientes con trastorno refractario presenta una PANSS-T=77,14 (DT=13,8) frente al grupo de no refractarios, que obtienen una puntuación media de 67,37 (DT=14,7) ( $p=0,04$ ;  $t=2,09$ ). Desglosando la PANNS-T en las subescalas correspondientes, no encontramos diferencias significativas entre la escala de síntomas positivos y la de síntomas negativos, pero sí en la de patología general, obteniéndose una puntuación media en el grupo de refractarios de PANSS-PG=42,71 (DT=8,3) mientras que en el grupo de no refractarios la media es de PANSS-PG=36,07 (DT=8,7) ( $p=0,02$   $t=2,39$ ).

### **3. Tratamiento con antipsicóticos inyectables de acción prolongada**

Se analiza el número de reingresos que presentan los pacientes que reciben medicación inyectable (50%) antes y después de la introducción de la misma. Hay un 54,5% de casos que no requieren ningún ingreso antes del inyectable, mientras que son un 79,5% los que no vuelven a ingresar tras iniciar este tratamiento.

Se estudia la mejoría global tras recibir inyectables mediante el cambio en la puntuación CGI (*Clinical Global Impression*), obteniéndose que en el 64% de los casos se produce una mejoría leve o moderada.

#### **4. Tratamiento con clozapina**

En cuanto a la clozapina, son sólo 3 los pacientes que la reciben, un 6,8% de la muestra, y se espera entre 6 y 48 meses para introducirla. En los 3 casos se obtiene una mejoría leve o moderada del paciente, según su CGI de cambio tras la introducción de clozapina.

#### **DISCUSIÓN**

En primer lugar llama la atención la alta proporción de casos que son descartados por no cumplir los criterios de inclusión para el estudio, casi el 90% de los revisados, pese a haberse establecido unos criterios intencionadamente laxos para conseguir una muestra de tamaño suficiente. Las dos causas principales de no inclusión fueron que no se tratara de un primer episodio psicótico, sino de un paciente con trastorno de larga evolución, y que no se pudieran encontrar datos sobre su seguimiento en la actualidad. La primera conclusión que podemos extraer, por tanto, es la baja tasa de hospitalización que presentan los primeros episodios de psicosis, y la tendencia a ingresar cuando se trata de trastornos ya evolucionados.

La edad media parece elevada (30,8 años), para la edad habitual de debut de la enfermedad, que suele ser a edades más tempranas, lo que podría explicarse por la misma razón de que un porcentaje elevado no ingresa en el primer episodio.

La mayoría de los pacientes conviven con su familia de origen, lo cual podría explicarse por el hecho de que se trata de pacientes en general jóvenes cuando debuta la enfermedad, y aún no han tenido tiempo de formar una familia propia.

Encontramos cierta presencia de los factores de riesgo clásicamente relacionados con el desarrollo de este tipo de trastornos mentales, como son antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos, antecedentes personales de problemas obstétricos, alteraciones en el desarrollo psicomotor, trastornos de la personalidad premórbidos o uso de sustancias; sin embargo, ninguno de ellos con una prevalencia significativamente elevada. La baja incidencia de intentos de suicidio previos al primer ingreso tiene lógica ya que de haberse producido probablemente hubiesen motivado un primer ingreso.

Es de destacar también la baja estabilidad diagnóstica del primer ingreso, que se correspondería con el inicio del trastorno. Vemos que muchos casos, en un principio diagnosticados como psicosis de carácter más benigno como psicosis reactivas breves, en ocasiones inducidas por sustancias, con el tiempo evolucionan a cuadros más graves y de peor pronóstico como es la esquizofrenia, que corresponde a más de la mitad de los

diagnósticos en el momento de seguimiento, lo que concuerda con otros estudios similares<sup>24,25</sup>. Esto se debe por una parte, a que los cuadros esquizofrénicos iniciales pueden ser inespecíficos, pero también puede deberse a un intento por parte de los psiquiatras de evitarle en un primer momento al enfermo el impacto y el estigma social que conlleva el diagnóstico de esquizofrenia. De todos modos, lo más probable es que las psicosis debuten con frecuencia en su inicio como formas más leves, lo que puede encajar en una visión dimensional de los trastornos del espectro esquizofrénico como postula el DSM-5. Efectivamente, también la clínica en estos primeros episodios analizados parece ser de naturaleza más benigna que en episodios posteriores, ya que más de la mitad presentaba una remisión prácticamente completa de la sintomatología que motivó el ingreso.

Este estudio revela también una prevalencia de psicosis refractaria 32% los pacientes con primeros episodios psicóticos que precisan un ingreso en la unidad de agudos, un dato similar al que aportan otros estudios que han analizado esta entidad clínica, como los realizados por Caspi et al.<sup>7</sup> o Suzuki et al.<sup>17</sup>, que hablaban de un tercio de casos de psicosis refractaria.

Aunque la puntuación de la PANSS-N en el primer ingreso no presenta una diferencia significativa entre pacientes refractarios y no refractarios, sí que se observa en los pacientes con psicosis refractaria cierta tendencia a presentar más síntomas negativos (PANSS-N= 16,86; DT 8,2 frente a 13,77; DT 6,6), lo cual es consistente con el hecho de que estos sean los síntomas más difíciles de tratar y con peor respuesta a los fármacos antipsicóticos, que actúan predominantemente sobre síntomas positivos. Este hallazgo también coincide con el estudio de Austin et al.<sup>25</sup>. Estos datos son también congruentes con el hecho de que los pacientes refractarios presentan significativamente una peor funcionalidad en la PSP, al igual que señalan otros estudios<sup>22</sup>.

Nuestro estudio releva una mala adherencia terapéutica en el 50% de los casos, una cifra similar a la que estiman otros autores en trastornos de este tipo<sup>26,27</sup>. Además, encontramos diferencias entre refractarios y no refractarios en cuanto al nivel de cumplimiento terapéutico. Constituye por tanto uno de los principales problemas que presenta el manejo de estos pacientes, así como una de las principales causas de aparente enfermedad refractaria. Los nuevos antipsicóticos inyectables demuestran una mejoría clara tanto en la funcionalidad y el estado global del paciente como en su estabilidad clínica, mejorando la CGI y disminuyendo significativamente el número de ingresos tras su instauración, ya que solucionan de manera efectiva el problema de la

falta de adherencia. Además, estos fármacos presentan un gran número de ventajas: se consiguen niveles estables de antipsicótico en sangre en el periodo entre inyecciones, evitan el problema de la baja biodisponibilidad de la vía oral, por el fenómeno del primer paso hepático que sufren muchos antipsicóticos, disminuyen el riesgo de sobredosis tanto accidental como intencionada, favorecen un contacto regular entre el paciente y el profesional a su cargo, alertando sobre el riesgo de recaída cuando el paciente no acude a recibir su dosis <sup>28</sup>. Estos datos sugieren que podría plantearse el uso de medicación inyectable desde estadios precoces de la enfermedad en aquellos pacientes en los que se objeive o se prevea una mala adherencia terapéutica.

En cuanto a la clozapina, encontramos que está muy infrautilizada, la reciben sólo un 6,8%, pese a ser un fármaco especialmente indicado en los casos refractarios, que constituyen casi un tercio de la muestra. Andreasen et al. en el año 2000<sup>29</sup> ya exponen que la esquizofrenia no tratada podría actuar como un tóxico para el tejido cerebral, ya que hay evidencia de que a mayor periodo de psicosis sintomática al inicio de la enfermedad, ya sea por ausencia de tratamiento o porque el mismo no sea el adecuado, peor evolución y pronóstico presentará el paciente posteriormente. Es por tanto especialmente necesaria e imprescindible una intervención precoz con un tratamiento adecuado para conseguir una buena calidad de vida para el paciente. Esto podría aplicarse también a los casos tratados durante largo periodo con antipsicóticos de primera elección sin conseguirse una respuesta aceptable, siendo necesaria en última instancia la instauración de tratamiento con clozapina, fármaco con mayor eficacia demostrada en el tratamiento de la psicosis refractaria al tratamiento<sup>22</sup>.

La limitación principal de nuestro estudio es el reducido tamaño muestral, que imposibilita un análisis multivariante de todas las variables estudiadas. El carácter retrospectivo del estudio tampoco permite una estimación de riesgos. Otra limitación es el hecho de que sólo hayamos utilizado datos de pacientes hospitalizados, lo que causa un sesgo en la clínica ya que aquellos pacientes que presentan síntomas positivos marcados tienden a ingresar mucho más que aquellos en los que predominan los síntomas negativos. Además, hemos tomado como inicio de la enfermedad este primer ingreso, que puede no ser el inicio de la enfermedad. Otra limitación es que la definición de psicosis refractaria que hemos utilizado no tiene en cuenta el criterio farmacológico (antipsicóticos de 2 o más clases químicas distintas, al menos durante 6 meses, a dosis mayor o igual a 1000 mg de clorpromazina) que utilizan otros estudios similares, sino que hemos considerado que, a

no ser que se indique lo contrario, todos han recibido un adecuado tratamiento farmacológico.

Como fortalezas debe indicarse en primer lugar el número de episodios analizados y el período de análisis. Otra fortaleza de este estudio es que en todos los casos se ha tenido en cuenta la PSP, que evalúa la funcionalidad del paciente, dando a los resultados un enfoque más práctico y humanista que si hubiésemos utilizado tan sólo criterios sintomáticos, como sucede en muchos otros estudios sobre esta entidad. Además, hemos obtenido una buena cantidad de información acerca de las características personales de la población a estudio, y hemos podido objetivar los buenos resultados que se consiguen instaurando medicación inyectable de acción prolongada, reduciendo desde su instauración el número de ingresos.

## **CONCLUSIONES**

Este estudio revela una elevada prevalencia de enfermedad refractaria al tratamiento entre los pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados en la muestra analizada, equiparable a la estimada en otros estudios en poblaciones similares.

Las características, tanto clínicas como sociodemográficas de estos pacientes son tan heterogéneas que no es posible establecer unos factores de riesgo claros que permitan, en el momento del primer episodio, predecir con exactitud cómo será la evolución de la enfermedad.

Sin embargo, parecen evidentes los beneficios que se obtienen al instaurar un tratamiento efectivo, y los perjuicios derivados de demorar la introducción de fármacos de segunda y tercera línea en aquellos en los que se observa una mala respuesta al tratamiento convencional; así como la introducción de medicación inyectable en aquellos en los que se detecta un mal cumplimiento terapéutico. Además, hemos objetivado la escasa utilización en nuestro medio de clozapina en pacientes refractarios.

Por tanto, es recomendable seguir de cerca la respuesta al tratamiento de estos pacientes y establecer un tratamiento adecuado de manera precoz, evitando así en medida de lo posible el sufrimiento del paciente y de su entorno familiar.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecer sobre todo al tutor de este Trabajo de Fin de Grado, el Dr Jose Antonio Blanco Garrote, por su tiempo, trabajo y dedicación; así como al personal administrativo, médicos psiquiatras y profesionales de enfermería que han colaborado en la obtención de los datos, sin los cuales no habría sido posible la realización de este proyecto.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- 1 Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-resistant schizophrenia: treatment response
- 2 Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1990;16(4):551-561.
- 3 Farooq S, Agid O, Foussias G, Remington G. (2013). Using treatment response to subtype schizophrenia: proposal for a new paradigm in classification. *Schizophr. Bull.* 2013;39(6):1169–1172
- 4 Gillespie AL, Samanaite R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review. *BMC psychiatry*. 2017;17(1):12-26.
- 5 Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis: the critical-period hypothesis. *International Clinical Psychopharmacology*. 1998; 172(33):53-59.
- 6 Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Wateraux C, Oepen G. Special Article. One hundred years of schizophrenia: A meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1409-1416.
- 7 Caspi A, Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Shmushkevich M, Lubin G, et al. Premorbid behavioral and intellectual functioning in schizophrenia patients with poor response to treatment with antipsychotic drugs. *Schizophrenia research*. 2007; 94(1): 45-49.
- 8 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2014.
- 9 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):789–796.
- 10 Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of Treatment-Resistant Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1997; 23(4):663–674.
- 11 Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, Fye C, Charney D. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med*. 1997; 337(12): 809-815.
- 12 Flynn SW, MacEwan GW, Altman S, Kopala LC, Fredrikson DH, Smith GN, Honer WG. An open comparison of clozapine and risperidone in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(1):25-29.
- 13 Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, Baumann P. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. The Risperidone Study Group. *Am J Psychiatry*. 1998 Apr;155(4):499-504
- 14 Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM. A comparison of the effects of quetiapine ('seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. PRIZE Study Group. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15(3):121-131.
- 15 Meltzer HY, Bobo WV, Roy A, Jayathilake K, Chen Y, Ertugrul A, Anil Yafüciofülü AE, Small JG. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(2):274-285.
- 16 Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P, Romeo F, Gorini B, Warrington L; INITIATE Study Group.. Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the MOZART study. *Schizophr Res*. 2009;110(1-3):80-89.

- 
- 17 Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Rajji TK, Uchida H, Graff-Guerrero A et al. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophrenia research*. 2011; 133(1):54-62.
- 18 Bebbington, PE. Unravelling psychosis: Psychosocial epidemiology, mechanism and meaning. *Shanghai archives of psychiatry*. 2015; 27(2):70-81.
- 19 Elizagarate E, Sanchez P, Ezcurra J. La esquizofrenia refractaria. 1ª edición. Vitoria-Gasteiz: Ikusager ediciones; 2011.
- 20 Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry research*. 2012; 197(1):1-6.
- 21 Levine SZ, Lurie I, Kohn R, Levav I. Trajectories of the course of schizophrenia: from progressive deterioration to amelioration over three decades *Schizophrenia research*. 2011; 126(1):184-191.
- 22 Caspi A, Davidson M, Tamminga CA. Treatment-refractory schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2004;6(1):61-70.
- 23 Levine SZ, Rabinowitz J. A population-based examination of the role of years of education, age of onset, and sex on the course of schizophrenia. *Psychiatry research*. 2009;168(1):11-17.
- 24 Ramirez N, Arranz B, Salavert J, Alvarez E, Corripio I, Dueñas RM, San L. Predictors of schizophrenia in patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry research*. 2010;175(1):11-14.
- 25 Austin SF, Mors O, Secher RG, Hjorthøj CR, Albert N, Bertelsen M, Thorup A. Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10year follow-up. *Schizophrenia research*. 2013;150(1):163-168.
- 26 Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(Suppl 4):1-46.
- 27 Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*. 2013;12(3):216-226.
- 28 Biagi E, Capuzzi E, Colmegna F, Mascarini A, Brambilla G, Ornaghi A., Clerici M. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Literature Review and Practical Perspective, with a Focus on Aripiprazole Once-Monthly. *Advances in Therapy*. 2017;1-13.
- 29 Andreasen NC, Flaum M, Nopoulos P, Miller D. Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(5):808-815.

---

## ANEXO I

### ENCUESTA SEGUIMIENTO CLÍNICO PARA TRABAJO DE FIN DE GRADO: 'FACTORES RELACIONADOS CON LA PSICOSIS REFRACTARIA'

- **¿Cuál es el diagnóstico definitivo del paciente?**
- **Señale el nivel de adherencia terapéutica en el último año**
  - 1) Baja adherencia < 25% del tiempo
  - 2) Adherencia media 25-75% del tiempo
  - 3) Adherencia alta > 75% del tiempo
- **¿Tiene algún síntoma positivo o negativo según la PANSS moderado o más?**
- **Cuál diría que es la gravedad de la enfermedad según el CGI (Impresión Clínica Global)**
  - 1) normal
  - 2) dudoso
  - 3) leve
  - 4) moderado
  - 5) marcado
  - 6) grave
  - 7) entre los más graves
- **Indique la puntuación en la PSP (Escala de funcionamiento personal y social) que le asignaría al paciente**

71-100	No limitación o Leve
61-70	Dificultades que no interfieren
51-60	Dificultades que interfieren. Necesita ayuda
31-50	Interfieren marcadamente. No puede hacer algunas tareas
0-30	Necesita intenso soporte o supervisión
- **¿Tiene antipsicótico inyectable de acción prolongada? ¿Cual?**
- **En caso afirmativo cual es la CGI de cambio tras la introducción del antipsicótico inyectable:**
  - 1) mucho mejor
  - 2) moderadamente mejor
  - 3) levemente mejor
  - 4) sin cambios
  - 5) levemente peor
  - 6) moderadamente peor
  - 7) mucho peor

- 
- **¿Recibe tratamiento con Clozapina?**
  - **En caso afirmativo cual es la CGI de cambio tras la introducción del antipsicótico inyectable:**
    - 1) mucho mejor
    - 2) moderadamente mejor
    - 3) levemente mejor
    - 4) sin cambios
    - 5) levemente peor
    - 6) moderadamente peor
    - 7) mucho peor
  - **¿Es el caso refractario al tratamiento?**

(Criterios de caso refractario: PANSS-P o N  $\geq$  5 y/o CGI  $\geq$ 4 + PSP < 60)

## ANEXO II

### FACTORES RELACIONADOS CON LA PSICOSIS REFRACTARIA. TABLA DE VARIABLES

#### PRIMER INGRESO

	VARIABLE	INICIALES	CODIFICACIÓN
1	Número de Historia Clínica	NHC	número
2	Sexo (H/M)	SEX	1/2
3	Fecha de nacimiento	FNAC	-/-/-
4	Edad primer ingreso	EDAD	numero
5	Fecha de ingreso	FING	-/-/-
6	Fecha de alta	FALT	-/-/-
7	Condicionante principal del ingreso	COND	código
8	Tipo de ingreso (voluntario/involuntario)	VOL	1/2
9	Nivel socioeconómico (Bajo/Medio/Alto)	NSEC	1/2/3
10	Convivencia	CONV	código
11	Situación laboral	LAB	código
12	Nivel educativo (bajo , medio alto)	NIVED	1-2-3
13	Antecedentes familiares psiqu. (S/N)	AF	1/2
14	Antecedentes familiares especificar	AFESP	código
15	Medio (urbano/rural)	MED	1/2
16	A Personales obstétricos (S/N)	APOBS	1/2
17	Problemas desarrollo psicomotor (S/N)	APPSIC	1/2
18	A Personales Médicos (S/N)	APMED	1/2
19	Intentos de suicidio previos (S/N)	SUIC	1/2
20	Consumo tóxicos (excl. tabaco y alcohol)	TOX	1/2
21	Tipo de consumo de tóxicos1	TOXTIP1	código
22	Tipo de consumo de tóxicos2	TOXTIP2	código
23	Consumo Tabaco	TOXTAB	1/2
24	Consumo Alcohol	TOXALC	1/2
25	Rasgos personalidad premórbida	PERS	código
26	Diagnóstico principal al alta	DXALT	código
27	Remisión completa de los síntomas (sí/no)	REM	1/2
28	Tratamiento antipsicótico ppal. al alta	TTOALT	código
29	Dosis APS principal	TTODOSIS	numero
30	Tto con antipsicótico inyectable de larga duración al alta (sí/no)	INYALT	1/2
31	PANSS-P	PANSSP	numero

32	PANSS-N	PANSSN	numero
33	PANSS-C	PANSSC	numero
34	PANSS-PG	PANSSPG	numero
35	PANSS TOTAL	PANSSST	numero
36	Puntuación escala PSP	PSP	numero

## SEGUIMIENTO

	VARIABLE	INICIALES	CODIFICACIÓN
37	ESM de seguimiento	ESM	código
38	Fecha de seguimiento	FSEG	-/-/-
39	Meses de seguimiento (desde primer ing)	MESSEG	numero
40	Diagnóstico seguimiento	DXSEG	codigo
41	Cambio diagnóstico	CAMBDX	1/2
42	Numero de ingresos en el período	INGRSEG	numero
43	Problemas médicos en el periodo	APMEDSEG	1/2
44	Tipo problemas médicos seguimiento 1	APMEDSEG1	codigo
45	Tipo problemas médicos seguimiento 2	APMEDSEG2	codigo
46	Tipo problemas médicos seguimiento 3	APMEDSEG3	codigo
47	Adherencia terapéutica seguimiento	ADHSEG	1-2-3
48	PANSS-P o PANSS-N puntuación $\geq 5$	PANSSSEG	1/2
49	Impresión clínica global (ICG)	ICGSEG	numero
50	PSP seguimiento	PSPSEG	numero
51	Caso refractario (reevaluación)	REFRACT	1/2
52	Tto. antipsicótico ppal. seguimiento	TTOSEG	código
53	Dosis APS principal seguimiento	DOSISSEG	numero
54	Tratamiento inyectable larga duración	INYSEG	1/2
55	Tipo de inyectable	INYTIP	codigo
56	n.º ingresos previos a inyectable	PREINY	número
57	n.º ingresos post inyectable	POSTINY	número
58	ICG cambio tras inyectable	ICGCAMB1	numero
59	Tratamiento Clozapina	CLZSEG	1/2
60	Meses inicio Clozapina	CLZINI	numero
61	ICG cambio tras Clozapina	ICGCAMB2	numero