



**BUAP**

Facultad de Medicina

Hospital Psiquiátrico “Dr. Rafael Serrano”

**“Caracterización clínica de los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia y tratamiento con ISRS en el hospital psiquiátrico Dr. Rafael Serrano”**

Tesis para obtener el Diploma de Especialista en Psiquiatría

Presenta:

Dr. Hussein Tlacaelé Gutiérrez Sánchez

Asesor metodológico:

Dra. Rosa María Hernández Camacho

Asesor experto:

Dra. Silvia Georgina Gil Sánchez



H. Puebla de Z. febrero 2021

Numero de CVU: 1131960



---

# Agradecimientos

A Germán, Mayra, Tarek y Miriam por siempre estar a mi lado y apoyarme en cada paso que doy, a mi tía Ana Lilia que siempre estuvo al pendiente.

A mis maestros y amigos que en algún momento me enseñaron y apoyaron.



---

# Dedicatoria

*A Den Den*

## Resumen

### Introducción

*Las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia incluyen síntomas positivos, negativos, deterioro cognitivo y síntomas afectivos. Los síntomas negativos representan una característica fundamental de la esquizofrenia; ejemplos incluyen aplanamiento afectivo, alogia, abulia. No hay un tratamiento específico para el manejo de los síntomas negativos.*

### Objetivo

*Describir la caracterización clínica de los pacientes con esquizofrenia y síntomas negativos en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.*

### Metodología

*Se trata de un estudio de prevalencia observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, retroactivo. Se validó el diagnóstico de esquizofrenia en sujetos que acuden a consulta externa del Hospital Psiquiátrico "Dr. Rafael Serrano", se aplicó la Escala Breve para Síntomas Negativos (BNSS). Criterios de inclusión: Adultos con diagnóstico de esquizofrenia acorde a criterios de DSM 5 en tratamiento con inhibidores de la recaptura de serotonina, comprensión lectora a nivel de primaria y que acepten el consentimiento informado.*

### Resultados

*Se observaron 64 sujetos, 24 fueron mujeres, edad media de 42.6 años, el cuestionario BNSS arrojó una media de 42.75 puntos (DE=12.05), para los hombres de 41.15 (DE=11.85) y mujeres de 45.41 (DE=13.36). Los ISRS más utilizados fueron la sertralina y fluoxetina (n=23). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas comparando el uso de fluoxetina y citalopram, sertralina y citalopram, fluoxetina y escitalopram, así como con paroxetina y fluoxetina.*

### Discusión

*El diagnóstico de esquizofrenia con síntomas negativos y tratados con antidepresivos fue mayor en hombres, pero cabe destacar que las mujeres tuvieron mayores puntuaciones de síntomas negativos lo que nos habla de mayor severidad en este sexo, no se encontraron diferencias significativas entre la edad y la presencia de síntomas negativos, de los ISRS*

*utilizados, el de mayor frecuencia fue fluoxetina, asociado a menores puntajes de síntomas negativos.*

## **Conclusiones**

*La medición de los síntomas negativos en la población con esquizofrenia puede orientar sobre el impacto que tiene la enfermedad en el funcionamiento biopsicosocial, conviene reconocer estos síntomas para disminuir la discapacidad.*



---

# Índice general

<b>1. Antecedentes</b>	<b>1</b>
1.1. Introducción . . . . .	1
1.2. Etiopatogenia . . . . .	4
1.2.1. Factores genéticos . . . . .	5
1.2.2. Factores de riesgo ambiental . . . . .	5
1.2.3. Infecciones . . . . .	6
1.2.4. Inflamación . . . . .	6
1.2.5. Neurotransmisores . . . . .	7
1.3. Sintomatología negativa . . . . .	7
1.4. Categorías de los síntomas negativos . . . . .	11
1.5. Depresión en esquizofrenia . . . . .	14
1.6. Tratamiento . . . . .	16
1.6.1. Tratamiento farmacológico . . . . .	17
1.6.2. Tratamiento con antidepresivos . . . . .	19
<b>2. Material y métodos</b>	<b>23</b>
2.1. Tipo de estudio . . . . .	23
2.2. Planteamiento del problema . . . . .	24
2.3. Pregunta de investigación . . . . .	24
2.4. Justificación . . . . .	25
2.5. Objetivos . . . . .	26
2.5.1. Objetivo general . . . . .	26
2.5.2. Objetivos específicos . . . . .	26
2.5.3. Población . . . . .	26
2.5.4. Criterios de inclusión y exclusión . . . . .	26
2.6. Instrumentos . . . . .	27
2.6.1. Escala Breve de Síntomas Negativos (BNSS) . . . . .	27
2.6.2. Propiedades psicométricas . . . . .	28
2.6.3. Corrección e interpretación . . . . .	28
2.7. Procedimiento . . . . .	29
2.8. Análisis estadístico . . . . .	30
2.9. Consideraciones éticas . . . . .	30
<b>3. Resultados</b>	<b>31</b>
3.1. Características demográficas . . . . .	31

3.2. Características clínicas . . . . .	32
3.3. Características farmacológicas . . . . .	32
<b>4. Discusión</b>	<b>35</b>
<b>5. Conclusiones</b>	<b>39</b>
<b>Referencias</b>	<b>46</b>

---

# Índice de figuras

1.1. Dimensiones sintomáticas de la esquizofrenia . . . . .	8
1.2. Componentes clínicos, biomarcadores y genéticos en el continuo de esquizofrenia y trastorno bipolar. . . . .	9
3.1. Distribución por sexo . . . . .	31
3.2. Diferencia de puntaje comparado por sexo . . . . .	33
3.3. Diferencia de puntaje comparado por ISRS . . . . .	34



---

# Índice de tablas

3.1. Frecuencia de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina . . . . .	33
3.2. Comparación entre el uso de diferentes inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina . . . . .	34

---

---

# CAPÍTULO 1

---

## Antecedentes

### Contenido

---

<b>1.1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Etiopatogenia</b>	<b>4</b>
1.2.1. Factores genéticos	5
1.2.2. Factores de riesgo ambiental	5
1.2.3. Infecciones	6
1.2.4. Inflamación	6
1.2.5. Neurotransmisores	7
<b>1.3. Sintomatología negativa</b>	<b>7</b>
<b>1.4. Categorías de los síntomas negativos</b>	<b>11</b>
<b>1.5. Depresión en esquizofrenia</b>	<b>14</b>
<b>1.6. Tratamiento</b>	<b>16</b>
1.6.1. Tratamiento farmacológico	17
1.6.2. Tratamiento con antidepresivos	19

---

### 1.1. Introducción

Las descripciones de la esquizofrenia se pueden encontrar en obras de literatura desde los primeros tiempos. Los síntomas similares a la esquizofrenia se describen en individuos etiquetados como videntes y profetas, así como brujas y demonios. La perspectiva de la esquizofrenia como una enfermedad cerebral humana no se desarrolló hasta el siglo XIX. Luego, se prescribió un tratamiento “humano” para la “locura”, un enfoque que abogaba por la atención, la protección y la comprensión humana de los afectados. No fue sino hasta mediados del siglo XX, que los tratamientos con medicamentos antipsicóticos se hicieron ampliamente disponibles. A principios del siglo XXI, se han desarrollado dos, tal vez tres generaciones de medicamentos antipsicóticos, se han descubierto varios genes de riesgo conocidos, una anatomía en evolución y varios modelos regionales basados en el cerebro

humano para las manifestaciones de síntomas de disfunción cognitiva (corteza prefrontal) y psicosis (hipocampo). Podrá predecirse de manera optimista que eventualmente será posible describir los genes, los mecanismos celulares y moleculares y los tratamientos más adecuados para las manifestaciones de la enfermedad en las próximas décadas [Kaplan, 2009].

El concepto de esquizofrenia se encuentra contenido en las dos clasificaciones de los trastornos mentales vigentes actualmente, y permite sustentar esta afirmación: “es un trastorno mental que involucra un comportamiento o un grupo de síntomas identificables en la práctica clínica, que en la mayoría de los casos se acompañan de malestar o interfieren con la actividad del individuo” [Asociación Psiquiátrica Mexicana, 2014].

La esquizofrenia es un trastorno mental mayor caracterizado por psicosis, apatía, aislamiento social y deterioro cognitivo, lo que resulta en un deterioro del funcionamiento en el trabajo, escuela, crianza de los hijos, cuidado propio, vida independiente, relaciones interpersonales y tiempo libre [Mueser, 2004]. Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de las enfermedades mentales en su quinta edición (DSM-5), implica psicosis crónica o recurrente y se asocia comúnmente con deficiencias en el funcionamiento social y ocupacional [APA, 2013].

El diagnóstico de esquizofrenia requiere la presencia de “síntomas característicos” del trastorno: delirios, alucinaciones, habla o comportamiento desorganizado y/o síntomas negativos, junto con disfunción social y/u ocupacional durante al menos seis meses, en ausencia de otro diagnóstico que explicara mejor la presentación de los síntomas.

Los criterios diagnósticos del DSM-5 para la esquizofrenia se describen con más detalle a continuación:

A) Dos o más de los síntomas característicos a continuación enlistados están presentes durante una porción significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trata con éxito):

- Alucinaciones
- Delirios
- Discurso desorganizado (p. Ej., Descarrilamiento frecuente o incoherencia)
- Comportamiento gravemente desorganizado o catatónico
- Síntomas negativos, es decir, aplanamiento afectivo, alogia o avoliación

- B) Durante una parte importante del tiempo desde el inicio de la perturbación, una o más áreas principales de funcionamiento, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, están marcadamente por debajo del nivel alcanzado antes del inicio. Cuando el inicio es en la niñez o adolescencia: fracaso para alcanzar el nivel esperado de logro interpersonal, académico u ocupacional.
- C) Los signos continuos de la alteración persisten durante al menos seis meses. El período de seis meses debe incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trata con éxito) que cumplan con el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse solo por síntomas negativos o dos o más síntomas enumerados en el Criterio A que se presentan de forma atenuada (por ejemplo, creencias extrañas, experiencias perceptivas inusuales).
- D) Se ha descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con características psicóticas porque: (1) no se han producido episodios depresivos, maníacos o mixtos importantes simultáneamente con los síntomas de la fase activa; o (2) si se han producido episodios de estado de ánimo durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.
- E) La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. Ej., Una droga de abuso o medicación) o una afección médica general.
- F) Si el paciente tiene antecedentes de trastorno autista u otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia se realiza solo si los delirios o alucinaciones prominentes también están presentes durante al menos un mes (o menos si se trata con éxito).

La clasificación internacional de las enfermedades de la Organización Mundial de la Salud menciona [WHO, 2019] que la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios, se caracterizan por distorsiones significativas en el juicio de la realidad y por alteraciones en el comportamiento, que se manifiestan a través de síntomas positivos como delirios y alucinaciones persistentes, pensamiento desorganizado (que suele manifestarse como lenguaje desorganizado), comportamiento gravemente desorganizado, y experiencias de pasividad y de control, y por síntomas negativos como afecto embotado o sin variación y abulia, y alteraciones psicomotoras. Los síntomas ocurren con suficiente frecuencia e intensidad para desviarse de lo esperado, según las normas culturales y subculturales. Estos síntomas no

se presentan como una característica de otro trastorno mental y del comportamiento (por ejemplo, trastorno del estado de ánimo, delirium o trastorno por consumo de sustancias).

Se trata de uno de los padecimientos más graves que se conocen en psiquiatría; la incidencia anual es de aproximadamente 1.5 por 10,000 personas, se observa en el 1% de la población mundial, lo que involucra a más de un millón de personas en México y 72 millones en todo el planeta [Asociación Psiquiátrica Mexicana, 2014; Pérez-Neri, 2015; Mueser, 2004]. La edad de inicio es típicamente durante la adolescencia; la aparición en la infancia y en la vejez (más de 45 años) es rara. Un poco más de hombres son diagnosticados con esquizofrenia que las mujeres (del orden de 1.4: 1), y las mujeres tienden a ser diagnosticadas más tarde en la vida que los hombres. La edad de inicio modal es entre 18 y 25 para los hombres y entre 25 y 35 para las mujeres, con un segundo pico alrededor de la menopausia.

El psiquiatra suizo Eugen Bleuler, en 1911, acuñó el término que da nombre a esta enfermedad, publicando un libro en el que considera cuatro grupos de síntomas que caracterizan a quienes la padecen, que conciernen al pensamiento, estado de ánimo, voluntad y comportamiento social [Asociación Psiquiátrica Mexicana, 2014; Pérez-Neri, 2015].

Comprende una serie de dominios psicopatológicos, en los cuales la patología varía entre los pacientes que la manifiestan. Los pacientes con esquizofrenia experimentan síntomas Psicóticos “positivos” según lo exigen los criterios de diagnóstico e incluyen ideas delirantes, alucinaciones y desorganización del pensamiento y el comportamiento. Los síntomas “negativos” se conceptualizan como un déficit o pérdida de algunas funciones y reflejan la patología que Kraepelin describió como un debilitamiento de la fuente de la volición, que resulta en embotamiento emocional y pérdida de impulso para la vocación [Fusar-Poli et al., 2015].

## 1.2. Etiopatogenia

Existen varias teorías que intentan explicar su origen, se propone que esta patología resulta de alteraciones en las funciones de sistemas de neurotransmisión, mientras que otros sugieren diferencias en el desarrollo cerebral, como consecuencia de interacciones prematuras con agentes infecciosos: las personas con esquizofrenia presentan diversas variantes anatómicas sutiles, que solo pueden explicarse como la formación anormal de los órganos durante la gestación. Las principales evidencias que apoyan esta hipótesis provie-

nen de estudios *post mortem* que revelan diferencias a nivel de la corteza cerebral, con origen probable en el segundo trimestre de la gestación. Asimismo, se han encontrado otras alteraciones como agrandamiento de los ventrículos, menor peso cerebral y menor volumen del lóbulo temporal. Se propone que las lesiones en zonas específicas del cerebro ocurridas en el periodo perinatal, pueden contribuir a la presentación de comportamientos hiperdopaminérgicos [Pérez-Neri, 2015; Kirkpatrick, 2009].

### 1.2.1. Factores genéticos

Se han realizado estudios en gemelos monocigóticos y dicigóticos para examinar las tasas de concordancia de esquizofrenia dentro de los pares de gemelos. La tasa de concordancia observada en gemelos monocigóticos, que comparten el 100 por ciento de sus genes, es de aproximadamente 40 a 50 por ciento, mientras que la tasa de concordancia en gemelos dicigóticos, que comparten el 50 por ciento de sus genes, es de aproximadamente 10 a 15 por ciento [Kringlen, 2000; Cardno et al., 1999; Cannon et al., 1998]. El aumento de la tasa de concordancia de la esquizofrenia en gemelos monocigóticos, en comparación con los dicigóticos sugiere un fuerte componente genético para la esquizofrenia. La descendencia de los gemelos monocigóticos no afectados tiene un mayor riesgo de esquizofrenia, lo que respalda aún más la existencia de una predisposición genética a la enfermedad. Sin embargo, el hecho de que la tasa de concordancia gemelar monocigótica sea inferior al 100 por ciento, sugiere que factores ambientales no genéticos también están involucrados en el desarrollo de la enfermedad [Kringlen, 2000; Cardno et al., 1999; Cannon et al., 1998]. Los estudios de adopción, han proporcionado más evidencia de la presencia de factores de riesgo genéticos.

### 1.2.2. Factores de riesgo ambiental

Un número significativo de situaciones externas pueden contribuir al desarrollo de la esquizofrenia, como por ejemplo las complicaciones obstétricas, varios problemas perinatales aumentan al doble el riesgo de desarrollar esquizofrenia, [Clarke et al., 2006], a saber:

- Hemorragia
- Trabajo de parto pretérmino
- Incompatibilidad del grupo sanguíneo

- Hipoxia fetal
  
- Infección materna

La precisión de estos datos, basada en el recuerdo materno muchos años después del parto, ha sido cuestionada, pero los estudios sugieren que el riesgo no parece estar influenciado por recuerdos inexactos [Walshe et al., 2011]. La asociación entre complicaciones obstétricas y el desarrollo de esquizofrenia también se ha observado en los datos de los registros médicos, que no se basan en el recuerdo [Clarke et al., 2006].

### 1.2.3. Infecciones

Varios hallazgos epidemiológicos han sugerido un posible papel de ciertos agentes infecciosos, como factores de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia. Numerosos estudios epidemiológicos han encontrado un aumento en la prevalencia de esquizofrenia, en cohortes nacidas durante epidemias de gripe [Brown and Derkits, 2010]. El mayor riesgo de esquizofrenia entre las personas nacidas a fines del invierno y principios de la primavera, podría reflejar una mayor exposición materna al virus de la influenza, durante el desarrollo neural prenatal.

### 1.2.4. Inflamación

El aumento de la activación del sistema inmunitario, conduce a niveles más altos de citocinas proinflamatorias circulantes. Se han observado con frecuencia, niveles aumentados de citocinas proinflamatorias en la esquizofrenia [Miller et al., 2011]. Las citocinas pueden alterar la barrera hematoencefálica o ser producidas localmente en el SNC por microglía activada, y pueden ser responsables de la psicosis, su exacerbación o deterioro cognitivo [Monji et al., 2009].

Además de las asociaciones entre la esquizofrenia y algunas infecciones, existe otra evidencia de activación inmune anormal en personas con esquizofrenia.

### 1.2.5. Neurotransmisores

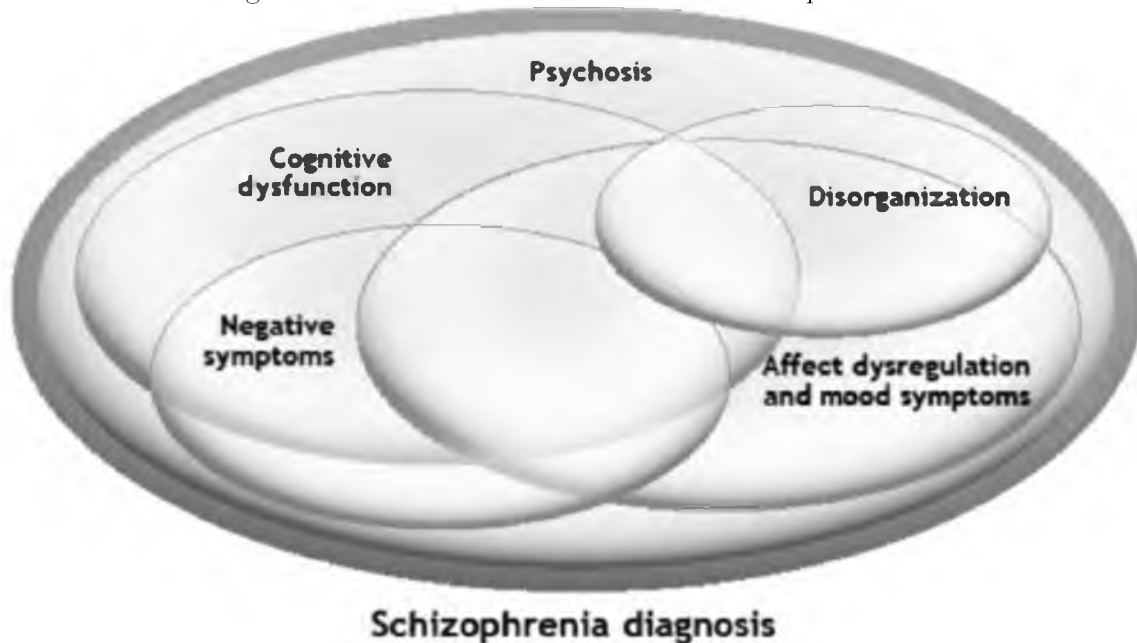
La esquizofrenia se clasifica como un trastorno psicótico, y el modelo que los clínicos describen con mayor frecuencia, es el de un trastorno psicótico que se debe principalmente a una función anormal de la dopamina. Aunque la dopamina desempeña un papel central en el mecanismo de acción de los antipsicóticos actuales, hay otros sistemas de neurotransmisores que desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la psicosis [Kirkpatrick, 2009].

Los síntomas negativos de esta enfermedad, son causados por una baja actividad dopaminérgica en la región frontal del cerebro, lo que a su vez resulta en un exceso de dicha actividad en neuronas mesolímbicas, generando síntomas positivos. El glutamato ha sido relacionado con esta enfermedad. Los antagonistas glutaminérgicos como la fenciclidina, pueden producir síntomas psicóticos, comportamientos sociales y alteraciones cognitivas observables en la esquizofrenia, cuando son administrados a humanos postúberes no esquizofrénicos, debido a que la disminución en la activación de receptores glutaminérgicos para N-metil-D-aspartato (NMDA) resulta en un aumento en la liberación de dopamina [Pérez-Neri, 2015; Asociación Psiquiátrica Mexicana, 2014].

## 1.3. Sintomatología negativa

En las concepciones originales de la esquizofrenia, los síntomas negativos ocupaban un lugar más destacado. En *Demencia Praecox* y Parafrenia, Kraepelin comentó sobre el “embotamiento emocional” lo relacionó con “la pérdida de interés, la pérdida de la simpatía interna, con el abandono de esos pilares emocionales que nos mueven a ejercer nuestros poderes mentales, a lograr nuestras tareas, seguir trenes de pensamiento”. Para Bleuler, el deterioro emocional “está a la vanguardia del cuadro clínico”. Kurt Schneider observó el retraimiento emocional y la falta de empatía, que los médicos experimentaron con frecuencia al tratar con pacientes con esquizofrenia, pero no incluyó estos trastornos en sus síntomas característicos de esquizofrenia. Después de Schneider, el énfasis en reducir, o con suerte incluso eliminar las alucinaciones y delirios como el objetivo principal en el tratamiento de la esquizofrenia, condujo a la falta de reconocimiento y al tratamiento insuficiente de los síntomas negativos, y esa falta de reconocimiento y tratamiento persiste hasta el presente [Kaplan, 2009].

Figura 1.1: Dimensiones sintomáticas de la esquizofrenia



La publicación de DSM-III hizo poco para cambiar el énfasis en los síntomas positivos. El único reconocimiento de síntomas negativos vino en referencia a un afecto embotado o plano, lo que constituiría hacer que un trastorno formal del pensamiento sea un síntoma, cuando ocurre junto con la alteración del afecto. Sin embargo, la investigación acumulada de John Strauss y William Carpenter, TJ Crow, Nancy Andreasen [Strauss et al., 2010; Strauss et al., 2013; Andreasen and Olsen, 1982; Carpenter et al., 1988] y otros, durante las décadas de 1970 y 1980 condujeron a un reconocimiento del papel de los síntomas negativos en la esquizofrenia, y se agregó un afecto plano a los criterios de diagnóstico para la esquizofrenia en DSM-III-R. En los criterios diagnósticos del DSM-5, los síntomas negativos se manifiestan en “disminución de la expresión emocional o avolición”, para constituir uno de los síntomas característicos, necesarios para cumplir el Criterio A para el diagnóstico de esquizofrenia. Agregar síntomas negativos a los criterios de diagnóstico en el DSM no ha aumentado la incidencia de esquizofrenia, una confirmación indirecta de que estos síntomas han estado presentes pero no se han reconocido durante el período de los criterios de diagnóstico modernos. En la figura 1.1 se describen las dimensiones sintomáticas de la esquizofrenia, una parte importante incluye a los síntomas negativos. La esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno bipolar son los tres diagnósticos psiquiátricos principales que se superponen a la dimensión de la psicosis. Además, otras dimensiones de los síntomas, como la disfunción cognitiva, la desorganización, los síntomas negativos y afectivos, se presentan de forma variable en estos diagnósticos. Se cree que estas manifestaciones de síntomas son el resultado de una interacción compleja de factores

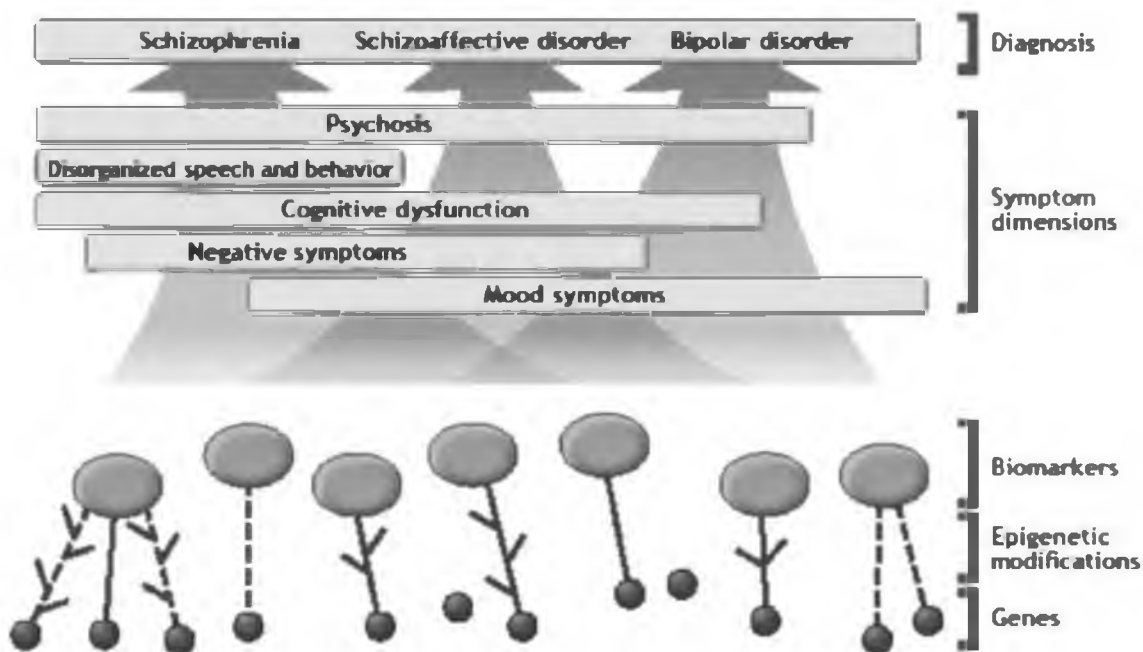


Figura 1.2: Componentes clínicos, biomarcadores y genéticos en el continuo de esquizofrenia y trastorno bipolar.

ambientales y biológicos, expresados en biomarcadores de enfermedades como la alteración de la anatomía del cerebro, anormalidades cognitivas o neurofisiológicas, capturados con electroencefalografía, imágenes del cerebro y otras mediciones objetivas. Algunos, aunque no todos, de estos biomarcadores pueden ser heredables y estar sujetos a efectos genéticos y epigenéticos (figura 1.2). Agregar síntomas negativos a los criterios de diagnóstico en el DSM, no ha aumentado la incidencia de esquizofrenia, una confirmación indirecta de que estos síntomas han estado presentes, pero no se han reconocido durante el periodo de los criterios de diagnóstico modernos. En la Figura 1.1 se describen las dimensiones sintomáticas de la esquizofrenia, una parte importante incluye a los síntomas negativos. La esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno bipolar, son los tres diagnósticos psiquiátricos principales que se superponen a la dimensión de la psicosis. Además, otras dimensiones de los síntomas, como la disfunción cognitiva, la desorganización, los síntomas negativos y afectivos, se presentan de forma variable en estos diagnósticos. Se cree que estas manifestaciones de síntomas son el resultado de una interacción compleja de factores ambientales y biológicos, expresados en biomarcadores de enfermedades como la alteración de la anatomía del cerebro, anormalidades cognitivas o neurofisiológicas, capturados con electroencefalografía, imágenes del cerebro y otras mediciones objetivas. Algunos, aunque no todos estos biomarcadores pueden ser heredables y estar sujetos a efectos genéticos y epigenéticos (figura 1.2).

Los síntomas negativos de la esquizofrenia representan un constructo clínico heterogéneo y se han propuesto diferentes estrategias, para reducir su heterogeneidad en el contexto de los ensayos clínicos y la investigación neurobiológica. La distinción entre los síntomas negativos primarios y los síntomas negativos secundarios a otros factores (por ejemplo, síntomas positivos, efectos secundarios extrapiramidales, depresión o aislamiento) tienen implicaciones terapéuticas importantes. De hecho, aunque los síntomas negativos secundarios se pueden mejorar al eliminar las causas identificables subyacentes, es probable que persistan los síntomas negativos primarios, a pesar del tratamiento con antipsicóticos convencionales o de segunda generación [Mucci et al., 2017].

Existe un debate continuo sobre qué pacientes deben ser incluidos, para evaluar los efectos de los medicamentos sobre los síntomas negativos, porque la clasificación de los síntomas negativos se ha discutido intensamente durante las últimas tres décadas: Al principio, las clasificaciones dicotómicas como la esquizofrenia positiva y negativa [Andreasen and Olsen, 1982] y la esquizofrenia Tipo I y Tipo II [Crow, 1980] fueron sugeridos. Estas clasificaciones iniciales se modificaron para tener en cuenta el hecho de que la mayoría de los pacientes muestran síntomas mixtos con predominio variable de síntomas negativos o positivos [Andreasen and Olsen, 1982]. Mientras que los **síntomas positivos** representan una exageración de los procesos normales, los **síntomas negativos** se conceptualizan como la ausencia o disminución de los procesos normales.

Los síntomas negativos pueden ser primarios o secundarios. Estos síntomas representan una característica fundamental de la esquizofrenia, también se les conoce como síntomas deficitarios [Carpenter et al., 1988; Kirkpatrick et al., 1989; Rummel et al., 2005].

Ejemplos de síntomas negativos incluyen: disminución en la expresividad, apatía, afecto aplanado y falta de energía. Independientemente de su distinción como primarios o secundarios, los síntomas negativos parecen agruparse en dos componentes: un grupo de disminución en la expresión de los síntomas y un grupo de abulia y apatía [Strauss et al., 2013; Blanchard and Cohen, 2006]. El reconocimiento de la existencia de estos dos grupos, puede facilitar la delimitación de la fisiopatología de este componente de la enfermedad y guiar al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Los síntomas negativos no existen sólo en la esquizofrenia o sólo en la enfermedad psiquiátrica. Se observa una gama completa de síntomas negativos en personas que han tenido lesiones cerebrales, y se observa una expresión leve de estos síntomas, en 5 a 10 por ciento de la población que no cumple con los criterios para una enfermedad psiquiátrica. Un síndrome negativo significativo, parece ser mucho más común en la esquizofrenia que en otros diagnósticos psiquiátricos, incluso en comparación con los trastornos del estado

de ánimo; y en las enfermedades psiquiátricas, el patrón de múltiples síntomas negativos duraderos no debidos a medicamentos o efectos sociales, aparece con mayor frecuencia en la esquizofrenia. En poblaciones de pacientes con patología crónica, aproximadamente la mitad de los pacientes tendrán al menos un síntoma negativo manifiesto. En ensayos clínicos antipsicóticos de efectividad de intervención (CATIE), el 40 por ciento de los pacientes tenían síntomas negativos significativos, y de ellos, solo la mitad tenía síntomas positivos significativos [Keefe et al., 2006]. Aunque los esquemas de diagnóstico están firmemente vinculados a los síntomas psicóticos y de desorganización, los síntomas negativos pueden distinguir mejor la esquizofrenia de otros síndromes psiquiátricos, y parece que los síntomas negativos se asocian de manera más confiable, con el resultado en la esquizofrenia.

En la última década, ha quedado claro que el número de sub síndromes dentro de la esquizofrenia, se define en parte por el número de signos y síntomas medidos, de modo que las calificaciones más exhaustivas de un mayor número de síntomas conducen a encontrar más sub síndromes [Emsley et al., 2003]. Las escalas o combinaciones de escalas, que incluyen ejemplos más diversos de psicopatología, conducen a la derivación confiable de las dimensiones psicótica, negativa, desorganización, depresión y ansiedad y agitación. Se han inscrito miles de pacientes, en estudios que utilizan la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) realizada en continentes y culturas, y ha habido una notable consistencia en el hallazgo de estos mismos cinco factores.

## 1.4. Categorías de los síntomas negativos

La conferencia de consenso MATRICS sobre síntomas negativos [Kirkpatrick et al., 2006], convocada bajo los auspicios de los Institutos Nacionales de Salud Mental (NIMH) en 2005, sugirió que hay cinco categorías generales de síntomas negativos: avolición, anhedonia, retraimiento social (asocialidad), embotamiento afectivo y alogia. El análisis posterior muestra que estos síntomas pueden subdividirse en dos grupos principales, un grupo con pérdida de impulso y placer, los síntomas de avolición, que también incluyen anhedonia y asocialidad; y los síntomas afectivos de embotamiento, incluida la alogia. Estos dos grupos son la base del DSM-5, incluida la avolición y el embotamiento afectivo como síntomas negativos representativos en el Criterio A. La primera de estas subdivisiones, el grupo de avolición, se evalúa con una entrevista, mientras que el embotamiento afectivo y la alogia son signos observados por el médico.

Los síntomas negativos más comunes son avolición y anhedonia. La avolición es la pérdida de voluntad o impulso (en neurología esto a veces se denomina abulia). En psiquiatría, la pérdida de voluntad o impulso a veces se considera una manifestación de anhedonia, pero, de hecho, se refieren a tipos separados de patología. La participación (Intervención en un suceso, en un acto o en una actividad) es similar a la apatía, y estas pueden considerarse estrechamente relacionadas, identificando un déficit en la capacidad de actuar y la apatía como una pérdida de interés por una idea o tarea. La definición de avolición en el glosario DSM-5 es “*Una incapacidad para iniciar y persistir en actividades dirigidas a objetivos*” y especifica los déficits posteriores en el trabajo, actividades intelectuales y autocuidado como resultado de la avolición [APA, 2013]. La participación en particular parece estar asociada con déficits en aseo e higiene, y perjudica seriamente el progreso educativo y vocacional. Aunque a menudo se pasa por alto, esta pérdida de voluntad puede ser gravemente incapacitante para los pacientes.

Todavía no está claro si los síntomas negativos individuales (avolición, asocialidad, anhedonia, embotamiento afectivo, alogia) se pueden reducir por completo a estos dos dominios. Por ejemplo, aunque tanto la avolición como la asocialidad cargan sobre la abulia / apatía, quedan diferencias conceptuales entre los dos síntomas.

Con respecto a las bases cognitivas y neurales, es concebible que haya mecanismos comunes, que contribuyan a todos los síntomas individuales en el dominio de la abulia / apatía, por ejemplo, la disfunción del sistema de recompensa. Sin embargo, también puede haber mecanismos que son específicos de un síntoma individual, por ejemplo, un deterioro de la cognición social solo será relevante para la asocialidad.

A continuación, se describen los 5 tipos de síntomas negativos, a manera de separar uno del otro, dejando aparte la categoría de los dominios ya descritos previamente, entre los que se destacan:

### **Avolición**

Se define como una característica falta de energía, motivación e interés en actividades como el trabajo, la escuela, la recreación y el autocuidado [Andreasen and Olsen, 1982]. Si bien la falta de motivación generalmente también afecta las actividades sociales, estas se califican por separado como asocialidad o disminución de la motivación en situaciones sociales.

## **Asocialidad**

Se define como la retirada del contacto social que se deriva de la indiferencia o falta de deseo de tener contacto social [Andreasen and Olsen, 1982]. La retirada social puede ser causada por muchos factores diferentes, las escalas de síntomas negativos recientes no definen asocialidad en términos puramente conductuales, sino que requieren una calificación de comportamiento y motivación para el contacto social.

Se considera que la asocialidad es una característica central de la esquizofrenia que contribuye a un funcionamiento psicosocial deficiente y resultados pobres en general.

## **Anhedonia**

Puede definirse como una capacidad disminuida para experimentar emociones agradables. Esta definición general no ha cambiado en las últimas décadas y desde hace tiempo se considera que la anhedonia es un síntoma central de la depresión y la esquizofrenia [Meehl et al., 1975].

Más recientemente, se ha hecho una distinción entre anhedonia consumatoria y anticipatoria. Esto es de gran relevancia potencial ya que la anhedonia anticipatoria parece ser particularmente afectada en individuos con riesgo de psicosis, con primer episodio de psicosis y con esquizofrenia.

## **Afecto embotado**

El embotamiento afectivo o aplanamiento afectivo se ha denominado “disminución de la expresión externa de la emoción”. Esto se manifiesta como un empobrecimiento característico de la expresión emocional, la reactividad y el sentimiento [Andreasen and Olsen, 1982]. La evaluación del afecto embotado tradicionalmente se basa en la evaluación “objetiva” por un observador más que en la experiencia subjetiva de un rango emocional disminuido.

Algunas investigaciones ha sugerido que el afecto plano es más común en hombres con esquizofrenia, y se asocia con un peor ajuste pre-mórbido y peores resultados. Aunque el

afecto plano se asocia con un funcionamiento social deficiente, también hay evidencia de que el afecto plano es independiente de las habilidades sociales.

### Alogia

Se entiende como una disminución en la expresión externa del habla. También se ha descrito como un término general para referirse al pensamiento y la cognición empobrecidos que a menudo se presentan en la esquizofrenia [Andreasen and Olsen, 1982], pero los conceptos actuales restringen el término al habla. Puede medirse evaluando tanto la cantidad como la elaboración espontánea del habla.

### Abulia y apatía

Existe evidencia de que el dominio de la abulia/apatía tiene una prevalencia más alta que el dominio de la expresividad en las primeras fases de la psicosis. Se ha demostrado que los síntomas de expresión disminuidos, en particular el aplanamiento afectivo, son más persistentes a lo largo del tiempo y pueden predecir la presencia de síntomas negativos persistentes en lugar de transitorios. Algunos han considerado los síntomas de la expresividad como los síntomas negativos centrales en la esquizofrenia.

## 1.5. Depresión en esquizofrenia

Los síntomas depresivos son características clínicas frecuentes en personas con esquizofrenia. La depresión se asocia con un curso menos favorable para el paciente, así como peores resultados comparados con pacientes con esquizofrenia sin depresión.

El término *depresión* se utiliza para describir varios fenómenos diferentes. Puede referirse a un afecto, un síntoma o un síndrome [Siris, 2000].

- Como efecto, *depresión* se refiere a un estado de ánimo transitorio, no patológico, de mal humor.

- Como síntoma, *depresión* se refiere a un estado de ánimo exagerado. Exagerado porque ocurre en ausencia de un estímulo suficiente, es más grave de lo apropiado o dura más de lo que se esperaba.
- Como síndrome, *depresión* se refiere a una condición clínica persistente que presenta bajo estado de ánimo o anhedonia junto con elementos tales como baja energía, autorreproche, disminución de la concentración, pesimismo, culpa, falta de confianza, trastornos del sueño o del apetito, agitación o retraso psicomotor, nociones de autolesión, muerte y suicidio [APA, 2013].

Como es el caso de las personas que no tienen esquizofrenia, los pacientes con esquizofrenia pueden tener “depresión.” en cualquiera de estos tres sentidos del término. Cuando nos referimos a la depresión en pacientes con esquizofrenia, en la práctica clínica o en la literatura psiquiátrica, generalmente nos referimos al síntoma o síndrome.

Un síndrome depresivo se distingue de los síntomas negativos en la esquizofrenia, por la presencia de características cognitivas de la depresión (culpa, vergüenza, baja autoestima, ideas de inutilidad, nociones de impotencia, pesimismo y pensamientos suicidas) y las manifestaciones afectivas prominentes de la depresión (como un estado de ánimo bajo intenso o lagrimeo).

En cuanto a los síntomas negativos, casi el 60% de los pacientes ambulatorios con esquizofrenia tienen al menos uno. Además, la sintomatología negativa, que está estrechamente relacionada con la depresión, es un factor que contribuye de manera importante al deterioro funcional y a la reducción de la calidad de vida [Helfer et al., 2016].

La prevalencia a lo largo de la vida de depresión en esquizofrenia varía ampliamente, desde el 6 hasta el 75 %, esta variación se explica por diferentes variaciones en los estudios, incluyendo diferentes definiciones de depresión, lugar del estudio (hospital o ambulatorio), y duración de las observaciones [Conus et al., 2010; Buckley et al., 2009; Hausmann and Fleischhacker, 2002]. En promedio, los estudios han encontrado una prevalencia de aproximadamente el 25 %, muy por arriba de la tasa de depresión en la población general.

Los factores de riesgo para depresión en esquizofrenia incluyen antecedentes hereditarios de un trastorno depresivo [Subotnik et al., 1997], elevados niveles de expectativas de éxito en la vida, actitudes de la familia hacia la enfermedad (emoción expresada), estigma, inteligencia y capacidad de introspección, historial de hospitalizaciones, alta reciente de hospitalización, pérdida o falta de apoyo psicosocial y baja autoestima.

Los síntomas depresivos se encuentran con mayor frecuencia durante un episodio psicótico agudo, mientras que la depresión postpsicótica, donde los síntomas depresivos comienzan después de un episodio psicótico agudo, se informó que ocurrieron en un promedio del 25 % de los pacientes esquizofrénicos tratados. El primer brote psicótico a menudo se asocia con una mayor prevalencia de aparición de depresión. Como un resultado desfavorable extremo, la depresión aumenta el riesgo de suicidio, la tasa en los pacientes con esquizofrenia es aproximadamente del 10 % [Mao and Zhang, 2015].

Algunos síntomas depresivos tales como retraimiento social, enlentecimiento motor, anhedonia, apragmatismo, descuido, hipomimia y déficit de atención son clínicamente difíciles de distinguir de los síntomas negativos. La distinción entre la dimensión negativa y la dimensión depresiva es por lo tanto necesaria dada la existencia de una superposición de síntomas para adaptar su cuidado. Varios estudios establecen la falta de correlación entre ciertos síntomas depresivos y los síntomas negativos que hacen posible la distinción entre los dos.

## 1.6. Tratamiento

Se ha desarrollado una nueva conceptualización de la esquizofrenia, para pacientes con un primer episodio de esquizofrenia, que fomenta la recuperación y previene la discapacidad. El tratamiento efectivo dirigido a esta etapa temprana de la enfermedad, tiene el mayor potencial para limitar la progresión de la enfermedad y minimizar la asociación entre la enfermedad y el fracaso para lograr el desarrollo social apropiado para la edad, la educación y el funcionamiento del trabajo. La interrupción de la trayectoria de desarrollo y la introducción de la autoestima y la disminución de la autoeficacia en esta etapa crítica de la vida, es particularmente difícil de superar.

Los elementos de este modelo de atención para el tratamiento de la psicosis temprana incluyen:

- Reducir la duración de los síntomas positivos y el tratamiento de los pacientes con el primer episodio de psicosis (la adherencia al régimen farmacológico es crítica).
- Mantener el tratamiento y prevenir la recaída psicótica luego de la interrupción.

- Integrar el manejo farmacológico con terapias psicosociales y enfoques orientados a la recuperación, que involucren a otros profesionales de la salud mental, en el contexto de un enfoque de manejo de la enfermedad.
- Ofrecer servicios sociales y vocacionales, tratamiento de abuso de sustancias, educación y apoyo familiar, y asistencia para enfrentar el trauma (incluido el generado por la psicosis), así como la prevención del suicidio y la planificación de la seguridad [Lieberman et al., 2013].

### 1.6.1. Tratamiento farmacológico

La farmacoterapia es la base de los tratamientos basados en la evidencia, para la esquizofrenia. Los antipsicóticos de primera generación, están asociados con una reducción del 25 al 70 por ciento en las tasas de recaída anual de síntomas positivos, en los ensayos de eficacia. Existen tasas comparables, pero no mejores para risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol. Ni los antipsicóticos de primera o segunda generación tratan de manera efectiva los síntomas negativos primarios o las deficiencias cognitivas; los antipsicóticos de segunda generación están asociados con ganancias cognitivas mínimas, que no están asociadas con mejoras funcionales. Los antipsicóticos mejoran el deterioro funcional, como consecuencia de la reducción de los síntomas positivos. Sin embargo, las principales causas del deterioro funcional son los síntomas negativos y el deterioro cognitivo [Kaplan, 2009].

Una gran cantidad de evidencia, respalda la efectividad de los antipsicóticos para la esquizofrenia. Muchos de estos estudios se llevaron a cabo en la década de 1960, cuando hubo escepticismo de que estos agentes fueran verdaderamente antipsicóticos en lugar de tranquilizantes más efectivos. Una evaluación de estos estudios, realizada por el Equipo de Investigación de Resultados de Pacientes con Esquizofrenia (PORT) de 1995 [Lehman et al., 1998] encontró que alrededor del 70 por ciento de los pacientes tratados con un antipsicótico, lograron una remisión relativa o una mejora sustancial. Por el contrario, solo alrededor del 25 por ciento de los pacientes tratados con placebo, tuvieron grados de respuesta similares. La mayoría de los estudios compararon uno o más antipsicóticos con un placebo o un agente como el fenobarbital que sirvió como control. Se descubrió que los antipsicóticos, son más efectivos que el placebo o los tranquilizantes. Los metaanálisis recientes de estudios aleatorizados controlados aleatorios de alta calidad, confirman que los antipsicóticos son significativamente superiores al placebo, para la sintomatología total y los síntomas positivos.

Los síntomas negativos y el deterioro cognitivo, están asociados con una cantidad sustancial de discapacidad social y profesional. Esta observación ha resultado en una reevaluación de los objetivos del tratamiento, poniendo un mayor énfasis en las estrategias de tratamiento, para disminuir la severidad de estos impedimentos. Los síntomas negativos y cognitivos pueden clasificarse como primarios, que están relacionados con la enfermedad; o síntomas negativos secundarios, que son factores no relacionados con la enfermedad. Los síntomas negativos secundarios, que pueden abordarse directamente incluyen: depresión, síntomas psicóticos de sospecha o paranoia, ansiedad social, efectos extrapiramidales, sedación, apnea del sueño, dolor crónico o privación ambiental. El manejo de los síntomas negativos secundarios comienza con el manejo de la condición que causó estos síntomas. Para la depresión, esto puede incluir la adición de un medicamento antidepresivo; para síntomas extrapiramidales, esto puede implicar la adición de un medicamento antiparkinsoniano, una reducción de la dosis o un cambio a un antipsicótico, generalmente uno de segunda generación.

Si se han descartado las causas de síntomas negativos secundarios mencionadas anteriormente, es probable que el paciente demuestre un tipo de síntoma negativo primario duradero. No hay pruebas sólidas de que ningún antipsicótico sea mejor, para reducir los síntomas negativos primarios que cualquier otro. Aunque algunos estudios sugirieron que los antipsicóticos de segunda generación, son más efectivos para reducir los síntomas negativos que los de primera generación, la ventaja puede ser sólo para reducir los síntomas negativos secundarios, que se deben a los síntomas extrapiramidales.

Los síntomas negativos primarios son muy resistentes al tratamiento [Kirkpatrick et al., 2006; Kirkpatrick et al., 2000; Buchanan et al., 2010] y están estrechamente relacionadas al resultado funcional [Strauss et al., 2010; Fenton and McGlashan, 1994]. La gravedad de los síntomas, es independiente de la distorsión de los síntomas positivos (alucinaciones y delirios) [Kirkpatrick et al., 2001]. Una persona puede tener simultáneamente, síntomas deficitarios y alucinaciones o delirios, o tener síntomas deficitarios en la ausencia de síntomas negativos.

Los síntomas negativos de la esquizofrenia, como la disminución de la expresión emocional y la falta de motivación, han resultado particularmente difíciles de tratar. La mayoría de las clases de medicamentos probados, no han mostrado efectos clínicamente significativos sobre los síntomas negativos [Fusar-Poli et al., 2015], pero la cariprazina ha mostrado efectos positivos, en un ensayo clínico aleatorizado [Németh et al., 2017]; este ensayo clínico de 2017 encontró que la cariprazina, un antipsicótico más nuevo, es eficaz para reducir los síntomas negativos en comparación con la risperidona. El ensayo asignó al azar a 461

pacientes con esquizofrenia estable y síntomas negativos predominantes para recibir cariprazina o risperidona. Después de 26 semanas, los pacientes asignados a cariprazina, mostraron una mayor reducción media de los síntomas negativos en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo, en comparación con los pacientes tratados con risperidona, con un tamaño de efecto pequeño a mediano. La cariprazina no tuvo un efecto diferencial sobre los síntomas positivos, la depresión o la EPS, pero mejoró el funcionamiento social en comparación con la risperidona.

Un metaanálisis de 2015, estudió la eficacia de muchas clases de medicamentos para los síntomas negativos en 12 318 pacientes con esquizofrenia, en 168 ensayos aleatorios [Fusar-Poli et al., 2015]. Se encontraron pequeñas reducciones estadísticamente significativas, en los síntomas negativos para los antipsicóticos de segunda generación, los antidepresivos, los agentes glutamatérgicos y las combinaciones de estos medicamentos, pero no para los antipsicóticos de primera generación y la estimulación cerebral. Ninguno de los efectos beneficiosos para ninguna de las estrategias de medicación, se consideró de una magnitud clínicamente significativa.

### 1.6.2. Tratamiento con antidepresivos

El uso de antidepresivos para tratar los síntomas negativos, implica el conocimiento de los sustratos neurobiológicos de los síntomas negativos y la depresión. La existencia de síntomas negativos, se explicaría porque receptores frontales hipodopaminérgicos y NMDA (N-metil-D-aspartato) estarían involucrados. La depresión se explica por la disfunción monoaminérgica y hormonal en la corteza prefrontal, la amígdala, el cuerpo estriado y el hipocampo.

La hipótesis de la acción de los antidepresivos sobre los síntomas negativos actualmente adoptados, es su acción de **estimulación psicomotora**: ciertos antidepresivos llamados psicotónicos o psicoestimulantes pueden estimular el tono psicomotor temprano, independientemente de la actividad antidepresiva. Esta actividad estimuladora parece estar relacionada con la actividad prodopaminérgica y / o anticolinérgica de las moléculas [Palomba et al., 2015].

Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de pacientes con esquizofrenia, tratados con antipsicóticos encontró que el tratamiento complementario con un antidepresivo, condujo a reducciones en los síntomas depresivos (diferencia de medias estandarizada: -0.25, CI del 95 %: -0.38 a -0.12) y en síntomas negativos (DME: -0,30; CI del 95 %: -0,44 a

-0,16) en comparación con placebo o ningún tratamiento [Helfer et al., 2016]. Se incluyeron un total de 82 ensayos con 3602 pacientes en el análisis. El número necesario para tratar (NNT) para mostrar beneficio fue cinco (NNT, IC del 95 %: 4-7). No se encontraron problemas particulares con los efectos secundarios emergentes, en los pacientes que recibieron antidepresivos en comparación con los controles. No hubo diferencia entre los dos grupos, en los síntomas psicóticos emergentes.

El tratamiento satisfactorio de los síntomas negativos, es una de las necesidades insatisfechas más importantes, en el tratamiento de los trastornos esquizofrénicos. La evidencia de tratamientos psicofarmacológicos actuales, es difícil de evaluar por problemas metodológicos y resultados inconsistentes. Como consecuencia, es difícil llegar a conclusiones definitivas basadas en la evidencia empírica, y cualquier conclusión de este tipo, debe considerarse con gran cautela [Möller, 2016].

Los estudios sobre el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en la esquizofrenia, se han centrado principalmente en los síntomas negativos y la depresión y, en menor medida, en la psicopatología general y los síntomas obsesivo-compulsivos. Por el contrario, se publicaron pocos datos sobre el impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, en el deterioro cognitivo de pacientes con esquizofrenia; además, con algunas excepciones, los pequeños tamaños de muestra de los estudios, evitan que surjan consideraciones precisas sobre la efectividad de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, en las diferentes dimensiones psicopatológicas de la esquizofrenia. Finalmente, los estudios utilizan diferentes escalas para la evaluación de los síntomas heterogéneos de la esquizofrenia (por ejemplo, la Escala de Calificación Psiquiátrica Breve BPRS y SANS para los síntomas negativos), y esto hace que la interpretación general de los resultados, sea aún más difícil [Buoli et al., 2016].

Aunque esta es una pequeña base sobre la cual juzgar los efectos del tratamiento, se sugiere que la adición de antidepresivos a los antipsicóticos, puede ser una estrategia efectiva [Rummel-Kluge et al., 2006]. Los antidepresivos se recetan con frecuencia en pacientes con esquizofrenia, especialmente para mejorar los síntomas depresivos o, con menos frecuencia, para mejorar los síntomas negativos. Estas dimensiones de los síntomas no siempre se pueden separar fácilmente [Aleman et al., 2017].

En un revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 23 ensayos de 22 publicaciones (N = 819) [Singh et al., 2010] evaluó algunos antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, mirtazapina, reboxetina, mianserina, trazodona y ritanserina; el análisis de subgrupos reveló respuestas significativas para fluoxetina, trazodona y ritanserina. Los estudios de fluoxetina mostraron un tamaño de efecto medio (SMD = 0.42) a

favor; sin embargo, tres de cada cuatro ensayos en este grupo, fueron negativos. Aunque el tamaño de la muestra de trazodona ( $n = 38$ , placebo = 34) fue comparativamente pequeño, el tamaño del efecto fue considerablemente grande ( $SMD = 70.70$ ). El tamaño del efecto general para ritanserina también fue grande ( $SMD = 70.83$ ) y ambos ensayos individuales mostraron resultados a favor, a diferencia de la trazodona. Un metaanálisis más reciente [Vidal et al., 2015] que se centra en el tratamiento complementario con mirtazapina; concluyó que la mirtazapina fue efectiva para mejorar los síntomas negativos.

Dado que los antidepresivos parecen tener propiedades activadoras, a menudo se usa la adición de estos medicamentos a los antipsicóticos para tratar los síntomas negativos. Guías de práctica clínica, como la Implementación Texas de algoritmos para medicación (TIMA) o la Asociación Psiquiátrica Nacional de Alemania, recomiendan añadir antidepresivos, a pacientes que respondieron parcialmente a la medicación antipsicótica y aún tienen problemas residuales depresivos o en el espectro de síntomas negativos [Rummel et al., 2005].

Los antidepresivos añadidos a los fármacos antipsicóticos parecen seguros y eficaces, por lo que podrán recomendarse en el tratamiento de los síntomas depresivos y negativos de la esquizofrenia. Como sugiere Helfer [Helfer et al., 2016], los antidepresivos complementarios ofrecen un equilibrio razonable entre los efectos deseables y los indeseables.

Con respecto a la fluoxetina, exactamente la mitad de los estudios doble ciego han encontrado cierta utilidad en la prescripción de este compuesto, para los síntomas negativos de la esquizofrenia, mientras que la otra mitad no mostraron la utilidad de este medicamento, en el tratamiento del trastorno. Con respecto a la sertralina, los resultados de los estudios coinciden en la falta de efectividad del compuesto, en los síntomas negativos de la esquizofrenia, con resultados bastante contradictorios con respecto a los síntomas depresivos. Se pueden hacer consideraciones similares para el citalopram que, sin embargo, podrá tener alguna utilidad para la prevención del suicidio en pacientes con esquizofrenia, aunque los estudios prospectivos a largo plazo, deben confirmar la evidencia preliminar. Pocos estudios investigaron el escitalopram para el tratamiento de la esquizofrenia: no hubo evidencia de eficacia para los síntomas negativos y depresivos, pero el compuesto podrá ser útil en el caso de los síntomas obsesivo-compulsivos. La mayoría de los estudios indican que la fluvoxamina puede mejorar los síntomas negativos de la esquizofrenia, pero el estudio más reciente con la muestra más grande de pacientes con esquizofrenia, no confirma los primeros resultados positivos. Además, uno de los estudios doble ciego informó una ventaja muy leve de la fluvoxamina sobre el placebo, en los síntomas negativos de la esquizofrenia. Finalmente, la fluvoxamina actualmente no tiene evidencia de

eficacia para los síntomas depresivos en la esquizofrenia. Tres estudios abiertos y un ensayo doble ciego para un total de 95 pacientes con esquizofrenia, muestran la efectividad de la paroxetina en los síntomas negativos de la esquizofrenia, pero se necesita más evidencia para definir la utilidad de esta molécula, en el tratamiento de estos pacientes. Por otro lado, los datos actuales no respaldan el uso de este compuesto, para mejorar los síntomas depresivos de los sujetos con esquizofrenia. Tomada en conjunto, la evidencia actual impide la recomendación generalizada sobre el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, para el tratamiento de síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia, ya que incluso los pocos resultados favorables (por ejemplo, fluvoxamina para síntomas obsesivos), provienen de estudios con un número limitado de pacientes [Buoli et al., 2016].

Los metaanálisis de algunas combinaciones de un fármaco antipsicótico con un segundo agente psicotrópico, dieron lugar a diferencias significativas que favorecían su uso sobre los controles, pero prácticamente todo el contenido del estudio meta analizado reveló un alto riesgo de sesgo. Por lo tanto, ninguna de las intervenciones estudiadas tenía evidencia empírica consistente, para su uso entre una población no seleccionada de pacientes con esquizofrenia; sin embargo, futuros ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad y metaanálisis a nivel de paciente, podrán proporcionar una claridad muy necesaria sobre moderadores y mediadores, así como subgrupos de pacientes que podrán beneficiarse de estrategias de combinaciones farmacológicas específicas [Correll et al., 2017].

Se han estudiado varias clases de antidepresivos como terapia coadyuvante para los antipsicóticos, en el tratamiento de los síntomas negativos; aunque estos resultados son alentadores [Singh et al., 2010; Galderisi et al., 2018], los efectos parecen ser moderados, y deben interpretarse a la luz de varias limitaciones metodológicas, incluida la dificultad inherente de diferenciar entre posibles depresiones intercurrentes y síntomas negativos, por lo tanto, se ignora si la mejora se refiere a síntomas negativos primarios o secundarios [Lodovighi et al., 2015].

---

---

## CAPÍTULO 2

---

# Material y métodos

### Contenido

---

<b>2.1. Tipo de estudio</b> . . . . .	<b>23</b>
<b>2.2. Planteamiento del problema</b> . . . . .	<b>24</b>
<b>2.3. Pregunta de investigación</b> . . . . .	<b>24</b>
<b>2.4. Justificación</b> . . . . .	<b>25</b>
<b>2.5. Objetivos</b> . . . . .	<b>26</b>
2.5.1. Objetivo general . . . . .	26
2.5.2. Objetivos específicos . . . . .	26
2.5.3. Población . . . . .	26
2.5.4. Criterios de inclusión y exclusión . . . . .	26
<b>2.6. Instrumentos</b> . . . . .	<b>27</b>
2.6.1. Escala Breve de Síntomas Negativos (BNSS) . . . . .	27
2.6.2. Propiedades psicométricas . . . . .	28
2.6.3. Corrección e interpretación . . . . .	28
<b>2.7. Procedimiento</b> . . . . .	<b>29</b>
<b>2.8. Análisis estadístico</b> . . . . .	<b>30</b>
<b>2.9. Consideraciones éticas</b> . . . . .	<b>30</b>

---

### 2.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, retroactivo y de prevalencia.

## 2.2. Planteamiento del problema

Esta tesis surge a partir de mi interés por los trastornos psicóticos, siendo la esquizofrenia la patología psiquiátrica por excelencia, de las primeras enfermedades que comenzaron a ser descritas en la psiquiatría moderna. Dentro de los síntomas descritos se describen dos grandes grupos: los síntomas positivos y los síntomas negativos; los primeros son bastante característicos con descripciones amplias y de bastante identificación dentro del gremio médico, ya que generan alteraciones en el área sensorio-perceptiva y de la conducta, que ponen en riesgo sus vidas y las de terceros así como la presencia de conductas violentas, por lo que es común que acudan a servicios de salud.

Por otro lado están los síntomas negativos, a pesar de ser descritos, no están asociados a los “síntomas clásicos” por lo que pasan desapercibidos, sin embargo, tienen importancia ya que se asocian a disfunción social, laboral y familiar; dejando de lado sus actividades diarias, hay asociación con desempleo y conflictos familiares, al no participar en las actividades propias de la casa y la familia, en nuestro país hay revisiones de estos síntomas y la disfunción que ocasionan; sin embargo, no hay lineamientos para su identificación y tratamiento, por lo que sería beneficioso comenzar a conocer la presencia de estos síntomas a nivel local, hablando específicamente de nuestro hospital psiquiátrico, comenzando por el reconocimiento de nosotros como residentes, así como las condiciones en las que se encuentran nuestros pacientes, la negatividad de sus síntomas y las intervenciones que se les brindan, siendo otro punto de interés la utilidad de los antidepresivos ISRS.

El conocimiento que se tiene en el país acerca de síntomas negativos y los tratamientos utilizados, son en la mayoría de estudios realizados en Estados Unidos o países europeos, por lo que es importante conocer las características de los pacientes en nuestro país.

## 2.3. Pregunta de investigación

¿Cuál es la caracterización clínica de los pacientes con esquizofrenia y síntomas negativos en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina?

## 2.4. Justificación

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico que involucra psicosis crónica o recurrente, comúnmente asociada con déficits en el funcionamiento social y laboral [APA, 2013]. Según la Organización Mundial de la Salud [Murray and Lopez, 1996], esta condición se encuentra dentro de las condiciones médicas más discapacitantes, así como dentro de las primeras diez causas a nivel mundial de carga global de enfermedad.

Los trastornos psiquiátricos, principalmente de los del espectro de la esquizofrenia, son un tema que influye en la calidad de vida y el funcionamiento de los pacientes, y dentro de este complejo síndrome, la presencia de los síntomas negativos primarios y los medicamentos utilizados para su tratamiento son el tema de interés en este estudio.

La descripción de síntomas positivos de la enfermedad es amplia, sin embargo, aunque igualmente son descritos los síntomas negativos primarios, estos son de difícil reconocimiento, dando mayor importancia en el tratamiento a los positivos, por lo que, al evidenciar la presencia de síntomas negativos, se apoyará al reconocimiento de los mismos en nuestra población.

Hay un gran número de investigaciones realizadas acerca del tema, tanto en países de Norte América como de países europeos. En Latinoamérica, específicamente en México, existen publicaciones acerca de la enfermedad, pero en pocas se escribe acerca de síntomas negativos y por lo mismo, no se cuenta con lineamientos para su tratamiento, por lo que nuestro estudio favorecería el reconocimiento de tales síntomas en el hospital.

Identificar la presencia de los síntomas negativos primarios y los medicamentos prescritos, en los pacientes tratados en el Hospital Psiquiátrico “Dr. Rafael Serrano”, nos permitirá determinar la presencia de los síntomas negativos en los pacientes con esquizofrenia, y los medicamentos utilizados y proporcionará el conocimiento que sentará la base para otros estudios, con mayor fuerza metodológica.

## 2.5. Objetivos

### 2.5.1. Objetivo general

Describir la caracterización clínica de los pacientes con esquizofrenia y síntomas negativos en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

### 2.5.2. Objetivos específicos

- Describir la presencia de síntomas negativos en los pacientes con esquizofrenia.
- Identificar los fármacos utilizados en el tratamiento de síntomas negativos en esquizofrenia.

### 2.5.3. Población

Pacientes adultos que acuden a consulta regular al Hospital Psiquiátrico "Dr. Rafael Serrano", en Puebla, que cuenten con diagnóstico de esquizofrenia y tratamiento con algún inhibidor selectivo de la recapturación de serotonina.

### 2.5.4. Criterios de inclusión y exclusión

#### Criterios de inclusión

- Adultos con diagnóstico de esquizofrenia acorde a criterios de DSM 5 en tratamiento con inhibidores de la recaptura de serotonina
- Con capacidad cognitiva conservada: comprensión lectora a nivel de primaria.
- Que acepten el consentimiento informado.

### Criterios de exclusión

- Nuevo episodio de psicosis con síntomas positivos durante el estudio.
- Presentar un trastorno afectivo comórbido previamente diagnosticado.
- Historial de consumo, o abstinencia a sustancias en los últimos 3 meses.

### Criterios de eliminación

- Que no se haya concluido la entrevista o el llenado de los instrumentos.
- Que acepte no estar tomando el tratamiento prescrito.

## 2.6. Instrumentos

### 2.6.1. Escala Breve de Síntomas Negativos (BNSS)

Desarrollada por Kirkpatrick y cols. basándose en las directrices del *NIMH-Consensus Statement on Negative Symptoms* para superar las limitaciones del resto de instrumentos de evaluación de la sintomatología negativa de la esquizofrenia (BPRS, SANS, PANSS escala negativa y NSA-16).

Se trata de un instrumento conciso apropiado para evaluar los síntomas negativos, tanto en la práctica clínica cotidiana como en el ámbito de los ensayos clínicos.

LA BNSS consiste en 13 ítems organizados en 6 escalas: anhedonia (3 ítems), malestar (1 ítem), evitación de la interacción social (2 ítems), abulia (2 ítems), embotamiento afectivo (3 ítems) y alogia (2 ítems).

Esta escala supone un avance sobre los instrumentos de evaluación del síndrome negativos previos ya que:

- Dentro de la anhedonia, la BNSS evalúa diferencialmente la anhedonia anticipatoria (mas relacionada con la esquizofrenia) y la experiencial (mas relacionada con la depresión).
- En la evaluación de la evitación social activa y de la abulia, la BNSS diferencia entre experiencias internas y comportamientos.

Cada ítem se puntúa según una escala Likert de 7 grados de intensidad que oscila entre 0 (normal) y 6 (extremadamente grave).

Se trata de una entrevista semi-estructurada con criterios operativos detallados tanto para la evaluación como para la puntuación de cada ítem. Se encuentra validada al español [Mané et al., 2014].

### 2.6.2. Propiedades psicométricas

La escala original ha mostrado adecuadas propiedades psicométricas en relación a la fiabilidad interevaluador, test-retest o consistencia interna. Así mismo, las comparaciones con síntomas positivos u otros síntomas negativos resultaron apropiados para la validez discriminante y concurrente respectivamente.

En cuanto a la validación al español, se encontraron propiedades psicométricas similares a la escala original: fiabilidad interevaluador (coeficiente de correlación intraclass=0.97), fiabilidad test-retest (coeficiente de correlación de Pearson=0.95), consistencia interna (alpha de Cronbach=0.98).

### 2.6.3. Corrección e interpretación

LA BNSS proporciona 2 tipos de puntuaciones:

- Puntuación total, suma de las puntuaciones en los 13 ítems que oscila entre 0 y 78.
- Puntuación en las 6 subescalas, que se obtienen sumando los puntos en los ítems de cada escala.

No existen puntos de corte propuestos a mayor puntuación mayor gravedad del síndrome negativo. Los autores recomiendan utilizar la puntuación total como medida de resultados principal y las puntuaciones en las 6 escalas como medidas secundarias.

## 2.7. Procedimiento

A todas las personas que acuden solicitando atención en el Hospital Psiquiátrico “Dr. Rafael Serranoz tienen síntomas de una enfermedad mental se les genera un expediente físico; por lo que se identificaron manualmente a los pacientes que en el expediente tuvieran el diagnóstico de “Esquizofrenia”, ya sea que acudieran citados a consulta, de manera espontánea o mediante llamada telefónica, esto durante el periodo de 01 de abril del 2020 al 31 de julio del mismo año.

Una vez captado el paciente, se les realizará una entrevista psiquiátrica donde se evaluará el diagnóstico de esquizofrenia de manera clínica mediante los criterios del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su quinta edición así como el tipo de tratamiento donde será importante identificar si es mediante antidepresivo inhibidor de la recaptura de serotonina, esto será llevado a cabo por el investigador. Durante la evaluación el paciente no tendrá síntomas positivos como alucinaciones, ideas delirantes que lo imposibiliten el poder aceptar participar en el estudio. Tras corroborar el diagnóstico de esquizofrenia, se evaluarán los criterios de inclusión y en caso de cumplir con ellos, se les dará una amplia explicación de la investigación.

Los pacientes que acepten participar en la investigación, se explicará la necesidad de firmar un consentimiento informado y que no habrá ningún tipo de beneficio directo para ellos al participar ni algún tipo de repercusión si se negaban a participar en el estudio. Una vez identificado y re evaluado el diagnóstico, así como el tipo de tratamiento, se hallan cumplido los criterios de inclusión y firmado el consentimiento informado se proseguirá a la aplicación de la Escala Breve de Síntomas Negativos, con el fin de identificar los síntomas existentes en el paciente. El proceso se repetirá con todos los participantes.

Durante la recolección de datos obtenidos tras la realización de escala, se irán vaciando datos en cuadros en programa de Excel, para su posterior análisis estadístico.

## 2.8. Análisis estadístico

Se concentraron los datos en una base de datos electrónica (hoja de cálculo), asignando un folio a los instrumentos y codificando las variables. Se analizaron los datos con el programa estadístico SPSS versión 20. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión de las características sociodemográficas. Se describieron en porcentajes el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

## 2.9. Consideraciones éticas

El protocolo fue evaluado por el comité de ética del Hospital Psiquiátrico “Dr. Rafael Serrano”.

Se respetó la autonomía de los participantes al ser un estudio de carácter voluntario, en el cual su participación no influyó de ninguna manera en su tratamiento médico, así como al contar con la libertad de abandonar el estudio en cualquier momento sin que existieran repercusiones.

No se divulgaron datos personales de ningún participante, tampoco se puso en riesgo la integridad física ni psicológica con esta intervención. Durante una la evaluación médica, se les explicó a los participantes sobre el estudio haciéndoles saber que se les pudiera entrevistar y realizar un cuestionario con la intención de realizar mediciones sobre sus síntomas, solicitando que contestaran lo más cercano a la realidad de manera honesta, no se evaluaron conocimientos técnicos ni de otra índole.

No se violentó la integridad ni privacidad de los sujetos involucrados en los estudios ya al ser codificados en una base de datos, no habrá forma de identificarlos.

Se preservó la autonomía de los participantes al invitarlos a participar, garantizando que no haya ninguna repercusión si rechazan la participación.

El principal es becario de la Secretaría de Salud de Puebla y estudiante de la BUAP, fuera de ello no existe financiamiento, ni patrocinadores u otros posibles conflictos de interés e incentivos para el investigador del estudio.

---

## CAPÍTULO 3

---

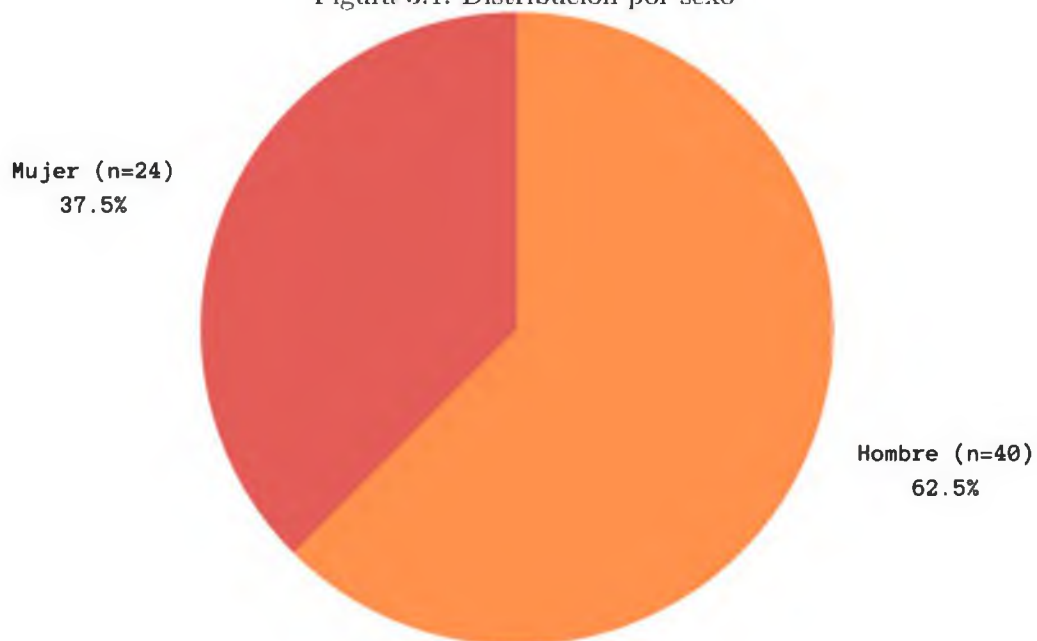
# Resultados

Se obtuvo información de 64 sujetos, de los cuales todos aceptaron participar en el estudio; se realizó la entrevista del DSM, cumpliendo los criterios diagnósticos para esquizofrenia los 64 sujetos, a los cuales se les aplicó la entrevista de los síntomas negativos.

### 3.1. Características demográficas

La media de edad fue de 42.6 años (mínimo 27, máximo 65 DE = 9.9, mediana 41.5 y moda 55), de la muestra 24 personas se identificaron como mujeres (figura 3.1).

Figura 3.1: Distribución por sexo



## 3.2. Características clínicas

El cuestionario BNSS mostró adecuadas propiedades de confiabilidad con un alpha de Cronbach de 0,964, en el análisis factorial se encontró que dos factores explicaron el 79% de la varianza de los 14 ítems. Los resultados mostraron una distribución no normal ( $p=,000$ ) con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

El promedio de puntuación del instrumento es de 42.75 (min=24, max=68, DE= 12.5).

Para los hombres el promedio de puntuación fue de 41.15 (DE=11.85, min 24, max 68, mediana 37.5 moda 35); para las mujeres el promedio fue de 45.41 (DE=13.36, min 24, max 66, mediana 45.5, moda 51). Se encontró que las mujeres mostraron más síntomas negativos comparados con los hombres con la prueba de ANOVA 4.2 puntos  $p=0.18$  (figura 3.2). No se encontró una correlación entre el puntaje y la edad mediante la prueba de Spearman ( $r=0.18$ ,  $p=0.13$ ).

El resultado por subfactores fue de:

- **Anhedonia:** Promedio 3.18 (Min=2.9, Max=3.4, DE=0.27).
- **Malestar:** Promedio 2.95 (Min=2, Max 4, DE=0.78).
- **Evitación de la interacción social:** Promedio 3.3 (Min=3.2, Max=3.3, DE=0.07).
- **Abulia:** Promedio 3.2 (Min=3.2, Max=3.2, DE=0.03).
- **Embotamiento afectivo:** Promedio 3.5 (Min=3.2, Max=3.6, DE=0.2).
- **Alogia:** Promedio 3.2 (Min=3.25, Max=3.29, DE=0.03).

## 3.3. Características farmacológicas

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina más utilizados fueron la fluoxetina y sertralina (tabla 3.1). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas comparando el uso de fluoxetina y citalopram, sertralina y citalopram, fluoxetina y escitalopram, así como con paroxetina y fluoxetina (tabla 3.2 y figura 3.3).

Figura 3.2: Diferencia de puntaje comparado por sexo

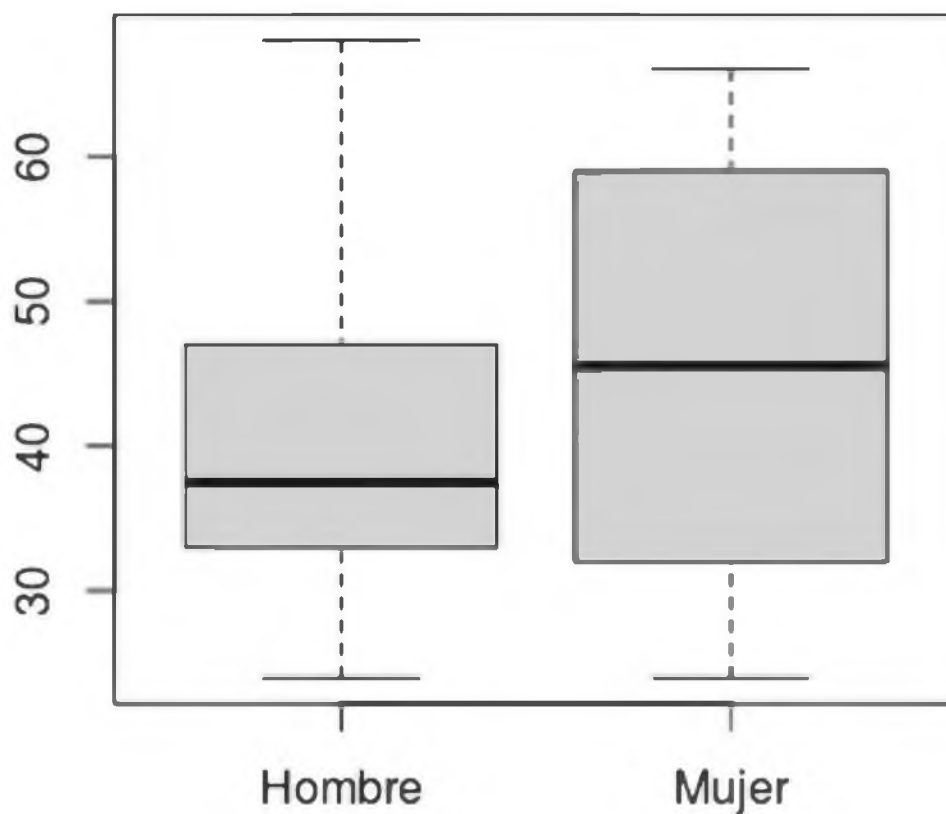


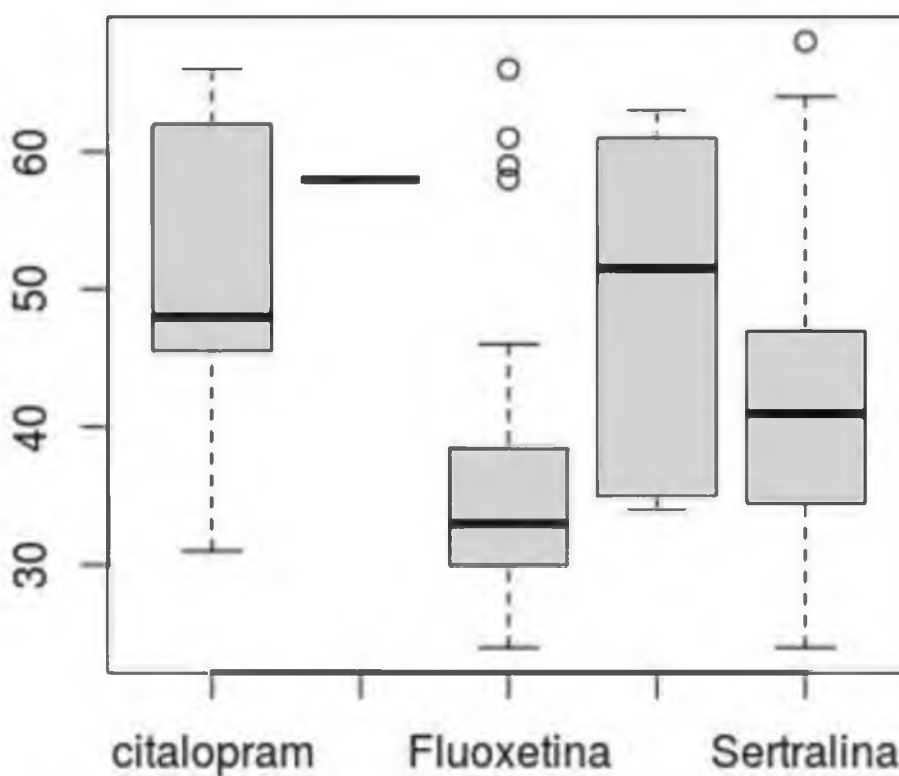
Tabla 3.1: Frecuencia de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

	Frecuencia	Porcentaje
Citalopram	11	17,2
Escitalopram	1	1,6
Fluoxetina	23	35,9
Paroxetina	6	9,4
Sertralina	23	35,9
Total	64	100,0

	Diferencia	p
Escitalopram-citalopram	6	0.98
Fluoxetina-citalopram	-13	0.01
Paroxetina-citalopram	-2	0.99
Sertralina-citalopram	-10	0.14
Fluoxetina-Escitalopram	-20	0.43
Paroxetina-Escitalopram	-9	0.95
Sertralina-Escitalopram	-17	0.62
Paroxetina-Fluoxetina	12	0.19
Sertralina-Fluoxetina	4	0.82
Sertralina-Paroxetina	-8	0.56

Tabla 3.2: Comparación entre el uso de diferentes inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Figura 3.3: Diferencia de puntaje comparado por ISRS



---

---

## CAPÍTULO 4

---

# Discusión

La esquizofrenia es posiblemente una de las enfermedades cerebrales más desconcertantes e incapacitantes, con manifestaciones psicóticas graves y persistentes acompañadas de disfunción cognitiva variable y deterioro psicosocial profundo. A menudo se describen tres dimensiones principales de los síntomas en la esquizofrenia: psicosis, desorganización y síntomas negativos. La dimensión de síntomas negativos incluye restricciones en el rango e intensidad de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), en la fluidez y productividad de los pensamientos y el habla (alogia), y en el inicio del comportamiento dirigido a objetivos (avolición).

El reconocimiento y la adopción del modelo de síntomas de cinco factores en la investigación de la esquizofrenia ha sido exhaustivo y riguroso en algunas áreas y decepcionantemente débil en otras. En las investigaciones sobre nuevas terapias, incluidas las terapias psicosociales, ha habido una aceptación generalizada del modelo, y las nuevas terapias a menudo están diseñadas para abordar los déficits en el tratamiento en un factor particular. La Conferencia de Consenso de NIMH MATRICS sobre síntomas negativos y el respaldo de los síntomas negativos como un objetivo terapéutico sirven como modelo para llevar a cabo este tipo de investigación.

No existen tratamientos efectivos para los déficits cognitivos o los síntomas negativos; los metanálisis no han mostrado ventajas significativas de los antipsicóticos de segunda generación sobre el haloperidol en la reducción de los síntomas negativos. Sin embargo, hasta que este problema sea decidido por estudios controlados adecuados, probablemente sea razonable que los médicos consideren cambiar a un antipsicótico de segunda generación para pacientes con síntomas negativos sustanciales en un intento de minimizar cualquiera que sea secundario a efectos extrapiramidales. Varios metanálisis han indicado que el aumento de antidepresivos de los antipsicóticos puede mejorar los síntomas negativos, pero aún no está claro si la mejora se refiere principalmente a síntomas negativos primarios o secundarios.

No se han publicado comparaciones directas entre diferentes antidepresivos en la esquizofrenia y no está claro si existen diferencias significativas entre los diversos agentes disponibles. Se ha informado que tanto los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como los antidepresivos tricíclicos (ATC) son efectivos en este papel, aunque se puede esperar que los ISRS estén asociados con menos efectos secundarios.

En nuestra población encontramos que el mayor porcentaje de pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia con síntomas negativos y tratados con antidepresivos fueron hombres lo que es comparable con la epidemiología reportada en la literatura pero cabe destacar que las mujeres de nuestra población tenían mayores puntuaciones de síntomas negativos lo que nos habla de mayor severidad en este sexo, las edades de los pacientes superaban los 30 años, no se encontraron diferencias significativas entre la edad y la presencia de síntomas negativos, lo que nos habla acerca de la evolución crónica de la enfermedad, siendo reportado el inicio de la enfermedad en la adolescencia y la adultez temprana.

El uso de antidepresivos es utilizado como terapia de potencialización en el tratamiento de la esquizofrenia, en aquellos pacientes que clínicamente se identificaron síntomas negativos, a pesar de no existir una guía que lo recomiende ampliamente, el conocimiento médico sobre este tipo de terapias es conocido e implementado, sin embargo, no es llevado a toda la población con este tipo de padecimientos mentales.

El uso de inhibidores de la recaptura de serotonina es la terapia de potencialización más frecuentemente utilizada para el tratamiento de síntomas negativos entre ellos, la fluoxetina es uno de los fármacos con más estudios realizados y de los más reportados, razón por la que se convierte en un fármaco de fácil utilización, en nuestro estudio se compararon los distintos ISRS utilizados encontrando superioridad con fluoxetina, donde los pacientes que se encontraban en tratamiento con este fármaco presentaban menores puntajes de síntomas negativos.

En relación a los síntomas negativos, todos los pacientes que se sometieron al estudio presentaban síntomas negativos, el instrumento arrojó una solución de dos factores, distinto a los seis propuestos originalmente, esto puede deberse al número de la muestra o a la homogeneidad de los sujetos (todos sujetos con enfermedad “establez con manejo ambulatorio”).

En comparación con lo que reporta [Rummel et al.,2005] encontramos que de los fármacos mas utilizados para el tratamiento de síntomas negativos son fluoxetina y paroxetina, la disminución en las subescalas en el tratamiento combinado versus placebo, algo que no

se pudo comparar lo que vuelve una limitación en nuestro estudio, siendo esta estrategia de potencialización de antidepresivos con antipsicóticos una estrategia efectiva.



---

---

## CAPÍTULO 5

---

# Conclusiones

Los síntomas negativos siguen siendo poco reconocidos y subestimados como causa de discapacidad en la esquizofrenia. Se podría afirmar que los síntomas negativos son los síntomas clínicos más importantes en la esquizofrenia porque la gravedad de los síntomas negativos predice una discapacidad a corto y largo plazo mejor que la gravedad de los síntomas psicóticos o de desorganización. Los síntomas negativos también pueden ser el predictor más significativo de la función social. Los síntomas negativos son más estables en el tiempo que los síntomas positivos y de desorganización. Los síntomas negativos representan una pérdida o disminución de las funciones normales y contrastan con los síntomas positivos donde hay percepciones y cogniciones y comportamientos agregados a las funciones mentales normales.

La medición de los síntomas negativos en la población con esquizofrenia puede orientar sobre el impacto que tiene la enfermedad en el funcionamiento biopsicosocial, conviene reconocer estos síntomas para disminuir la discapacidad.

El conocimiento sobre la existencia de los síntomas negativos y los tratamientos actuales permitirán el mayor uso de psicofármacos y terapias de potencialización para mejorar la integración social, la volición, la comunicación y esto a su vez mejorar en la funcionalidad de los pacientes.

Sería recomendable generar estudios más grandes y prospectivos en nuestra comunidad para proponer estrategias de tratamiento que involucren otros aspectos además de los farmacológicos.



---

## Bibliografía

- [Aleman et al., 2017] Aleman, A., Lincoln, T. M., Bruggeman, R., Melle, I., Arends, J., Arango, C., and Knegtering, H. (2017). Treatment of negative symptoms: where do we stand, and where do we go? *Schizophrenia research*, 186:55–62.
- [Andreasen and Olsen, 1982] Andreasen, N. C. and Olsen, S. (1982). Negative v positive schizophrenia: Definition and validation. *Archives of general psychiatry*, 39(7):789–794.
- [APA, 2013] APA (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Am Psychiatric Assoc.*
- [Asociación Psiquiátrica Mexicana, 2014] Asociación Psiquiátrica Mexicana, A. (2014). Guía basada en la evidencia de la asociación psiquiátrica de américa latina y de la asociación psiquiátrica mexicana para el tratamiento del paciente con esquizofrenia. *Salud Mental*, 37(Supl 1):1.
- [Blanchard and Cohen, 2006] Blanchard, J. J. and Cohen, A. S. (2006). The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophrenia bulletin*, 32(2):238–245.
- [Brown and Derkits, 2010] Brown, A. S. and Derkits, E. J. (2010). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*, 167(3):261–280.
- [Buchanan et al., 2010] Buchanan, R. W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D. L., Noel, J. M., Boggs, D. L., Fischer, B. A., Himelhoch, S., Fang, B., Peterson, E., Aquino, P. R., et al. (2010). The 2009 schizophrenia port psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia bulletin*, 36(1):71–93.
- [Buckley et al., 2009] Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., and Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 35(2):383–402.
- [Buoli et al., 2016] Buoli, M., Serati, M., Ciappolino, V., and Altamura, A. C. (2016). May selective serotonin reuptake inhibitors (ssris) provide some benefit for the treatment of schizophrenia? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17(10):1375–1385.
- [Cannon et al., 1998] Cannon, T. D., Kaprio, J., Lönnqvist, J., Huttunen, M., and Koskenvuo, M. (1998). The genetic epidemiology of schizophrenia in a finnish twin cohort: a population-based modeling study. *Archives of general psychiatry*, 55(1):67–74.

- [Cardno et al., 1999] Cardno, A. G., Marshall, E. J., Coid, B., Macdonald, A. M., Ribchester, T. R., Davies, N. J., Venturi, P., Jones, L. A., Lewis, S. W., Sham, P. C., et al. (1999). Heritability estimates for psychotic disorders: the maudsley twin psychosis series. *Archives of general psychiatry*, 56(2):162–168.
- [Carpenter et al., 1988] Carpenter, W. T., Heinrichs, D. W., and Wagman, A. M. (1988). Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *The American journal of psychiatry*.
- [Clarke et al., 2006] Clarke, M. C., Harley, M., and Cannon, M. (2006). The role of obstetric events in schizophrenia.
- [Conus et al., 2010] Conus, P., Abdel-Baki, A., Harrigan, S., Lambert, M., McGorry, P. D., and Berk, M. (2010). Pre-morbid and outcome correlates of first episode mania with psychosis: is a distinction between schizoaffective and bipolar i disorder valid in the early phase of psychotic disorders? *Journal of affective disorders*, 126(1-2):88–95.
- [Correll et al., 2017] Correll, C. U., Rubio, J. M., Inczedy-Farkas, G., Birnbaum, M. L., Kane, J. M., and Leucht, S. (2017). Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA psychiatry*, 74(7):675–684.
- [Crow, 1980] Crow, T. (1980). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *The British Journal of Psychiatry*, 137(4):383–386.
- [Emsley et al., 2003] Emsley, R., Rabinowitz, J., Torremans, M., Group, R.-I.-. E. P. G. W., et al. (2003). The factor structure for the positive and negative syndrome scale (panss) in recent-onset psychosis. *Schizophrenia research*, 61(1):47–57.
- [Fenton and McGlashan, 1994] Fenton, W. S. and McGlashan, T. H. (1994). Antecedent, symptoms progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*.
- [Fusar-Poli et al., 2015] Fusar-Poli, P., Papanastasiou, E., Stahl, D., Rocchetti, M., Carpenter, W., Shergill, S., and McGuire, P. (2015). Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophrenia bulletin*, 41(4):892–899.
- [Galderisi et al., 2018] Galderisi, S., Mucci, A., Buchanan, R. W., and Arango, C. (2018). Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *The Lancet Psychiatry*, 5(8):664–677.

- [Hausmann and Fleischhacker, 2002] Hausmann, A. and Fleischhacker, W. (2002). Differential diagnosis of depressed mood in patients with schizophrenia: a diagnostic algorithm based on a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106(2):83–96.
- [Helfer et al., 2016] Helfer, B., Samara, M. T., Huhn, M., Klupp, E., Leucht, C., Zhu, Y., Engel, R. R., and Leucht, S. (2016). Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 173(9):876–886.
- [Kaplan, 2009] Kaplan, B. W. (2009). Sadock’s comprehensive textbook of psychiatry. 2. vol. 52.
- [Keefe et al., 2006] Keefe, R. S., Bilder, R. M., Harvey, P. D., Davis, S. M., Palmer, B. W., Gold, J. M., Meltzer, H. Y., Green, M. F., Miller, D. D., Canive, J. M., et al. (2006). Baseline neurocognitive deficits in the catie schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology*, 31(9):2033–2046.
- [Kirkpatrick, 2009] Kirkpatrick, B. (2009). The concept of schizophrenia. *Revista de psiquiatria y salud mental (English Edition)*, 3(2):105–107.
- [Kirkpatrick et al., 1989] Kirkpatrick, B., Buchanan, R. W., McKenny, P. D., Alphas, L. D., and Carpenter Jr, W. T. (1989). The schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry research*, 30(2):119–123.
- [Kirkpatrick et al., 2001] Kirkpatrick, B., Buchanan, R. W., Ross, D. E., and Carpenter, W. T. (2001). A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 58(2):165–171.
- [Kirkpatrick et al., 2006] Kirkpatrick, B., Fenton, W. S., Carpenter, W. T., and Marder, S. R. (2006). The nimh-matrices consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia bulletin*, 32(2):214–219.
- [Kirkpatrick et al., 2000] Kirkpatrick, B., Kopelowicz, A., Buchanan, R. W., and Carpenter, W. T. (2000). Assessing the efficacy of treatments for the deficit syndrome of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 22(3):303–310.
- [Kringlen, 2000] Kringlen, E. (2000). Twin studies in schizophrenia with special emphasis on concordance figures. *American Journal of Medical Genetics*, 97(1):4–11.
- [Lehman et al., 1998] Lehman, A. F., Steinwachs, D. M., and of the PORT Project, C.-I. (1998). Translating research into practice: the schizophrenia patient outcomes research team (port) treatment recommendations. *Schizophrenia bulletin*, 24(1):1–10.

- [Lieberman et al., 2013] Lieberman, J. A., Dixon, L. B., and Goldman, H. H. (2013). Early detection and intervention in schizophrenia: a new therapeutic model. *Jama*, 310(7):689–690.
- [Lodovighi et al., 2015] Lodovighi, M.-A., Palomba, A., Belzeaux, R., Adida, M., and Azorin, J.-M. (2015). Symptômes négatifs de la schizophrénie: nouvelles approches pharmacologiques. *L'Éncéphale*, 41(6):6S41–6S49.
- [Mané et al., 2014] Mané, A., García-Rizo, C., Garcia-Portilla, M., Bergé, D., Sugranyes, G., Garcia-Alvarez, L., Bernardo, M., Bobes, J., and Fernandez-Egea, E. (2014). Spanish adaptation and validation of the brief negative symptoms scale. *Comprehensive psychiatry*, 55(7):1726–1729.
- [Mao and Zhang, 2015] Mao, Y.-M. and Zhang, M.-D. (2015). Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: benefit or risk. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11:701.
- [Meehl et al., 1975] Meehl, P. E. et al. (1975). Hedonic capacity: Some conjectures. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 39(4):295–307.
- [Miller et al., 2011] Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., and Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biological psychiatry*, 70(7):663–671.
- [Möller, 2016] Möller, H.-J. (2016). The relevance of negative symptoms in schizophrenia and how to treat them with psychopharmaceuticals. *Psychiatr Danub*, 28(4):435–440.
- [Monji et al., 2009] Monji, A., Kato, T., and Kanba, S. (2009). Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 63(3):257–265.
- [Mucci et al., 2017] Mucci, A., Merlotti, E., Üçok, A., Aleman, A., and Galderisi, S. (2017). Primary and persistent negative symptoms: concepts, assessments and neurobiological bases. *Schizophrenia research*, 186:19–28.
- [Mueser, 2004] Mueser, K. (2004). Megurk sr. *Schizo Phrenia U*, 1:2063–2072.
- [Murray and Lopez, 1996] Murray, C. J. and Lopez, A. D. (1996). *Global health statistics*. Harvard University Press.
- [Németh et al., 2017] Németh, G., Laszlovszky, I., Czobor, P., Szalai, E., Szatmári, B., Harsányi, J., Barabácssy, Á., Debelle, M., Durgam, S., Bitter, I., et al. (2017). Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in

- patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*, 389(10074):1103–1113.
- [Palomba et al., 2015] Palomba, A., Lodovighi, M.-A., Belzeaux, R., Adida, M., and Azorin, J.-M. (2015). Utilisation des antidépresseurs dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie. *L'Encéphale*, 41(6):6S36–6S40.
- [Pérez-Neri, 2015] Pérez-Neri, I. (2015). Esquizofrenia, en pocas palabras. *Arch Neurocién (Mex)*, 20(3):213–216.
- [Rummel et al., 2005] Rummel, C., Kissling, W., and Leucht, S. (2005). Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: a systematic review of randomized trials. *Schizophrenia research*, 80(1):85–97.
- [Rummel-Kluge et al., 2006] Rummel-Kluge, C., Kissling, W., and Leucht, S. (2006). Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- [Singh et al., 2010] Singh, S. P., Singh, V., Kar, N., and Chan, K. (2010). Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 197(3):174–179.
- [Siris, 2000] Siris, S. G. (2000). Depression in schizophrenia: perspective in the era of “atypical” antipsychotic agents. *American Journal of Psychiatry*, 157(9):1379–1389.
- [Strauss et al., 2010] Strauss, G. P., Harrow, M., Grossman, L. S., and Rosen, C. (2010). Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia: A 20-year multi-follow-up longitudinal study. *Schizophrenia bulletin*, 36(4):788–799.
- [Strauss et al., 2013] Strauss, G. P., Horan, W. P., Kirkpatrick, B., Fischer, B. A., Keller, W. R., Miski, P., Buchanan, R. W., Green, M. F., and Carpenter Jr, W. T. (2013). Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition–apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *Journal of psychiatric research*, 47(6):783–790.
- [Subotnik et al., 1997] Subotnik, K. L., Nuechterlein, K. H., Asarnow, R. F., Fogelson, D. L., Goldstein, M. J., and Talovic, S. A. (1997). Depressive symptoms in the early course of schizophrenia: relationship to familial psychiatric illness. *American Journal of Psychiatry*, 154(11):1551–1556.
- [Vidal et al., 2015] Vidal, C., Reese, C., Fischer, B. A., Chiapelli, J., and Himelhoch, S. (2015). Meta-analysis of efficacy of mirtazapine as an adjunctive treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Clinical schizophrenia & related psychoses*, 9(2):88–95.

- 
- [Walshe et al., 2011] Walshe, M., McDonald, C., Boydell, J., Zhao, J. H., Kravariti, E., Touloupoulou, T., Fearon, P., Bramon, E., Murray, R. M., and Allin, M. (2011). Long-term maternal recall of obstetric complications in schizophrenia research. *Psychiatry research*, 187(3):335–340.
- [WHO, 2019] WHO (2019). Icd-11 international classification of diseases for mortality and morbidity statistics. eleventh revision. reference guide. geneva: Who, 2019.