



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

**Departamento de Psicología Médica,
Psiquiatría y Salud Mental**

**HOSPITAL PSIQUIÁTRICO "FRAY BERNARDINO
ÁLVAREZ"**

**EFICACIA DE LA TERAPIA ELECTROCONVULSIVA CON RESPECTO
AL USO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS O ATÍPICOS EN PACIENTES
CON ESQUIZOFRENIA RESISTENTE A TRATAMIENTO EN EL
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO "FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ"**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRÍA PRESENTA:**

DANIEL ALEJANDRO DÍAZ DOMÍNGUEZ

ASESORES:

DR. MIGUEL HERRERA ESTRELLA

DR. JORGE ANDRÉS PEÑA ORTEGA

MÉXICO, D. F. FEBRERO DEL 2009.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	III
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.....	IV
ABREVIATURAS	V
RESUMEN	VI
INTRODUCCIÓN	1
MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES.....	1
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS.....	10
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
HIPÓTESIS	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
TIPO DE ESTUDIO	11
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	11
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	11
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	11
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	12
RECOLECCIÓN DE DATOS.....	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	14
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES	25
REFERENCIAS.....	26
ANEXOS.....	31
I. CONSENTIMIENTO INFORMADO	31
II. ESCALAS DE EVALUACIÓN	33

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa.

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

<i>Tabla 1. Conceptualización de variables</i>	12
<i>Figura 1. Distribución por sexo de la población</i>	15
<i>Figura 2. Calificación de la escala de PANSS en la muestra a lo largo de la evolución</i>	15
<i>Figura 3. Calificación de la escala de CGI en la muestra de acuerdo a evolución</i>	16
<i>Tabla 2. Resultado de la evaluación de las escalas de PANSS y CGI en pacientes que recibieron TEC más antipsicóticos típicos y atípicos comparados con el grupo control</i>	16
<i>Figura 4. Calificación de la escala de PANSS total basal en los pacientes que recibieron TEC y el grupo control</i>	17
<i>Figura 5. Calificación de la escala de PANSS total en la primera semana en los pacientes que recibieron TEC y el grupo control</i>	17
<i>Figura 6. Calificación en la escala de PANSS total al mes en los pacientes que recibieron TEC y el grupo control</i>	18
<i>Figura 7. Calificación en la escala de PANSS total a los 3 meses en los pacientes que recibieron TEC y el grupo control</i>	18
<i>Tabla 3. Resultados de las escalas de PANSS, CGI-G (Gravedad) y CGI- M (Mejoría) de los pacientes que recibieron TEC más antipsicóticos atípicos comparados contra los que recibieron TEC y antipsicóticos típicos</i>	19
<i>Figura 8. Puntuación en la escala de PANSS total basal en los grupos que recibieron TEC y antipsicóticos típicos o atípicos</i>	20
<i>Figura 9. Puntuación en la escala de PANSS total a la semana en los grupos que recibieron TEC y antipsicóticos típicos o atípicos</i>	20
<i>Figura 10. Puntuación en la escala de PANSS total al mes en los pacientes que recibieron TEC y antipsicóticos típicos o atípicos</i>	21
<i>Figura 11. Puntuación final en la escala de PANSS total a los tres meses</i>	21
<i>Figura 12. Puntuación de la escala de CGI Gravedad (G) y Mejoría (M) en los pacientes que recibieron TEC y antipsicóticos de acuerdo a evolución</i>	22
<i>Figura 13. Pacientes hospitalizados de acuerdo al uso de antipsicóticos típicos o atípicos mas TEC a lo largo de la evolución</i>	22

ABREVIATURAS

mg.....	Miligramos
TEC.....	Terapia Electrónulsiva
EMT.....	Estimulación Magnética Transcraneal
EEG.....	Electroencefalograma
BDNF.....	Brain-Derived Neurotrophic Factor
IL-1beta.....	Interleucina 1 beta
IL-6.....	Interleucina 6
PANSS.....	Positive and Negative Symptoms Scale
ICG.....	Impresión Clínica Global
DSM IV-TR.....	Manual Diagnóstico y Estadístico de Las Enfermedades Mentales IV-Texto Revisado

RESUMEN

La esquizofrenia es un padecimiento crónico que implica un reto en su manejo para el clínico, aproximadamente un tercio de los pacientes presentan resistencia a los tratamientos farmacológicos habituales. Para estos pacientes existe hasta el momento un solo recurso aprobado por las guías internacionales que es la clozapina, fármaco que presenta algunas complicaciones en su uso, pues hasta una tercera parte de los pacientes no responderán a este fármaco, además de presentar serias complicaciones como alteraciones en la celularidad sanguínea (agranulocitosis) e inflamación del miocardio que pueden ser potencialmente mortales. Hasta el momento estos pacientes están condenados a sufrir de múltiples hospitalizaciones así como recaídas frecuentes con los riesgos que esto implica.

Desde hace varias décadas la terapia electroconvulsiva se ha convertido en una opción de tratamiento en pacientes con cuadros afectivos así como en pacientes con esquizofrenia que presentan resistencia al tratamiento habitual. A pesar de ser un procedimiento seguro y eficaz, demostrado a través de numerosas publicaciones, hoy día sigue siendo subutilizada en todo el mundo. Existen ensayos de esta terapia con el uso concomitante de fármacos (antipsicóticos típicos) que muestran buenos resultados e incluso se ha llegado a combinar con clozapina como una opción de manejo. Ante la aparición de nuevos fármacos antipsicóticos (atípicos) existe la necesidad de valorar si la respuesta es la misma con los dos grupos farmacológicos o existen diferencias significativas entre ellos.

En el presente estudio se valoraron tres grupos de pacientes, el primero de ellos recibió terapia electroconvulsiva más antipsicóticos atípicos, el segundo grupo recibió dicha terapia junto con antipsicóticos típicos y el tercer grupo solo recibió tratamiento farmacológico, todos ellos con el diagnóstico de esquizofrenia y con criterios de resistencia a tratamiento, con una evaluación basal inicial y posteriormente a la semana, al mes, y a los 3 meses después de la última sesión de terapia electroconvulsiva. La evaluación se realizó a través de las escalas de PANSS y CGI, así como del número de hospitalizaciones posteriores a la finalización del tratamiento. Los resultados mostraron un desempeño superior, estadísticamente significativo, para los pacientes que recibieron la terapia más los antipsicóticos atípicos, además de que estos no presentaron hospitalizaciones subsecuentes durante el periodo de evaluación. Esta evidencia sugiere que la terapia electroconvulsiva junto con el uso de antipsicóticos atípicos es una alternativa de tratamiento en los pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Marco de referencia y antecedentes

La Esquizofrenia es uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo, se estima que es el trastorno mental más grave e incapacitante representando del 40 al 50% de las hospitalizaciones psiquiátricas ⁽¹⁾. Tiene una prevalencia a lo largo de la vida de 0.5 al 1% con una morbilidad y mortalidad significativas; frecuentemente inicia a edad temprana dejando secuelas en quienes la padecen, lo que conduce al deterioro social y económico. Esto produce un gran sufrimiento en pacientes y sus familiares, con un costo muy alto para la sociedad, llegando a rebasar incluso a patologías como el Cáncer ⁽²⁾. En México se estima que después de la depresión, es la enfermedad con mayor demanda en los servicios de salud mental, calculándose una población aproximada de 1,000, 000 enfermos en el país ⁽¹⁾.

Esta enfermedad consiste en la presencia de una serie de síntomas característicos como son las ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, alteraciones del comportamiento y del afecto, que se mantienen por al menos un mes de manera significativa, con signos de persistencia de alteración continua por un periodo no menor a seis meses con la consecuente disfunción en los ámbitos social y laboral, habiendo excluido otros trastornos como el consumo de sustancias psicoactivas, enfermedad médica, trastornos del estado de ánimo y esquizoafectivos, así como una relación con un trastorno generalizado del desarrollo ⁽³⁾.

El diagnóstico de esquizofrenia debe ser de exclusión ya que ninguna de sus características clínicas es patognomónica, se basa en la anamnesis y en un examen cuidadoso del estado mental, no existen pruebas de laboratorio que ayuden al diagnóstico. En el Manual Diagnóstico y Estadístico de la Enfermedades Mentales publicado por la Asociación Psiquiátrica Americana en su versión número 4-Texto Revisado (DSM IV-TR) se reconocen 5 subtipos: la paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada y residual. La finalidad de realizar estos subtipos es mejorar la validez predictiva, ayudar al médico a la selección de tratamientos, predecir el pronóstico y ayudar al investigador a diseñar subtipos más homogéneos; sin embargo hasta el momento no se ha podido verificar la utilidad de esta división clásica ⁽⁴⁾.

Es por esto que a principios de los años 80's en Inglaterra y Estados Unidos se desarrolló el concepto de dos síndromes de presentación en la Esquizofrenia, uno caracterizado por rasgos productivos (positivo) y otro por rasgos deficitarios (negativo) ⁽⁵⁾. Se ha propuesto que esta distinción fenomenológica refleja mejor las diferencias con relación a la patogénesis, estatus neurobiológico y pronóstico. El síndrome positivo esta relacionado a la actividad hiperdopaminérgica y con la presencia de síntomas floridos como las ideas delirantes, las alucinaciones y la desorganización conceptual; todos ellos con buena respuesta al tratamiento farmacológico. El síndrome negativo esta en relación con un déficit en el área cognitiva-afectiva y en las funciones sociales, con regular

respuesta a los fármacos y peor pronóstico ⁽⁶⁾. Esta diferenciación sindrómica hizo necesaria la creación de instrumentos que permitieran la valoración en forma adecuada, fue así como en 1987 se creó la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS por sus siglas en inglés) la cual consta de 30 reactivos, con 7 diferentes grados de severidad y que actualmente es el estándar para la valoración de este trastorno⁽⁷⁾; y de la que existen validaciones en todo el mundo incluyendo el castellano desde 1993⁽⁸⁾.

A pesar de que el tratamiento temprano reduce sustancialmente los síntomas y puede retardar el deterioro, aproximadamente 40% de los enfermos no reciben tratamiento oportuno ⁽⁹⁾. El manejo de este trastorno constituye un reto para el clínico pues depende de la fase en que se encuentre la enfermedad y el tipo de tratamiento recomendado. Se consideran tres fases de manejo: aguda, de estabilización y de mantenimiento, la primera tiene como meta reducir la severidad de la psicosis y los síntomas asociados como la agitación psicomotriz en forma rápida. La estabilización consiste en la reinserción del paciente a la sociedad, continuando con la reducción de los síntomas, consolidando la remisión y promoviendo el proceso de recuperación. La tercera fase mantiene el control o remisión de los síntomas mejorando el funcionamiento y la calidad de vida del paciente ⁽³⁾.

Con respecto al tipo de tratamiento este se divide en tres: las terapias psicológicas, las farmacológicas y las físicas. Las primeras son una herramienta fundamental en la etapa de mantenimiento, refuerzan la conciencia de enfermedad en el paciente y la familia favoreciendo un mejor apego al manejo, evolución y rehabilitación social; las más utilizadas son la interpersonal, de grupo y de familia, todas ellas favoreciendo el cumplimiento de la medicación ⁽¹⁰⁾.

El uso de fármacos constituye la base de tratamiento en la esquizofrenia, los antipsicóticos son una serie de medicamentos compuestos por varios grupos químicos cuyo mecanismo de acción se basa en su capacidad de bloquear los receptores dopaminérgicos postsinápticos situados en el procérebro límbico. A partir de 1952 con el inicio del uso de la clorpromacina, se desarrollaron diferentes fármacos con un mecanismo de acción similar, que resultaron efectivos para el control de la sintomatología positiva (ideas delirantes, alucinaciones, desorganización conceptual), pero que al mismo tiempo tenían la característica de provocar efectos indeseables al interactuar con otras vías dopaminérgicas como la tuberoinfundibular y nigroestriada provocando alteraciones hormonales (hiperprolactinemia) y en el sistema motor (extrapiramidales, síntomas similares al parkinson como temblor distal y enlentecimiento); y es por las alteraciones motoras que también se les conoce como neurolepticos^(3,11).

A los primeros fármacos antipsicóticos se les conoce como típicos o de primera generación y aquí se engloban varios grupos farmacológicos como las fenotiazinas, piperidinas, piperazinas, butirofenonas, tioxantenos y dibenzoxazepinas ⁽³⁾. Estos grupos tienen en común como mecanismo de acción su afinidad por bloquear los receptores dopaminérgicos del subtipo D2; desde hace más de 50 años, existe evidencia en diferentes estudios de su efectividad en las diferentes fases de tratamiento, se les ha comparado contra placebo y contra agentes sedantes mostrando marcada superioridad, aunque entre ellos ninguno ha resultado mejor que otro, sus diferencias radican en la estructura química, tasa de absorción, distribución, potencia y efectos indeseables⁽¹²⁻¹⁴⁾.

La eficacia de estos fármacos se basa en la intervención que realizan sobre los circuitos dopaminérgicos cerebrales, pero es esta misma acción la que hace complicado su manejo, por la aparición de efectos secundarios al no ser específicos de los circuitos que intervienen en la producción de síntomas. Los circuitos dopaminérgicos conectan el sistema límbico, el tegmento mesencefálico, el núcleo septal y la corteza frontal, además de las vías nigroestriada y tuberoinfundibular. De estos, los que tienen una relación directa en la producción de síntomas son los que involucran el sistema límbico y la corteza frontal⁽¹⁵⁾.

La selección de estos fármacos se basa en la respuesta previa al tratamiento, en los antecedentes familiares de respuesta a la medicación y primordialmente en los posibles efectos indeseables que provocan en los pacientes, pues además de los mencionados también pueden provocar por su interacción con canales iónicos y otros receptores (como los histaminérgicos, muscarínicos y alfa-adrenérgicos) aumento de peso, disminución del umbral convulsivo, arritmias (alargamiento del segmento Q-T), sedación, distonía aguda, discinesia tardía, hipotensión arterial, sialorrea, disfunciones autonómicas (síndrome neuroléptico maligno) y muerte súbita^(15,16).

Los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, nacieron con el desarrollo de un nuevo fármaco, la clozapina, ante la necesidad de un tratamiento menos complicado por la presencia de efectos secundarios y que tuviera una mejor respuesta en la sintomatología global de la enfermedad. Este tipo de fármacos tienen como característica su afinidad por otros receptores dopaminérgicos (D3, D4, D5) que se encuentran en la corteza frontal y límbica, pero no en la zona estriada⁽¹⁷⁾, además de que muestran una mayor afinidad por estos receptores que sus antecesores⁽¹⁸⁾, teniendo como resultado una menor probabilidad de causar efectos motores secundarios, sin provocar alteraciones en los niveles de prolactina y con bajo riesgo de producir discinesia tardía⁽¹⁹⁾. Otra de sus ventajas es que además de la inhibición del receptor D2, tienen un antagonismo con los receptores serotoninérgicos 2 (5-HT₂) y este antagonismo los hace superiores en el tratamiento de la sintomatología negativa⁽²⁰⁾. A partir de la demostración de la efectividad de la clozapina a finales de los 80's y principios de los 90's se han desarrollado una serie de fármacos con características similares, es decir, con un buen control en síntomas positivos y negativos y con una tasa baja de efectos secundarios^(21,22).

Hasta el momento en nuestro país contamos con los siguientes antipsicóticos atípicos o de segunda generación: risperidona, olanzapina, quetiapina, amisulpirida, aripiprazol, ziprasidona, sertindol y la mencionada clozapina. Estos medicamentos han sido comparados contra placebo y contra los antipsicóticos típicos o de primera generación mostrando superioridad estadísticamente significativa en el tratamiento de la esquizofrenia por su acción sobre los síntomas negativos y por la baja producción de síntomas motores secundarios que favorecen la interrupción del tratamiento^(23,24); aunque en el control de síntomas positivos, a excepción de la clozapina, ninguno ha demostrado ser más eficaz que sus antecesores, los antipsicóticos típicos o de primera generación⁽²⁵⁾. En un meta-análisis de ensayos clínicos de eficacia que comparaban los antipsicóticos típicos con los atípicos y los atípicos entre sí, se encontró que el efecto de la clozapina, amisulpirida, olanzapina, risperidona fue mejor que cualquier antipsicótico típico y que ninguno del resto de los antipsicóticos atípicos mostró superioridad ante los fármacos de primera generación⁽²⁶⁾. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios y controlados en

los que se comparó a los antipsicóticos atípicos con los típicos de baja potencia se encontró que como grupo los atípicos resultaron más eficaces incluso en dosis a las que ninguno de los dos grupos de fármacos produce efectos motores secundarios lo que comprueba su superioridad independientemente de su baja incidencia en la producción de estos efectos secundarios ⁽²⁷⁾.

Sin embargo a pesar de su demostrada superioridad estos medicamentos no están exentos de complicaciones; después de su descubrimiento en los años 60's se empezó a utilizar la clozapina ampliamente y a principios de la década de los 70's se encontró que 8 pacientes en Finlandia habían muerto por agranulocitosis efecto por el que su uso disminuyó notablemente al verificarse esta relación, además se descubrió también su potencial de provocar inflamación del miocardio. Sin embargo a principio de 1990 se retomó su uso como tratamiento en la esquizofrenia resistente pero con controles estrictos de laboratorio y electrocardiográficos ⁽²⁸⁾. La clozapina se relaciona también con un incremento en la incidencia de hasta 10% en la producción crisis convulsivas, además de producir sedación intensa en las fases iniciales del tratamiento ⁽²⁵⁾.

En el caso del resto de antipsicóticos atípicos, si bien pueden llegar a producir algunos síntomas motores secundarios, el riesgo de producir consecuencias a largo plazo como la discinecia tardía es mucho menor ⁽²⁹⁾; a pesar de que existen reportes de inducción de síndrome neuroléptico maligno su incidencia es menor al que producen los antipsicóticos típicos que es del 1% ⁽³⁰⁾. Un inconveniente importante de esta clase de fármacos es la alteración que producen a nivel metabólico, pues se ha encontrado relación importante entre la ganancia de peso y persistencia de la obesidad, así como en el incremento en la resistencia a la insulina dando lugar a alteraciones glucémicas convirtiéndose en factor predisponente para la aparición de Diabetes Mellitus, también se ha encontrado con el uso de este grupo de fármacos incrementos en los niveles de lípidos; hasta ahora los dos fármacos mas relacionados con estos efectos son la olanzapina y la clozapina, sin embargo el resto del grupo al parecer no esta exento de provocar alteraciones metabólicas en mayor o menor medida ⁽³¹⁻³⁴⁾. De forma general a estos medicamentos se les relaciona con hipotensión ortostática en las primeras fases de tratamiento, sobre todo con el inicio abrupto de grandes dosis; y de forma específica a algunos como la risperidona se les relaciona con un incremento en los niveles de prolactina, así como a la ziprasidona y al sertindol con la prolongación de complejo QTc ^(33,35).

Actualmente las guías internacionales sobre el manejo de la esquizofrenia (Asociación Psiquiátrica Americana y Organización Mundial de la Salud) ^(25,36) recomiendan el uso de primera intención de los antipsicóticos atípicos, pues a pesar de que tienen una potencia similar en su efecto antipsicótico que sus antecesores, de manera global mejoran el funcionamiento del paciente, favorecen la reinserción social, con mejor resultado en los síntomas negativos y afectivos, evitando la deserción del tratamiento por los síntomas secundarios motores, aunque no se puede dejar de mencionar que tienen que ser administrados bajo un control estricto por las alteraciones cardiovasculares, hematológicas y metabólicas que pueden provocar a largo plazo; en los Estados Unidos de Norteamérica menos del 10% de los pacientes reciben manejo farmacológico con antipsicóticos típicos, situación contraria a los países latinoamericanos donde el mayor porcentaje se reserva para tratamiento con fármacos de primera generación y esto se debe

al principal problema que existe para el uso de los antipsicóticos atípicos que es su elevado costo, que los hace inaccesibles para la mayoría de la población en países con economías en desarrollo o emergentes ^(20, 22-28,33).

De manera conjunta con el uso de antipsicóticos existen otro tipo de medicamentos que sirven para el manejo sintomático adyuvante de la enfermedad o de los propios efectos secundarios de los antipsicóticos, en primer lugar tenemos a las benzodiacepinas, estas han demostrado que usadas en forma conjunta con los antipsicóticos disminuyen algunos síntomas como la agitación, ansiedad y los síntomas psicóticos agudos y en consecuencia su máximo beneficio se aprecia en las etapas agudas de la enfermedad, debe tenerse en cuenta al usarlas sus efectos secundarios como la sedación, ataxia, alteraciones cognitivas, desinhibición conductual y dependencia ⁽³⁷⁾. Otro grupo de medicamentos lo constituyen los estabilizadores del estado de ánimo y los anticomociales, de estos el litio es el más estudiado como potenciador en el manejo conjunto con antipsicóticos, sobre todo en pacientes con síntomas afectivos agregados así como en algunas formas de esquizofrenia resistente a tratamiento, teniendo en cuenta que su uso implica durante las primeras semanas la monitorización sanguínea ante el potencial de provocar serios efectos renales así como incrementar los síntomas secundarios motores⁽³⁶⁾. En el caso del valproato los resultados no han sido concluyentes y la evidencia de su utilidad en síntomas específicos como la hostilidad es limitada ⁽³⁸⁾. Con la carbamazepina existen reportes de mejoría global con el uso conjunto de antipsicóticos aunque esta es mínima y a largo plazo no modifica el resultado del estado mental del paciente ⁽³⁹⁾. Existen reportes prometedores acerca del uso de la lamotrigina a dosis entre 200 y 400 mg de manera conjunta con la clozapina en la esquizofrenia resistente a tratamiento, sin embargo debe tenerse en cuenta el potencial de provocar alteraciones hematológicas al usar los dos medicamentos así como las complicaciones dermatológicas graves con el uso de este anticomocial ^(40,41).

Los antidepresivos son medicamentos de uso regular en pacientes que presentan síntomas afectivos o sintomatología negativa aunque la mayoría de los estudios se ha realizado con antipsicóticos de primera generación, su uso esta aprobado por las guías internacionales ^(25,36), otra aplicación con reportes positivos, es en el manejo de la agresión así como en la presencia comórbida de síntomas obsesivos y conductas compulsivas ⁽⁴²⁾. Otros fármacos como los beta bloqueadores, la cicloserina, la serina, el baclofén, el piracetam y agentes glutamatérgicos no han reportado efectos positivos consistentes, por lo que no se recomienda su uso clínico ^(25,36). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa hasta ahora han demostrado una mejoría en la función cognitiva en pacientes con esquizofrenia crónica, por lo que se ha iniciado su uso aunque faltan estudios más concluyentes al respecto ⁽⁴³⁾. Finalmente tenemos a los anticolinérgicos que constituyen un tratamiento adjunto cuando se hace evidente la presencia de efectos secundarios motores (acatisia, distonía, parkinsonismo, disquinesia tardía) provocados en su mayoría por los antipsicóticos típicos y que favorecen además la disminución de otros síntomas secundarios asociados a la ocupación inespecífica de receptores, su uso depende de la severidad de los síntomas, la dosis y el tipo de antipsicótico utilizado. Recientemente se ha probado con éxito el uso de otros fármacos como la amantadina y los betabloqueadores mostrando eficacia en el control de estos síntomas secundarios ⁽²⁸⁾.

Los tratamientos físicos constituyen el tercer tipo de manejo en la esquizofrenia y aquí encontramos dos procedimientos, la Estimulación Magnética Transcraneal y la Terapia Electroconvulsiva. La primera constituye un método prometedor para la disminución de la sintomatología psicótica en pacientes con esquizofrenia y otras enfermedades psiquiátricas, sin embargo a la fecha existen pocos estudios que avalen su eficacia por lo que aun no se aprueba su uso clínico generalizado, en estos estudios se encontró que a través de la estimulación de la corteza temporo-parietal se logra una mejoría en el control de las alucinaciones auditivas de manera conjunta con el uso de antipsicóticos, así como una reducción en los síntomas negativos ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾, situación que no ha sido replicada en otras investigaciones por lo que este tratamiento aun se encuentra en fase de estudio y no esta aprobado por las guías internaciones de tratamiento ^(25,36).

La Terapia electroconvulsiva consiste en la inducción de crisis convulsivas con fines terapéuticos a través de la administración de una frecuencia eléctrica variable que estimula el cerebro mediante la aplicación de electrodos sobre la piel cabelluda. El procedimiento habitualmente incluye el uso de anestésicos de acción corta y relajantes musculares; en la práctica clínica se recomienda que la crisis convulsiva tenga una duración no menor a 20 segundos, monitorizada a través de un electroencefalograma (EEG) y mediante la observación de la convulsión motora a través de una extremidad libre del relajante muscular ^(25,47). La intensidad del estímulo eléctrico depende de cada paciente pero como regla general se calcula como el doble del umbral necesario para producir una crisis convulsiva. La frecuencia del tratamiento es de dos a tres veces por semana con un rango de sesiones que va de las 10 a las 20 según el padecimiento ⁽⁴⁸⁾. En la aplicación de esta terapia es necesaria una evaluación previa que nos revele el estado físico del paciente para evitar complicaciones posteriores, y es que a pesar de no existir ninguna contraindicación absoluta para la aplicación de este procedimiento, es necesaria la valoración de diferentes especialidades como medicina interna, anestesiología y odontología. La evaluación incluye la toma de signos vitales, exámenes de laboratorio, electrocardiograma, revisión dental, así como un interrogatorio minucioso de patologías previas que pudieran complicarse ante la aplicación de la terapia, haciendo hincapié en las de origen cardiovascular como trastornos del ritmo, enfermedad coronaria, infarto al miocardio reciente; y las de tipo neurológico como masas ocupativas (tumores) o aneurismas ⁽⁴⁷⁾. A pesar de una revisión previa exhaustiva, al ser este un procedimiento invasivo que requiere de la aplicación de anestesia general, no esta exento de complicaciones por lo que resulta indispensable la aprobación y el consentimiento informado del familiar y/o paciente explicando los beneficios y posibles riesgos.

La investigación y bibliografía clínica que establece la eficacia de la terapia electroconvulsiva es una de las más abundantes en comparación con cualquier tipo de tratamiento médico ^(25, 36,47), y esto se relaciona en gran medida con el estigma creado entre la sociedad en general, en la que se incluye a los médicos y a los propios psiquiatras de que se trata de un procedimiento inhumano, poco eficaz e inseguro, propiciando con esto la subutilización de la terapia electroconvulsiva. En México, en un hospital psiquiátrico con capacidad de 300 camas, se realizó un estudio entre los años 1993 y 1996 encontrando que solo 57 pacientes habían sido sometidos al procedimiento, es decir en promedio 14 pacientes por año a pesar de que el índice de remisión fue mayor al 85% ⁽⁴⁹⁾. Y la situación resulta similar en otras partes del mundo, en los Estados Unidos otro estudio reveló que en un hospital psiquiátrico gubernamental entre los años 1986 y 1995

solo se habían realizado 21 procedimientos representando solo el 0.4% de los ingresos en dicho nosocomio, a pesar de que la mayoría de ellos fueron exitosos y sin complicaciones⁽⁵⁰⁾.

Las indicaciones para la terapia electroconvulsiva se han definido mediante ensayos aleatorizados y controlados en los que se ha comparado con intervenciones simuladas o con otras alternativas terapéuticas, y mediante ensayos similares donde se compararon variaciones en la técnica de aplicación, estas indicaciones también se han corroborado mediante comunicaciones de series clínicas no controladas, estudios de casos y encuestas de expertos de opinión, llegando a un consenso para su uso en el año 2001 a través de una guía de manejo publicada por la Asociación Psiquiátrica Americana; actualmente se recomienda su uso primario en trastornos afectivos y psicóticos en los que exista una necesidad de respuesta rápida y definitiva debido a la gravedad del trastorno, cuando los riesgos de otros tratamientos superan al de la terapia electroconvulsiva, en casos de historia de mala respuesta en uno o más episodios previos y cuando el paciente lo solicite; su uso secundario se indica en casos de resistencia al tratamiento o cuando existe intolerancia a la farmacoterapia⁽⁴⁷⁾. Las principales indicaciones diagnósticas son la depresión mayor, la manía y la esquizofrenia, en el caso de esta última, según estos consensos, su uso solo se limita cuando los síntomas psicóticos tienen un inicio abrupto, cuando existe historia de buena respuesta al procedimiento y cuando la esquizofrenia es de tipo catatónico; recientemente se ha agregado a estas indicaciones la presencia de síntomas afectivos agregados al trastorno psicótico de base⁽²⁵⁾ y se ha propuesto además como una alternativa en casos de esquizofrenia resistente a tratamiento⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾.

La eficacia del procedimiento en casos de esquizofrenia esta bien documentada desde hace más de 30 años, a través de diferentes estudios que compararon la terapia electroconvulsiva contra otros tipos de terapia como la farmacológica, incluso contra terapias simuladas; posteriormente se observó que la utilización de la terapia electroconvulsiva junto con antipsicóticos típicos tenía mejores resultados en pacientes crónicos que cualquier monoterapia, existen diferentes ensayos con el uso de antipsicóticos típicos que avalan estos resultados y que muestran una mejoría que va desde el 66 al 90% según el tipo de paciente y los criterios que se tomen para medir la eficacia^(47,51,55,56).

Sin embargo a pesar de toda esta evidencia, como se señaló, este es un procedimiento poco utilizado y en gran parte se debe al desconocimiento exacto de su mecanismo de acción, sembrando dudas entre los clínicos como opción terapéutica. Afortunadamente en años recientes investigaciones evidencian los mecanismos a través de los que se obtiene el resultado clínico comprobado a lo largo de los años, estos estudios revelan que la estimulación eléctrica cerebral y la consecuente despolarización neuronal desencadena una serie de respuestas neuroquímicas, similares a la respuesta inflamatoria, liberando agentes como el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro BDNF (por sus siglas en inglés) y otras citocinas como la interleucina-1 beta (IL-1beta) y la interleucina-6 (IL-6) que a su vez propician mecanismos de plasticidad neuronal y neurogénesis en sitios específicos como el hipocampo y el giro dentado; al parecer la estimulación eléctrica también incrementa los niveles de el N-Acetil-Aspartato y la colina, aminoácidos que solo se encuentran a nivel neuronal y que en el caso de la colina, esta funciona como “activadora” de la membrana en dichas células reforzando la idea de la plasticidad como

efecto posterior a la aplicación de la terapia electroconvulsiva ⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾. Además se ha encontrado que la estimulación eléctrica también favorece una regulación negativa de la familia de proteínas Bcl-2 y la c-Myc, protooncogenes encargados del proceso apoptótico neuronal, mediante el aumento en la fosforilación y ubiquitinización de estas proteínas llevando a su degradación proteosomal; estableciendo con esto un efecto proliferativo y neuroprotector ⁽⁶¹⁾.

Siendo uno de los principales tratamientos en psiquiatría, con indicaciones bien definidas, eficacia demostrada, y con el paulatino descubrimiento de sus mecanismos de acción, la terapia electroconvulsiva no debería reservarse como un último recurso, pues esta práctica puede privar a los pacientes de un tratamiento efectivo, retrasar la respuesta, prolongar el sufrimiento y posiblemente a contribuir a la resistencia en el tratamiento ^(36,47).

Tomando en consideración las características del paciente y de la propia enfermedad, el clínico puede hacer uso de una o varias de las herramientas terapéuticas antes mencionadas para lograr los objetivos del tratamiento, sin embargo hay que tener en cuenta que aunque los fármacos reducen la gravedad de los síntomas en el 70 al 85% de los casos en el primer episodio, con el tiempo el 60% acaba requiriendo hospitalización ⁽⁶²⁾. Cerca del 20% de los pacientes solo presenta un episodio y experimenta remisión completa sin afectación funcional, mientras que un 35% sigue presentando más episodios graves con una afectación mínima o con remisión entre los episodios; otro 35% presenta episodios múltiples con niveles cada vez mayores de afectación y alrededor del 15 al 20% de todos los pacientes que sufren esquizofrenia llegan a suicidarse ⁽⁶³⁾. Las revisiones sistemáticas han demostrado que los fármacos antipsicóticos pueden anular los episodios agudos de esquizofrenia, que el tratamiento continuo con estos medicamentos reduce las tasas de recaídas en comparación con la ausencia de tratamiento o placebo y que la administración de tratamientos antipsicóticos durante un periodo de tiempo prolongado se asocia a beneficios a largo plazo en los pacientes ⁽⁶⁴⁾. Sin embargo, dependiendo de la definición de resistencia al tratamiento, herramientas utilizadas y otros aspectos metodológicos, se estima que del 30 a 60% de los pacientes con esquizofrenia muestran una resistencia al tratamiento ⁽⁵²⁾; esta se define como la presencia de síntomas psicóticos positivos persistentes (comportamiento alucinatorio, suspicacia, contenido inusual del pensamiento, desorganización conceptual), que llevan a clasificar a la enfermedad como grave, con pérdida del funcionamiento social y que han sido refractarios al tratamiento antipsicótico en por lo menos dos intentos con grupos farmacológicos distintos en un periodo no menor de 4 a 6 semanas con dosis equivalentes de 400 a 600 mg de clorpromazina sin alivio significativo de los síntomas ^(21,28).

Si contamos que en México existen aproximadamente 105 millones de habitantes ⁽⁶⁵⁾ y la prevalencia de la enfermedad es del 1%, se calculan poco más de un millón de pacientes esquizofrénicos y de estos de 300 a 600 mil podrían cumplir criterios de resistencia a tratamiento ⁽⁵²⁾, con lo que eso implica en el sufrimiento del paciente y las familias; a esto se agregan los elevados costos para los sistemas de salud y la sociedad por las múltiples hospitalizaciones así como por la improductividad que muestran estos pacientes. En los Estados Unidos se realizó un estudio en el que se calculó el costo anual de pacientes esquizofrénicos, que presentaban una mala respuesta a tratamiento manifestada a través de conducta agresiva, hospitalizaciones recurrentes, consumo

agregado de sustancias psicoactivas e intentos de suicidio, los costos variaron desde los \$18,737 a los \$46,024 dólares por paciente y de este total la mayor parte (29%) se destina a gastos de hospitalización, seguido de gastos en la compra de antipsicóticos (23%)⁽⁶⁶⁾.

Trasladando estas cifras a nuestro país tomando como promedio que un 40% de los pacientes esquizofrénicos pudieran tener resistencia al tratamiento y que el gasto promedio en los Estados Unidos fue de \$16098 dólares, estamos hablando que en México se estaría gastando al año \$6,439,200,000 millones de dólares en el tratamiento de estos pacientes resistentes a tratamiento, aunque desconocemos cifras certeras de nuestro país. De ahí la importancia de tener opciones de tratamiento para estos pacientes, que nos permitan reducir no solo su impacto económico, sino también detener la progresión de la enfermedad y en la medida de lo posible lograr la reinserción social y la productividad.

Hasta el momento la clozapina es el único fármaco aprobado para la esquizofrenia resistente a tratamiento^(25,36), sin embargo solo una tercera parte de los pacientes responden al manejo con este fármaco⁽⁶⁷⁾. Además, el uso de este medicamento presenta severas limitaciones como la presencia de efectos secundarios graves y potencialmente mortales como la agranulocitosis y la inflamación del miocardio⁽⁵³⁾. Durante los últimos años se han probado diferentes tratamientos para los pacientes resistentes utilizando de forma concomitante litio, anticomociales, benzodiazepinas, y terapia cognitivo conductual sin que ninguno de estos haya mejorado la efectividad.

Pacientes que muestran una resistencia al tratamiento, frecuentemente se ven sometidos a ensayos con antipsicóticos típicos y atípicos sin mostrar reales cambios, además de que usualmente requieren largos periodos de hospitalización disminuyendo gradualmente su calidad de vida así como la de las personas que le rodean⁽⁵²⁾. La terapia electroconvulsiva ha demostrado ser una herramienta eficaz y segura sola o en combinación con antipsicóticos típicos en el tratamiento de la esquizofrenia en periodo agudo, sin embargo su uso y la eficacia es más controversial cuando se trata de pacientes crónicos y resistentes al tratamiento convencional con fármacos exclusivamente. En la búsqueda de una alternativa para los pacientes con esquizofrenia resistente, se han hecho ensayos con la aplicación de la terapia electroconvulsiva más antipsicóticos, siendo hasta el momento la utilización de clozapina más terapia electroconvulsiva lo más estudiado^(53, 68, 69). Sin embargo a nivel mundial existen algunos estudios del uso del resto de los antipsicóticos más terapia electroconvulsiva^(52,54), que sin embargo presentan limitaciones por el número de pacientes, el periodo de seguimiento y que fundamentalmente se han realizado con antipsicóticos típicos y cuando se utilizan los atípicos lo hacen de manera aislada y no comparativa. La mayor parte de estos estudios se han realizado en Asia, pues es en los países en vías de desarrollo donde más se utiliza la terapia electroconvulsiva para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia⁽⁶⁹⁾. Aunque el uso de la terapia electroconvulsiva es controvertido para la esquizofrenia resistente a tratamiento, su utilidad en estos pacientes toma gran relevancia ante la falta de eficacia de otros tratamientos (incluyendo la clozapina), pues de comprobarse su eficacia ayudaría a disminuir las prolongadas estancias hospitalarias reduciendo costos a la sociedad y a los propios pacientes a quienes también mejoraría en su calidad de vida^(52,70).

Pregunta de investigación

¿Existirá diferencia en la efectividad de la terapia electroconvulsiva de acuerdo al tratamiento antipsicótico concomitante en los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento?

Justificación

El identificar las diferencias en la efectividad de la terapia electroconvulsiva de acuerdo al tipo de tratamiento farmacológico concomitante, en especial de los antipsicóticos típicos y atípicos podría contribuir a elaborar un esquema terapéutico con mayor efectividad en los pacientes con esquizofrenia, en particular aquellos que presentan una resistencia a tratamiento, tomando en cuenta el gran porcentaje de pacientes que cumplen esta condición y que solo existe hasta el momento para ellos una sola forma de manejo (clozapina), de la cual no todos pueden beneficiarse o de la que se presentan pobres resultados. El identificar una opción terapéutica diferente para estos pacientes significaría además de una alternativa terapéutica, un ahorro significativo en el manejo de estos pacientes condenados a presentar múltiples recaídas, con deterioro progresivo, internamientos frecuentes, alteraciones graves en su conducta y los intentos de suicidio y suicidio consumado.

Objetivos

Objetivo General

Determinar la diferencia en la eficacia de la terapia electroconvulsiva de acuerdo al uso de antipsicóticos típicos o atípicos en pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento.

Objetivos Específicos

Comparar los resultados de la escala de PANSS en pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento manejados con terapia electroconvulsiva y antipsicóticos típicos o atípicos.

Comparar los resultados de la escala de ICG (Impresión Clínica Global) en pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento manejados con terapia electroconvulsiva y antipsicóticos típicos o atípicos.

Comparar el número de ingresos hospitalarios durante los 3 meses de seguimiento de los pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento manejados con terapia electroconvulsiva y antipsicóticos típicos o atípicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Observacional, cohorte prospectiva

Población en estudio y tamaño de la muestra

Se realizó un estudio de cohorte prospectiva, prolectiva con pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento que fueron tratados con terapia electroconvulsiva y antipsicóticos de forma concomitante internados en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez de Septiembre del 2007 a Junio del 2008.

Criterios de inclusión

- Pacientes de los 2 sexos
- Edad de 18 a 65 años
- Que estuvieran hospitalizados en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez de Septiembre del 2007 a Junio del 2008
- Con diagnóstico de Esquizofrenia de acuerdo al DSM-IV
- Con resistencia al tratamiento farmacológico y que reciban tratamiento con terapia electroconvulsiva
- Pacientes que firmaron el consentimiento informado y aceptaron participar en el estudio

Criterios de exclusión

- Contraindicaciones médicas para la realización de la terapia electroconvulsiva
- Uso de clozapina en las últimas 12 semanas
- Haber recibido TEC en el último año

Criterios de eliminación

- Pacientes que retiraron su consentimiento o no acudieron a sus citas de valoración

Variables y escalas de medición

Tabla 1. Conceptualización de variables

<i>Variables de respuesta</i>	<i>Definición nominal</i>	<i>Instrumento de medición</i>	<i>Definición operacional</i>
Esquizofrenia	Es una alteración que persiste por lo menos 6 meses e incluye por lo menos 1 mes de síntomas de fase activa (p. ej., dos o más de los siguientes: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico y síntomas negativos)	Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales IV- Texto Revisado (DSM IV-TR)	Variable cualitativa nominal -Paranoide -Indiferenciada -Desorganizada -Catatónica -Simple
Resistencia a tratamiento	Presencia de síntomas psicóticos positivos persistentes, que llevan a clasificar a la enfermedad como grave, con pérdida del funcionamiento social y que han sido refractarios al tratamiento antipsicótico.		-Variable cualitativa dicotómica -Por lo menos dos intentos con grupos farmacológicos distintos en un periodo no menor de 4 a 6 semanas con dosis equivalentes de 400 a 600 mg de clorpromazina.
Efectividad del tratamiento	Significativo alivio de los síntomas psicóticos y asociados, con un adecuado control conductual que permita un buen funcionamiento global, favorezca la recuperación y mejore la calidad de vida.	PANSS (Anexo II) ICG (Anexo II)	-Variable cuantitativa discontinua -Diferencias entre el puntaje basal, intermedio y final de las dos escalas
Número de hospitalizaciones	Presencia significativa de síntomas que ponen en peligro al paciente y a quienes lo rodean, que amerita manejo bajo estricta supervisión médica hospitalaria.		-Variable cuantitativa discontinua -Numero de ingresos hospitalarios después de la aplicación de la TEC y hasta tres meses después de la última sesión.
Tratamiento Farmacológico: Antipsicóticos Típicos	Fármacos cuyo mecanismo de acción es su afinidad por bloquear los receptores dopaminérgicos subtipo D2 en los circuitos dopaminérgicos cerebrales que tienen relación directa en la producción de síntomas y que involucran el sistema límbico y la corteza frontal pero que al mismo tiempo tienen la propiedad de provocar efectos indeseables al interactuar con otras vías como la tuberoinfundibular y nigroestriada provocando alteraciones hormonales (hiperprolactinemia) y en el sistema motor (síntomas similares al parkinson como temblor distal y entecimiento).		-Variable cualitativa nominal Son haloperidol, trifluoperazina, perfenazina, sulpirida, zuclopentixol, clorpromazina

Tratamiento Farmacológico: Antipsicóticos Atípicos	Fármacos que tienen como característica su afinidad por receptores dopaminérgicos (D3, D4, D5) que se encuentran en la corteza frontal y límbica, pero no en la zona estriada, con una mayor afinidad por estos receptores que sus antecesores, y una menor probabilidad de causar efectos motores secundarios, o alteraciones en los niveles de prolactina y menor riesgo de producir discinesia tardía. Además, tienen un antagonismo con los receptores serotoninérgicos 2 (5-HT2) y esto los hace superiores en el tratamiento de la sintomatología negativa.		-Variable cualitativa nominal -Son risperidona, olanzapina, quetiapina, amisulpirida, aripiprazol, ziprasidona, sertindol y clozapina.
Terapia Electroconvulsiva (TEC)	Inducción de crisis convulsivas con fines terapéuticos a través de la administración de una frecuencia eléctrica variable que estimula el cerebro mediante la aplicación de electrodos sobre la piel cabelluda; las crisis convulsivas tienen una duración no menor a 20 segundos, son monitorizada a través de un electroencefalograma y con la observación de la convulsión motora a en una extremidad libre de relajante muscular. El estímulo eléctrico se calcula como el doble del umbral necesario para producir una convulsión. La frecuencia es de dos a tres veces por semana con un rango que va de 10 a 20 sesiones.		-Variable cualitativa nominal -Se aplicaron de 12 a 20 sesiones por paciente a consideración del médico tratante.
Edad	Tiempo que ha vivido una persona, espacio de años que ha corrido de un tiempo a otro.	Años	Cuantitativa discontinua Pacientes de 18 a 65 años.
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los seres vivos.	Fenotipo	Cualitativa dicotómica Masculino o femenino.
Tratamientos farmacológicos previos	Grupo o grupos de antipsicóticos administrados al paciente previo a la elaboración del estudio.	Expediente clínico	Cualitativa Típicos, Atípicos, Ambos.
Años con el diagnóstico	Número de años transcurridos con el diagnóstico de esquizofrenia desde su diagnóstico hasta el momento actual.	Expediente clínico	Cuantitativa discontinua
Número de hospitalizaciones previas	Número de hospitalizaciones psiquiátricas requeridas desde que se realizó el diagnóstico de esquizofrenia hasta el momento actual.	Expediente clínico	Cuantitativa discontinua

Recolección de datos

Se realizó muestreo no probabilístico de casos consecutivos de pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento farmacológico que recibieron manejo con terapia electroconvulsiva y antipsicóticos típicos y atípicos.

En la primera valoración, previo a la aplicación de la terapia electroconvulsiva, se recabaron los datos epidemiológicos y se solicitó la firma de la carta de consentimiento informado; se aplicaron las escalas de PANSS e ICG.

Una semana después de la última sesión de terapia electroconvulsiva se aplicaron nuevamente las escalas de PANSS e ICG.

Por último se aplicaron nuevamente las escalas de PANSS e ICG al mes y a los tres meses posteriores a la última sesión de terapia electroconvulsiva.

Análisis estadístico

Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión para los datos cuantitativos. Se realizaron medidas de frecuencia para los datos cualitativos. Se realizó t de student y U de Mann Whitney para valorar la asociación entre variables.

El análisis fue realizado en SPSS® versión13. Los gráficos fueron presentados con Excel® 2003.

Implicaciones Éticas del Estudio

Se solicitó firma de consentimiento informado.

El protocolo se sometió a evaluación por el comité de ética del hospital siendo aceptado.

El estudio se considera con riesgo mayor que el mínimo y las eventualidades o complicaciones, fueron resueltas por el equipo de aplicación de la terapia electroconvulsiva y psiquiatras tratantes.

RESULTADOS

Se captaron 42 pacientes y se eliminaron 12 por no acudir y continuar con sus citas de valoración subsecuente. Se recabaron datos y valoraciones completas de 30 pacientes de los cuales fueron 13 mujeres (43.3%) y 17 fueron hombres (56.7%).

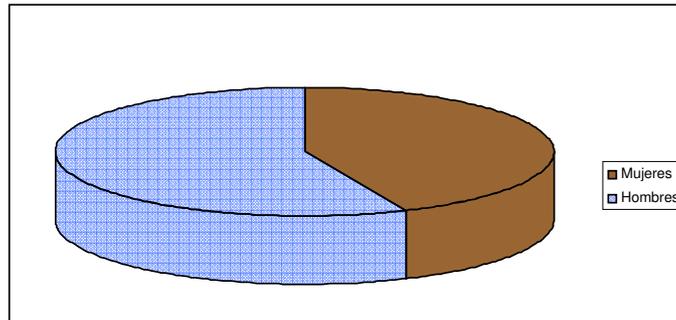


Figura 1. Distribución por sexo de la población

Con un rango de edades de 18 a 55 años con una media de 32.83 y una DE 8.643. Se encontró que el 66.7% de los pacientes tenían esquizofrenia paranoide y 33.3% tenían esquizofrenia indiferenciada. Todos los pacientes habían recibido ambos tipos de antipsicóticos en algún momento de la evolución del padecimiento. Habían sido diagnosticados de 2 a 15 años antes con una media de 6.47 años (DE 3.721) y habían sido hospitalizados de 1 a 12 veces con un promedio de 3.27 ocasiones (DE 2.532).

La calificación de PANSS total en la muestra (30 pacientes) de acuerdo a la evolución fue la siguiente:

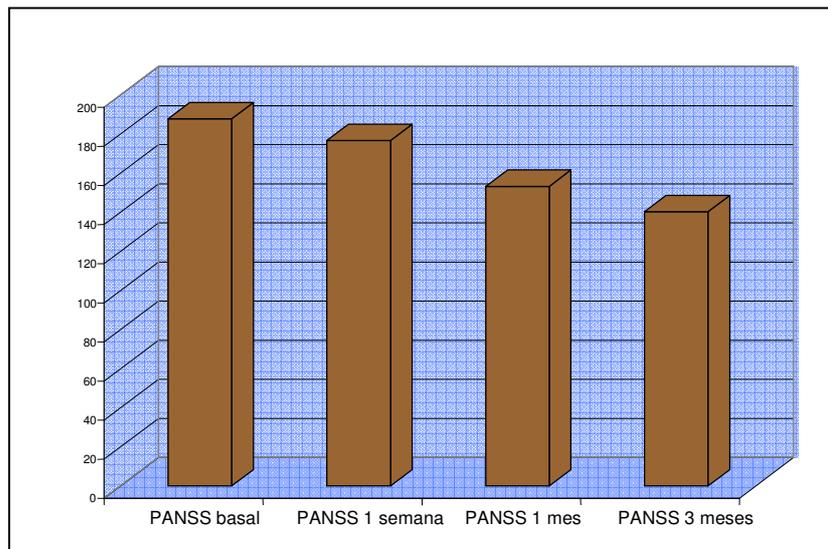


Figura 2. Calificación de la escala de PANSS en la muestra a lo largo de la

evolución

La calificación de CGI en la muestra se distribuyó de la siguiente manera :

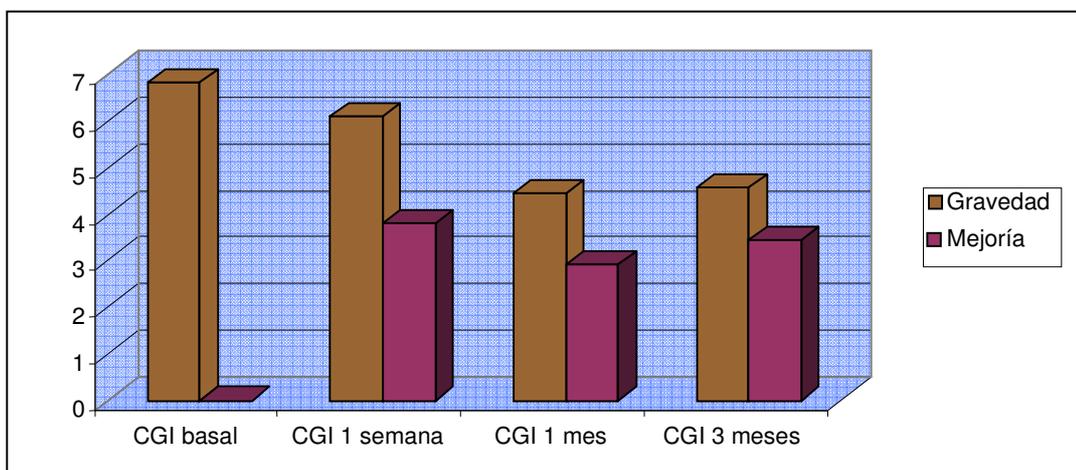


Figura 3. Calificación de la escala de CGI en la muestra de acuerdo a evolución

Si consideramos el uso de la terapia electroconvulsiva obtenemos un resultado esperado, no encontrándose diferencias en la evaluación basal, y si un mejor desempeño en los pacientes que recibieron terapia electroconvulsiva de acuerdo a la evolución en los dos grupos (antipsicóticos típicos y atípicos) con respecto al grupo control.

Tabla 2. Resultado de la evaluación de las escalas de PANSS y CGI en pacientes que recibieron TEC más antipsicóticos típicos y atípicos comparados con el grupo control

	Valor de t	p	IC 95%
PANSS basal	-0.37	0.703	-5.44 a 3.74
PANSS 1 semana	-4.782	0.001	-21.29 a -8.50
PANSS 1 mes	-4.898	0.001	-51.20 a -20.99
PANSS 3 meses	-5.417	0.001	-96.05 a -43.34
CGI basal	0.320	0.753	-0.282 a 0.382
CGI 1 semana G	-4.128	0.001	-1.34 a -0.451
CGI 1 semana M	-2.966	0.006	-1.016 a -0.184
CGI 1 mes G	-4.742	0.001	-2.082 a -0.818
CGI 1 mes M	-3.083	0.006	-2.689 a -0.511
CGI 3 meses G	-4.913	0.001	-3.059 a -1.241

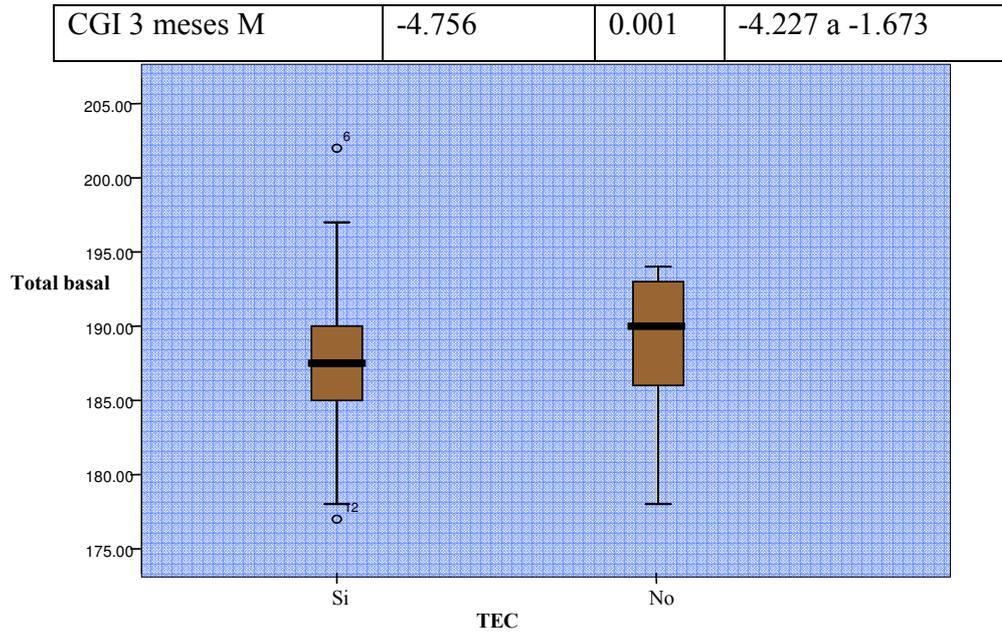


Figura 4. Calificación de la escala de PANSS total basal en los pacientes que recibieron TEC y el grupo control

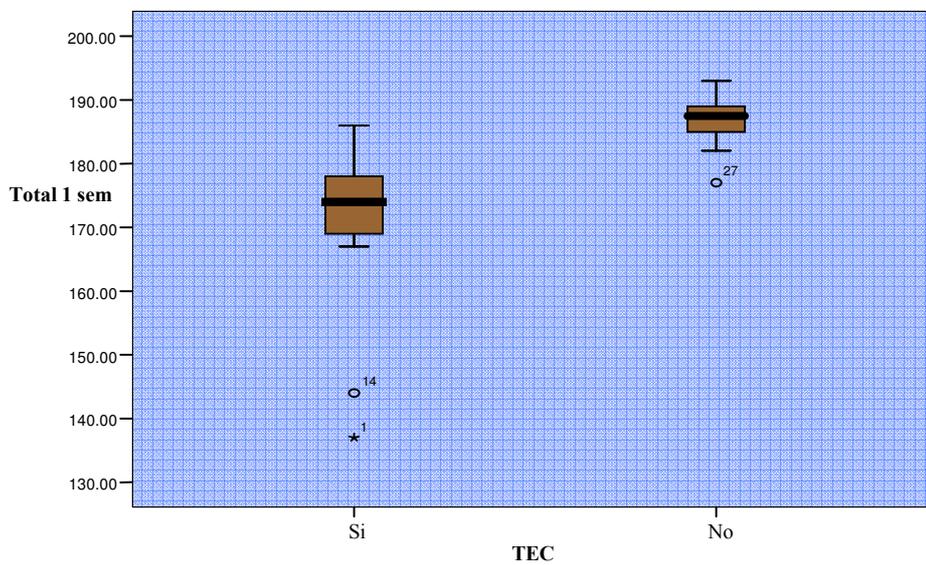


Figura 5. Calificación de la escala de PANSS total en la primera semana en los pacientes que recibieron TEC y el grupo control

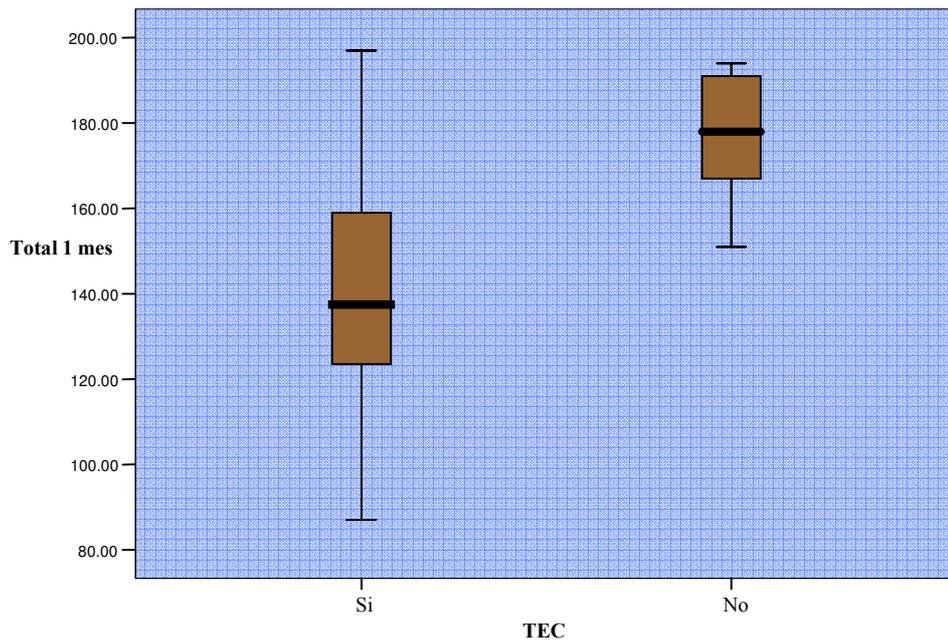


Figura 6. Calificación en la escala de PANSS total al mes en los pacientes que recibieron TEC y el grupo control

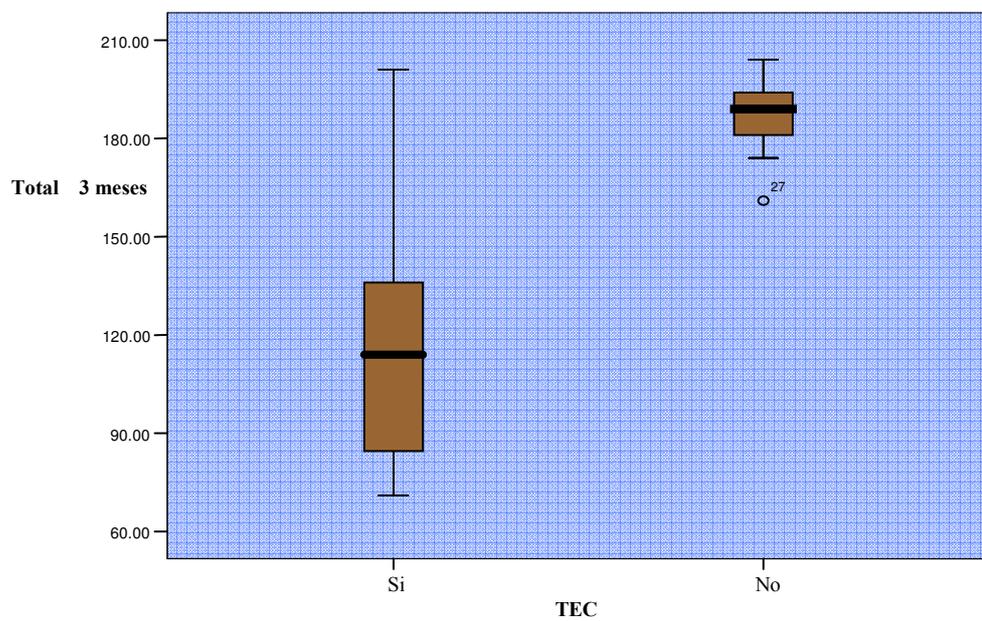


Figura 7. Calificación en la escala de PANSS total a los 3 meses en los pacientes que recibieron TEC y el grupo control

Con respecto a los pacientes que recibieron terapia electroconvulsiva se observó un desempeño mayor en los pacientes que recibieron antipsicóticos atípicos con respecto a los antipsicóticos típicos.

Tabla 3. Resultados de las escalas de PANSS, CGI-G (Gravedad) y CGI- M (Mejoría) de los pacientes que recibieron TEC más antipsicóticos atípicos comparados contra los que recibieron TEC y antipsicóticos típicos

	t	p	Intervalo de confianza 95%	
			Inferior	Superior
CGI-Gbas	-1.964	0.065	-0.621	0.021
CGI-G1sem	-1.309	0.206	-1.042	0.242
CGI-Gmes	4.230	0.001	0.642	1.958
CGI-G3m	3.239	0.004	0.527	2.473
CGI-M1sem	1.342	0.199	-0.234	1.034
CGI-Mmes	3.236	0.006	0.534	2.666
CGI-M3m	4.657	0.001	1.592	4.208
Totalbasal	-1.450	0.166	-9.102	1.702
Total1sem	0.536	0.598	-8.754	14.754
Total1mes	3.858	0.001	15.343	53.057
Total3mes	7.313	0.001	47.325	85.475

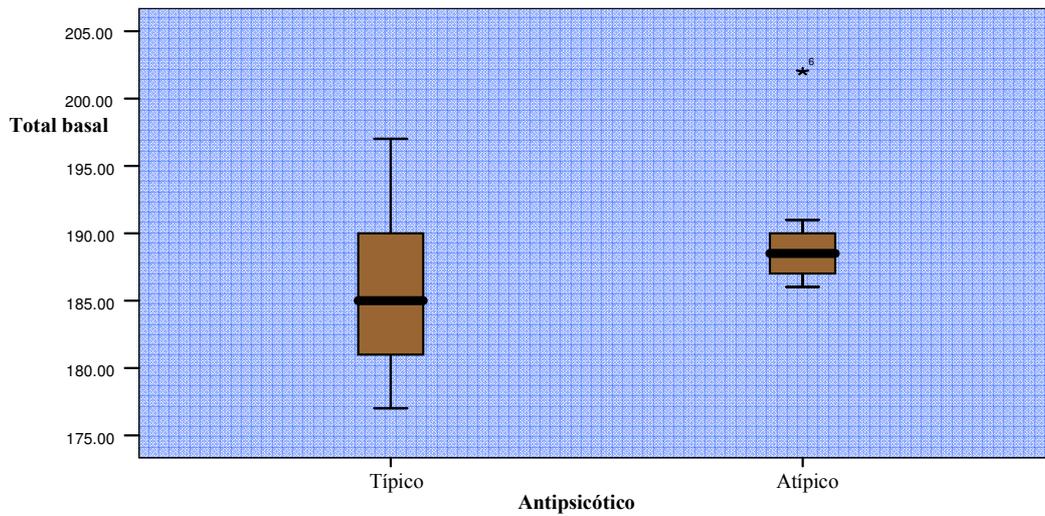


Figura 8. Puntuación en la escala de PANSS total basal en los grupos que recibieron TEC y antipsicóticos típicos o atípicos

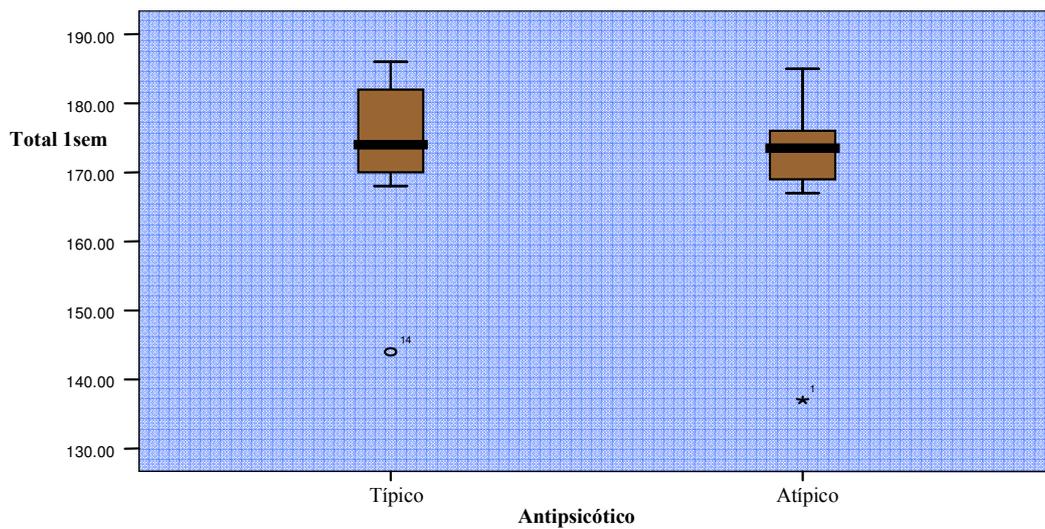


Figura 9. Puntuación en la escala de PANSS total a la semana en los grupos que recibieron TEC y antipsicóticos típicos o atípicos

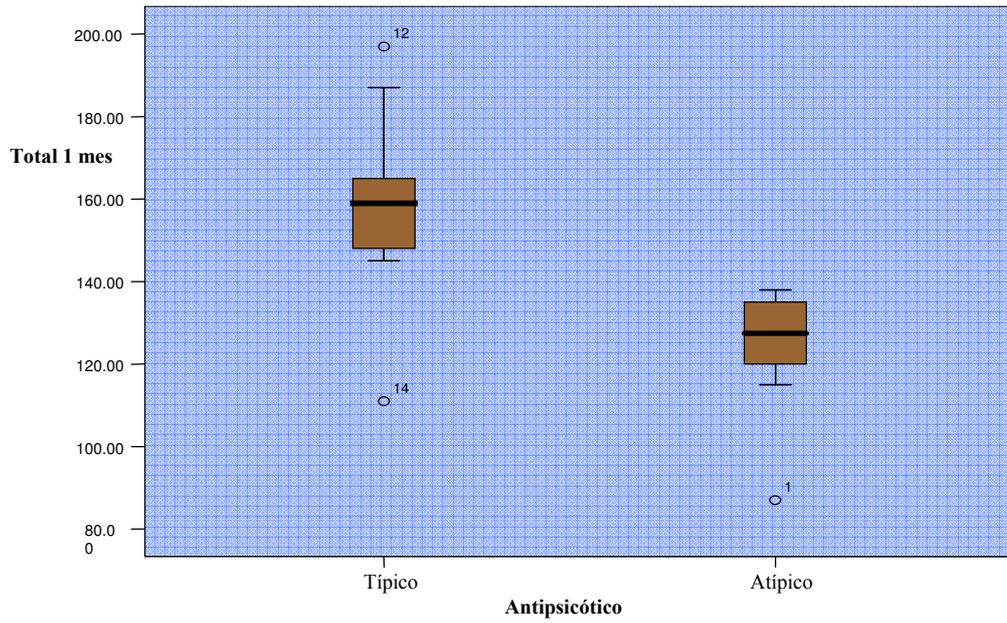


Figura 10. Puntuación en la escala de PANSS total al mes en los pacientes que recibieron TEC y antipsicóticos típicos o atípicos

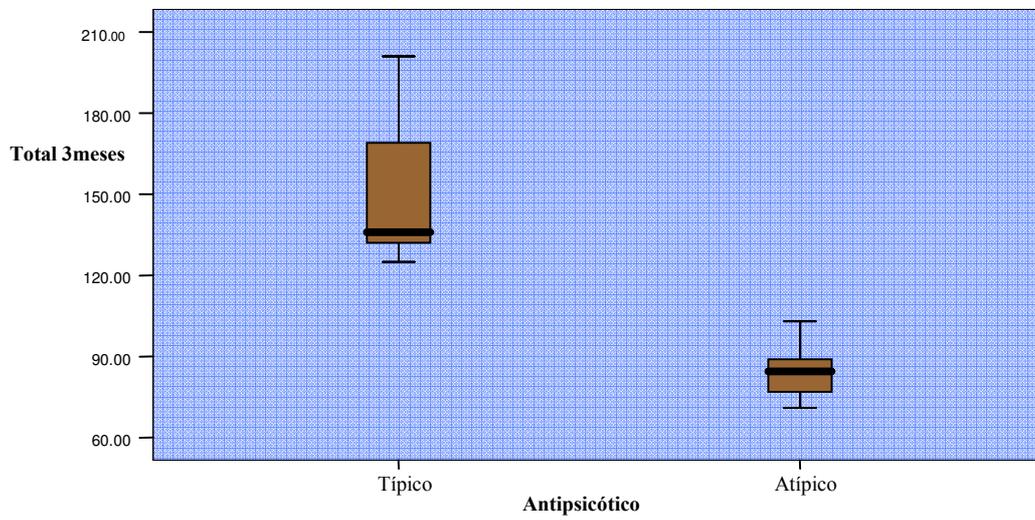


Figura 11. Puntuación final en la escala de PANSS total a los tres meses

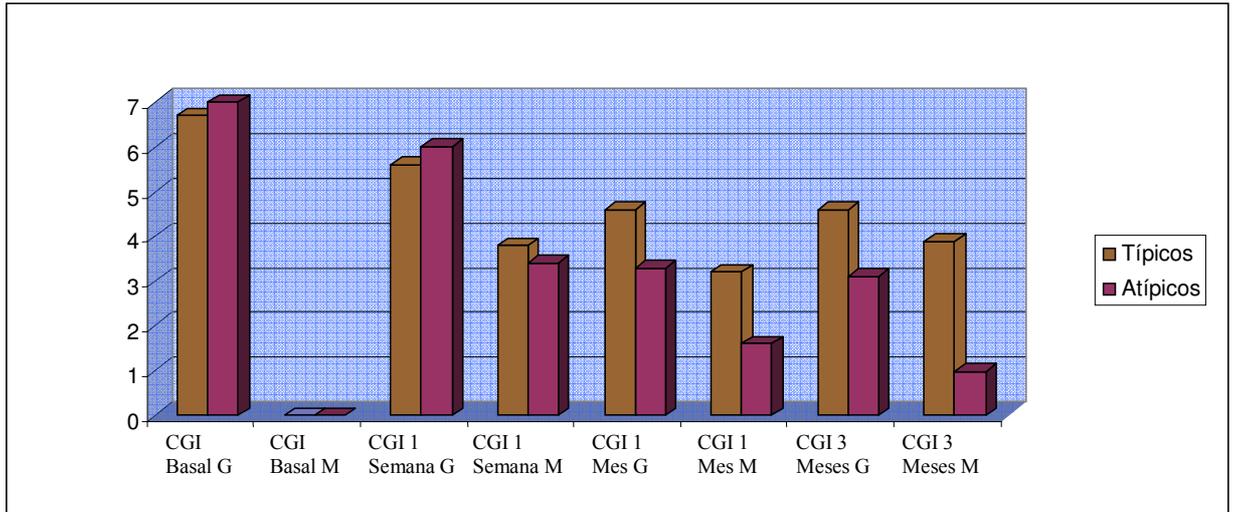


Figura 12. Puntuación de la escala de CGI Gravedad (G) y Mejoría (M) en los pacientes que recibieron TEC y antipsicóticos de acuerdo a evolución

Con respecto a las hospitalizaciones se encuentra una diferencia estadísticamente significativa con una $U=30$ $p=0.029$

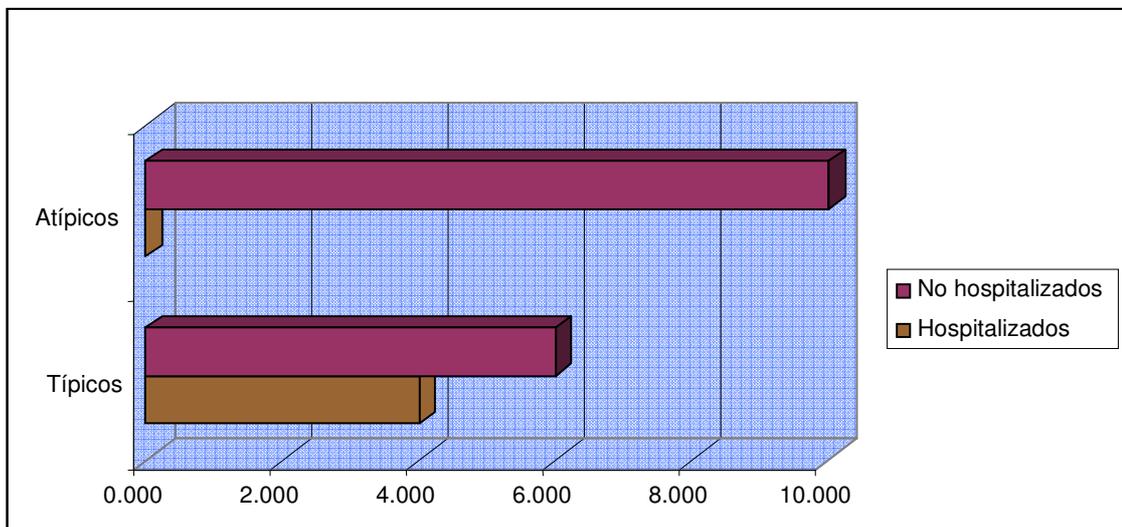


Figura 13. Pacientes hospitalizados de acuerdo al uso de antipsicóticos típicos o atípicos mas TEC a lo largo de la evolución.

DISCUSIÓN

De acuerdo a lo esperado el desempeño en los pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento fue mejor en los que recibieron terapia electroconvulsiva más antipsicóticos de cualquier tipo en comparación con el grupo control que solo recibió tratamiento farmacológico, reflejado esto con diferencias significativas a partir de la primera semana de evaluación como se muestra en la tabla 3; así como en las puntuaciones de las escalas de PANSS (figuras 4-7) y CGI y en el número de hospitalizaciones subsecuentes a lo largo de la evolución, coincidiendo con lo reportado a nivel internacional por diferentes autores ^(52-54, 68,69). Estos resultados por sí mismos reiteran la evidencia de que el uso de la terapia electroconvulsiva con antipsicóticos de cualquier tipo es significativamente mejor que el uso exclusivo de fármacos (excluyendo clozapina) en este tipo de pacientes.

Cuando la comparación se realiza entre los grupos que recibieron terapia electroconvulsiva y antipsicóticos típicos y atípicos las diferencias son significativas con el uso de los atípicos a partir del primer mes y se mantienen hasta los tres meses como se muestra en la tabla 4. En la escala de PANSS no se mostraron diferencias relevantes cuando se hizo la comparación por subescalas (positiva, negativa, psicopatología general), sin embargo la diferencia si fue significativa cuando se comparó el PANSS total entre los dos grupos (figuras 8-11), así como en las calificaciones de CGI en sus dos versiones (figura 12).

Si se toma en cuenta que las hospitalizaciones se dieron por el incremento en la sintomatología, necesidad de ajuste de los medicamentos, comportamiento disruptivo o negativa a continuar con el tratamiento, se considera a estas hospitalizaciones como una recaída psicótica ⁽⁶⁶⁾, y en este punto la diferencia entre los grupos que recibieron la terapia electroconvulsiva y los diferentes antipsicóticos es importante pues del grupo de los típicos el 40% presentó dicha recaída psicótica con necesidad de hospitalización y del grupo de los atípicos ninguno tuvo necesidad del manejo intrahospitalario, lo que apoya la hipótesis de que la respuesta es distinta con el uso de los grupos de antipsicóticos y demuestra la superioridad de la aplicación de la terapia electroconvulsiva con los atípicos; como ya se venía planteando en otros ensayos, pero que presentaban una muestra menor, con comparaciones aisladas entre fármacos específicos ^(67,69,70).

Es importante señalar que aunque el tamaño de la muestra puede considerarse reducida, esta supera considerablemente a las utilizadas en estudios previos ^(69,70), y es que como se comentó, la terapia electroconvulsiva es un procedimiento subutilizado en todo el mundo incluyendo nuestro país ^(49,50) por lo que resulta difícil el reclutamiento de pacientes, además de las implicaciones éticas que impiden un mayor rigor metodológico ante la necesidad de la remisión rápida de la sintomatología del paciente que en la mayoría de los casos pone en peligro su integridad física y la de los que le rodean.

La marcada superioridad del grupo que recibió la terapia electroconvulsiva más los antipsicóticos atípicos puede estar dada por varios factores, uno de ellos puede ser la potenciación en los mecanismos de acción en el control óptimo de los síntomas a través de sus diferentes sitios de acción, tanto del fármaco ⁽¹⁸⁻²²⁾, como de la terapia electroconvulsiva ⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾. Otro de los factores que se puede relacionar es que con el uso de

antipsicóticos atípicos los efectos secundarios inmediatos como las alteraciones motoras son menores que con el uso de los típicos favoreciendo que las dosis puedan incrementarse sin provocar rechazo o negativa del paciente, además de favorecer una mayor confianza para el médico tratante con el uso de estos medicamentos sin el temor de provocar alguna alteración aguda al paciente que lo lleve a suspender el tratamiento por la presencia de efectos secundarios ^(23, 24).

Puesto que los resultados del presente estudio indican la eficacia y superioridad del uso de la terapia electroconvulsiva con antipsicóticos atípicos, el siguiente paso puede ser la evaluación comparativa entre los diferentes antipsicóticos tratando de identificar si existen diferencias significativas entre ellos para determinar un manejo más específico y eficaz en los pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento.

CONCLUSIONES

- El uso de la terapia electroconvulsiva más antipsicóticos de cualquier grupo es mas efectiva que el uso exclusivo de fármacos en los pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento, presentando reducciones significativas a partir de la primera semana en la puntuación de las escalas de PANSS y CGI, además de una reducción en la necesidad de hospitalización subsecuente.
- Al comparar a los pacientes que recibieron terapia electroconvulsiva y antipsicóticos típicos y atípicos se observó una reducción significativa en la escala de PANSS total a partir del primer mes, manteniéndose hasta los tres meses en los que recibieron antipsicóticos atípicos.
- Al comparar a los pacientes que recibieron terapia electroconvulsiva y antipsicóticos típicos y atípicos se observó una reducción significativa en la escala de CGI-M (Mejoría) y CGI-G (Gravedad) a partir del primer mes, manteniéndose hasta los tres meses en los que recibieron antipsicóticos atípicos.
- En los pacientes que recibieron terapia electroconvulsiva y antipsicóticos típicos se presentó en un 40% la necesidad de hospitalización (recaída psicótica).
- En los pacientes que recibieron terapia electroconvulsiva y antipsicóticos atípicos no se presentó la necesidad de hospitalización a lo largo de la evaluación.
- Los resultados sugieren que la terapia electroconvulsiva es una alternativa terapéutica efectiva en los pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento.

Referencias

- 1.-Verduzco W, Ortega H. Esquizofrenia. En: Manual de los Trastornos Mentales. México: Asociación Psiquiátrica Mexicana, 2005: 227-35.
- 2.-Andreasen N, Carpenter W. Diagnosis and classification of schizophrenia. *Schizophren Bull* 1993; 19:199-214.
- 3.-Black D, Andreasen N. Esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastornos delirantes. En: Tratado de psiquiatría DSM-IV. Barcelona: Masson, 2000: 419-38.
- 4.-Strauss JS, Carpenter WJ. Schizophrenia. New York: Plenum Press, 1981.
- 5.-Andreasen N, Olsen S. Negative vs. positive schizophrenia: definition and validation. *Archives of General Psychiatry* 1982; 39:789.
- 6.-Crow, T.J. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry* 1980; 137:383.
- 7.-Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for Schizophrenics. *Psychiatry Research* 1987; 23: 99-110.
- 8.- Herrera M, Torner C. Estudio de la confiabilidad de la traducción al español de la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) para valorar esquizofrenia. *Psiquis* 1993; 2:47-51.
- 9.-Ortega H, Gracia S, Imaz B. Validez y reproductibilidad de una escala para evaluar la depresión en pacientes esquizofrénicos. *Salud Mental* 1994; 17:7-14.
- 10.-Frank AF, Gunderson JG. The role of the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia: relationship to course and outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:228–36.
11. - Gerlach J. The continuing problem of extrapyramidal symptoms: strategies for avoidance and effective treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(23):20-24.
12. - Casey JF, Lasky JJ, Klett CJ, Hollister LE. Treatment of schizophrenic reactions with phenothiazine derivatives: a comparative study of chlorpromazine, triflupromazine, mepazine, prochlorperazine, perphenazine, and phenobarbital. *Am J Psychiatry* 1960; 117:97–105
13. - Volavka J, Cooper TB, Czobor P, Lindenmayer JP, Citrome LL, Mohr P, Bark N. High dose treatment with haloperidol: the effect of dose reduction. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:252–56.
14. - Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ Jr. Principles and practice of psychopharmacotherapy. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993.
15. – Silver JM, Yudofsky S, Hurowitz GI. Psicofarmacología y terapia electroconvulsiva. En: Tratado de psiquiatría DSM-IV. 5 ed. Barcelona: Masson, 2000: 947-62.
- 16.- Koponen H, Alaräsänen A, Saari K, Pelkonen O, Huikuri H, Raatikainen MJ, Savolainen M, Isohanni M. Schizophrenia and sudden cardiac death: a review. *Nord J Psychiatry* 2008;62(5):342-45.
- 17.- Civelli O, Bunzow JR, Grandy DK. Molecular biology of the dopamine receptors. *Eur J Pharmacol* 1991; 207:277–86.
18. - Sokoloff P, Giros B, Martres M-P. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990; 347:146–51.

19. - Meltzer HY. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr Bull* 1991; 7:265–87.
20. - Meltzer HY, Matsubara S, Lee J-C. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D₁, D₂, and serotonin₂ pK values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251:238–46.
21. - Kane J [M], Honigfeld G, Singer J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:789–96.
22. - Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine—a novel antipsychotic agent. *N Engl J Med* 1991; 324:746–54.
23. - Woods SW, Stolar M, Sernyak MJ, Charney DS. Consistency of atypical antipsychotic superiority to placebo in recent clinical trials. *Biol Psychiatry* 2001; 49(1):64-70.
24. - Sartorius N, Fleischhacker W, Gjerris A, Kern U, Knapp M, Leonhard BE, Lieberman A, López-Ibor JJ, van Raay B, Tornquist E, Twomey E. The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications, an update. *Curr Opin Psychiatry* 2002; 15(1):S1- 51
25. - Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Møller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2005; 6(3): 132- 91.
26. - Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 553-64.
27. - Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361(9369):1581-89.
28. - Conley R, Kelly DL. Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. México: Editorial Intersistemas, 2004: 54-55.
29. - Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: A systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161:414- 25.
30. - Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 2000; 30:314-21.
31. - Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1686- 96.
32. - Haddad PM. Antipsychotics and diabetes: Review of nonprospective data. *Br J Psychiatry* 2004; 184(Suppl 47):80-86.
33. - Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, Kane JM, Lieberman JA, Schooler NR, Covell N, Stroup S, Weissman EM, Wirshing DA, Hall CS, Pogach L, Pi-Sunyer X, Bigger JT Jr, Friedman A, Kleinberg D, Yevich SJ, Davis B, Shon S: Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161(8):1334-49.
34. - Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(10):856-65.
35. - Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1774-82.

36. - American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2 ed. Am J Psychiatry 2004; 161(2):1- 114.
37. - Wolkowitz OM, Pickar D. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: A review and reappraisal. Am J Psychiatry 1991; 148:714- 26.
38. - Citrome L, Casey DE, Daniel DG, Wozniak P, Kochan LD, Tracy KA. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. Psychiatr Serv 2004; 55(3):290-94.
39. - Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry 2004; 65:177-86.
40. - Kossen M, Selten JP, Kahn RS. Elevated clozapine plasma level with lamotrigine. Am J Psychiatry 2001; 158(11):1930-42.
41. - Kremer I, Vass A, Gorelik I, Bar G, Blanaru M, Javitt DC, Heresco-Levy U. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. Biol Psychiatry 2004; 56:441-46.
42. - Reznik I, Sirota P. An open study of fluvoxamine augmentation of neuroleptics in schizophrenia with obsessive and compulsive symptoms. Clin Neuropharmacol 2000; 23:157-60.
43. - Friedman JI, Adler DN, Howanitz E, Harvey PD, Brenner G, Temporini H, White L, Parrella M, Davis KL: A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. Biol Psychiatry 2002; 51:349-57.
- 44.- Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, Krystal JH. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. Arch Gen Psychiatry 2003;60:49-56
- 45.-López-Ibor JJ, López-Ibor MI, Pastrana JI. Transcranial magnetic stimulation. Curr Opin Psychiatry 2008;21(6):640-44.
- 46.-Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A review of repetitive transcranial magnetic stimulation use in the treatment of schizophrenia. Can J Psychiatry 2008;53(9):567-76.
- 47.- American Psychiatric Association. The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2001: 40-56.
48. - Tharyan P, Adams CE: Electroconvulsive therapy for schizophrenia (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2004: 39-44.
- 49.-Ramírez G, Gutiérrez J: Uso de la terapia electroconvulsiva en un hospital psiquiátrico de la ciudad de México. Psiquis 2001; 10: 33-39.
50. - Sylvester AP, Mulsant BH, Chengappa KN, Sandman AR, Haskett RF. Use of electroconvulsive therapy in a state hospital : a 10-year review. J Clin Psychiatry 2000; 61(7):534-9.
- 51.-Tang WK, Ungvari GS. Efficacy of electroconvulsive therapy combined with antipsychotic medication in treatment-resistant schizophrenia: a prospective, open trail. J ECT 2002; 18:90-94.

- 52.-Tang WK, Ungvari GS. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: a prospective open trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2003; 27:373-79.
- 53.-Kales H C, Dequardo J, Tandon R. Combined electroconvulsive therapy and clozapine treatment-resistant schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 1999; 23:537-46.
- 54.-Chanpattana W, Chakrabhand S. Combined ECT and neuroleptic therapy in treatment-refractory schizophrenia: prediction of outcome. *Psychiatry Research* 2001; 105:107-15.
- 55.- Fink M, Sackeim HA : Convulsive therapy in schizophrenia? *Schizophr Bull* 1996; 22 :27-39.
- 56.- Braga RJ, Petrides G. The combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in patients with schizophrenia. *J ECT* 2005; 21:75-83.
- 57.- Holtzmann J, Polosan M, Baro P, Bougerol T. ECT: from neuronal plasticity to mechanisms underlying antidepressant medication effect. *Encephale* 2007 ;33 :572-78.
- 58.- Lehtimäki K, Keränen T, Huuhka M, Palmio J, Hurme M, Leinonen E, Peltola J. Increase in plasma proinflammatory cytokines after electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder. *J ECT* 2008 ;24(1):88-91.
- 59.- Taylor SM. Electroconvulsive therapy, brain-derived neurotrophic factor, and possible neurorestorative benefit of the clinical application of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2008 ;24(2):160-65.
- 60.- Okamoto T, Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, Umene-Nakano W, Inoue Y, Ueda N, Nakamura J. Efficacy of electroconvulsive therapy is associated with changing blood levels of homovanillic acid and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in refractory depressed patients: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 ;32(5):1185-190.
- 61.- Jeon WJ, Kim SH, Seo MS, Kim Y, Kang UG, Juhn YS, Kim YS. Repeated electroconvulsive seizure induces c-Myc down-regulation and Bad inactivation in the rat frontal cortex. *Exp Mol Med* 2008 ;40(4):435-44.
- 62.- Hayward P, Chan N, Kemp R. Predicting the revolving door phenomenon among patients with schizophrenia, schizoaffective, and affective disorders. *Am J Psychiatry* 1995; 152 : 856-61.
- 63.- Cannon M, Jones P. Neuroepidemiology : Schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61 : 647-49.
- 64.- Fleischhacker W, Cozobor P, Hummer M Kemmler G, Kohnen R, Volavka J. Placebo or active control trials of antipsychotic drugs? *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 :458-64.
- 65.- Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. II Conteo de población y vivienda 2005 [en línea]. México, 2005. < <http://cuentame.inegi.gob.mx/ poblacion/habitantes.aspx?tema=P>> [consulta : 4 Nov 2008].
- 66.- Zhu B, Ascher-Svanum H, Faries DE, Peng X, Salkever D, Slade EP. Costs of treating patients with schizophrenia who have illness-related crisis events. *BMC Psychiatry* 2008; 8:72-82.
67. - Flynn S, Mac Ewan G, Altman S. An open comparison of clozapine and risperidone in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 1991; 31:25-29.
68. - Green A, Zalma A, Berman I. Clozapine following ECT: a two-step treatment. *J Clin Psychiatry* 1996; 55:388-90.
69. - Sharif Z A. Efficacy and safety of combining ECT and clozapine in patients with

treatment refractory schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 29:163-72.

70.-Hirose S, Ashby C, Mills M. Effectiveness of ECT combined with risperidona against aggression in schizophrenia. *The Journal of ECT* 2001; 17:22-26.

Anexos

I. Consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

EFICACIA DE LA TERAPIA ELECTROCONVULSIVA CON EL USO DE ANTIPSICOTICOS TIPICOS O ATIPICOS EN ESQUIZOFRENIA RESISTENTE A TRATAMIENTO EN UN HOSPITAL PSIQUIATRICO

El propósito del presente estudio es investigar acerca del uso de la terapia electroconvulsiva en los pacientes con esquizofrenia resistentes a tratamiento. Con mi participación contribuiré a obtener información valiosa para el desarrollo de mejores tratamientos.

Mi participación consistirá en que se me aplique la terapia electroconvulsiva además de la administración de tratamiento farmacológico antipsicótico de los diferentes grupos existentes, y posteriormente contestar algunas preguntas, que me ocuparan 30 minutos durante los cuales se me aplicaran dos escalas.

Beneficios

Los fines del estudio son sólo de investigación y proporcionará información sobre el tratamiento de la esquizofrenia resistente a tratamiento.

Confidencialidad

Toda la información clínica será manejada por medio de códigos que hacen imposible mi identificación. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en la publicación de los resultados. La información solo será consultada por los investigadores involucrados en el estudio.

Riesgos

Durante la aplicación de la terapia electroconvulsiva, la administración del tratamiento farmacológico y resolución de los cuestionarios, es posible que se presenten algunas complicaciones relacionadas con el procedimiento respectivo las cuales serán resueltas por los tratantes, aplicantes del procedimiento (en el caso de la TEC) y los psiquiatras involucrados en el proyecto

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio, de tal manera, acepto participar voluntariamente. Estoy enterado que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en el cuidado médico que

recibo en esta Institución. De la misma manera, mi información será resguardada por 5 años y posteriormente destruida.

Contacto

Si tuviera alguna pregunta o duda acerca del estudio, puedo contactar al investigador responsable al teléfono 5520837072

_____ Nombre y firma del Paciente	_____ Fecha
_____ Nombre y firma del familiar o representante legal [<i>solo si aplica</i>]	_____ Fecha
_____ Testigo	_____ Fecha
_____ Testigo	_____ Fecha
_____ Investigador responsable	_____ Fecha

II. Escalas de evaluación

Escala de Síntomas Positivos y Negativos (ESPYN) (Positive And Negative Symptoms Scale, PANSS)

Stanley R. Kay, Lewis A. Opler, Abraham Fiszbein.

Departamento de Psiquiatría, Albert Einstein College of Medicine Montefiore Medical Center y Unidad de Investigación de Esquizofrenia Bronx Psychiatric Center, 1500 Water Place, Bronx N.Y

Traducción por: Luís Silva Fuentes, Director del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.

Esta escala fue desarrollada y estandarizada para la evolución tipológica y dimensional del fenómeno esquizofrénico en 1987. Este instrumento de evaluación de siete puntos y treinta ítems, fue concebido como un método cuidadosamente definido y operacional a fin de evaluar la dimensión positiva y negativa, así como otros síntomas (desorganización), sobre la base de una entrevista clínica formal semiestructurada y de otras fuentes de información. De los treinta puntos, siete están agrupados para formar la escala positiva, otros siete constituyen la escala negativa, basado en la diferencias de ambas escalas esta la escala compuesta y finalmente un cuarto índice, la escala de psicopatología general que calibra la severidad general de la enfermedad por sumación de los 16 ítems restantes. La confiabilidad ha quedado demostrada tanto en su versión original en inglés, como en su traducción al español; en el estudio de confiabilidad la correlación interobservadores se valoró con el coeficiente de Pearson entre pares de evaluadores, obteniéndose un rango entre 0.8134 a 0.9999 ($p < 0.001$). El error de halo y la interacción observador-reactivo no fueron significativos en el análisis de varianza. El cálculo de coeficiente de concordancia de Kendall resultó significativo con $W=0.8756$ ($p < 0.05$). Se realizó también un estudio de consistencia interna con alfa de Cronbach para cada observador que tuvo un rango entre 0.9250 y 0.9285. Los resultados obtenidos concuerdan con los estudios de validación y confiabilidad comunicados por los autores de la escala.

El procedimiento de la entrevista requiere de la información perteneciente a un periodo específico, identificado como la semana previa, proporcionada por el personal hospitalario o la familia. Sin embargo, la mayoría de la información se obtiene en una entrevista psiquiátrica formal, semi-estructurada, de 30 a 40 minutos de duración que permite una observación directa de las funciones afectivas, psicomotoras, cognoscitivas, perceptivas, de atención integrativas e interactivas. La entrevista consta de 4 fases, la primera es de tipo no directiva, se establece contacto con el paciente, se busca su confianza y permite la observación de la conducta espontánea con una duración aproximada de 10 a 15 minutos. La fase dos es semi-estructurada, se realiza el descubrimiento sistemático de los síntomas y su severidad, dura de 15 a 20 minutos. La fase tres es estructurada y se valora estado de ánimo, ansiedad, orientación y capacidad de

razonamiento abstracto, toma de 5 a 10 minutos. Finalmente la fase 4 es directiva, aquí se clarifica la información, se prueban límites y respuesta al estrés, evaluando todo el rango de la psicopatología, tomando de 5 a 10 minutos. Los datos recolectados del proceso de la entrevista son aplicados a la escala, cada uno de los 30 ítems se acompaña de una definición específica así como de criterios detallados de anclaje para los 7 puntos de evaluación, estos niveles representan incrementos en la psicopatología de la siguiente manera: 1. Ausente, 2. Mínimo, 3. Leve, 4. Moderado, 5. Moderado-Severo, 6. Severo, 7. Extremo.

Las puntuaciones para las subescalas (positiva, negativa, psicopatología general y compuesta) se obtienen por la suma de los puntos obtenidos por los ítems que los forman. De este modo los rangos potenciales van de 7 a 49 para la escala positiva y negativa y de 16 a 112 para de psicopatología general; la escala compuesta se calcula restando la puntuación negativa a la puntuación positiva, esto conduce a un índice que va de -42 a +42 que refleja el grado de predominancia de un síndrome en relación al otro.

Escala de Síntomas Positivos y Negativos (ESPIN)
Formulario de evaluación

Nombre del paciente:
Periodo de observación:

Entrevistador:
Fecha:

Instrucciones: Marque con un círculo la evaluación apropiada para cada dimensión, siguiendo la entrevista clínica especificada. Para los efectos de definición y descripción de cada elemento parcelar, lo mismo que para el procedimiento de puntaje, remitirse al manual de evaluación.

1. Delirios	1	2	3	4	5	6	7
2. Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7
3. Alucinaciones	1	2	3	4	5	6	7
4. Excitación	1	2	3	4	5	6	7
5. Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
6. Susplicacia/perjuicio	1	2	3	4	5	6	7
7. Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7
<i>Escala positiva (PANSS-P) Puntuación directa:</i>							
1. Embotamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
2. Retraimiento emocional	1	2	3	4	5	6	7
3. Contacto pobre	1	2	3	4	5	6	7
4. Retraimiento social	1	2	3	4	5	6	7
5. Pensamiento abstracto	1	2	3	4	5	6	7
6. Fluidez de la conversación	1	2	3	4	5	6	7
7. Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
<i>Escala negativa (PANSS-N) Puntuación directa::</i>							
<i>Escala compuesta (PANSS-C) Puntuación directa:</i>							
1. Preocupación somática	1	2	3	4	5	6	7
2. Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
3. Sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7
4. Tensión motora	1	2	3	4	5	6	7
5. Manierismos/posturas	1	2	3	4	5	6	7
6. Depresión	1	2	3	4	5	6	7
7. Enlentecimiento motor	1	2	3	4	5	6	7
8. Falta de colaboración	1	2	3	4	5	6	7
9. Pensamientos inusuales	1	2	3	4	5	6	7
10. Desorientación	1	2	3	4	5	6	7
11. Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
12. Ausencia de <i>insight</i>	1	2	3	4	5	6	7
13. Trastornos de la volición	1	2	3	4	5	6	7
14. Control deficiente de los impulsos	1	2	3	4	5	6	7
15. Ensimismamiento	1	2	3	4	5	6	7
16. Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7
<i>Psicopatología general (PANSS-PG) Puntuación directa:</i>							

Escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impression, CGI)

Autor W. Guy.
Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual.
Rockville, National Institute
Mental Health, 1976.

Esta escala evalúa la gravedad y mejoría del cuadro clínico, consta de dos ítems, su administración puede ser heteroaplicada y autoaplicada. Consta de dos subescalas que evalúan respectivamente la gravedad del cuadro clínico y la mejoría del cuadro debido a las intervenciones terapéuticas.

Gravedad del cuadro clínico: (CGI-SI).

Esta escala consta de un único ítem que valora la gravedad utilizando una escala Likert de 8 valores que van desde 0 (no evaluado) a 7 (entre los pacientes más extremadamente enfermos).

Mejoría debido a las intervenciones terapéuticas:

Como en el caso anterior es un único ítem que se valora el cambio experimentado utilizando una escala Likert de 8 valores que van desde 0 (no evaluado) a 7 (mucho peor). Lo que valora es la mejoría experimentada por el paciente respecto a su estado basal, independientemente de que ésta se deba por completo al tratamiento.

Existe otra versión de esta escala con sólo 5 valores (desde 0, sin cambios o peor, hasta 4, mejoría de buena a extrema, más del 75 % de mejoría). Existen versiones heteroaplicadas y autoaplicadas. En la versión heteroaplicada, el clínico, basándose en su experiencia clínica, puntúa bien la gravedad bien la mejoría del paciente. En la versión autoaplicada, es el propio paciente el que valora su situación.

Corrección e interpretación:

Se trata de una escala descriptiva que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro y sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal.

ESCALA DE IMPRESION CLINICA GLOBAL (CGI)

Gravedad de la enfermedad (CGI-SI)

Basándose en su experiencia ¿Cuál es la gravedad del enfermo en el momento actual?

0. No evaluado
1. Normal, no enfermo
2. Dudosamente enfermo
3. Levemente enfermo
4. Moderadamente enfermo
5. Marcadamente enfermo
6. Gravemente enfermo
7. Entre los pacientes extremadamente enfermos

Mejoría global (CGI-GI)

Comparado con el estado inicial, ¿Cómo se encuentra el paciente en estos momentos? (Puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento)

0. No evaluado
1. Mucho mejor
2. Moderadamente mejor
3. Levemente mejor
4. Sin cambios
5. Levemente peor
6. Moderadamente peor
7. Mucho peor