



Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



EDITORIAL

¿Qué hemos aprendido de la investigación en primeros episodios psicóticos?



What have we learned from research into first-episode psychosis?

Miguel Bernardo* y Miquel Bioque

Unidad Esquizofrenia Clínica, Instituto Clínic de Neurociencias, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, Barcelona, España, IDIBAPS, CIBERSAM

Se ha iniciado una nueva etapa en la conceptualización de la esquizofrenia, que se define por un mayor optimismo ante un futuro para los que sufren esta enfermedad, no tan deteriorante y fatalista como el que se ha postulado hasta muy recientemente.

Hoy la psiquiatría se encuentra en una encrucijada. La investigación ha realizado grandes avances y ha llegado la hora de consolidar un cambio cualitativo importante de la visión de los trastornos psiquiátricos en general y de la esquizofrenia en particular, y propuestas como la controvertida nueva edición del DSM5¹ o posicionamientos como el de Jeffrey Lieberman, presidente de la Asociación Americana de Psiquiatría, así lo reclaman²⁻⁵.

El vertiginosa acumulación de nuevos hechos y evidencias que progresivamente se están incorporando a la práctica clínica ha derivado en una corriente renovadora. A esta nueva etapa la denominamos coloquialmente como la del «re» en la esquizofrenia, al haberse promovido nuevas iniciativas de *reformulación*, *reconceptualización*, *replanteamiento* e incluso de nuevas propuestas de nombres alternativos o *renombramiento* del trastorno en los últimos años⁶⁻⁹, que se suman a propuestas ya «clásicas» como la de Colodrón¹⁰.

Este nuevo paradigma¹¹ pretende abordar las principales controversias que han de superarse en la investigación

en esquizofrenia: especialmente la heterogeneidad clínica y la variabilidad de diseños en la investigación, que impiden obtener una visión global que aúne la ingente cantidad de evidencia que equipos de investigación de todo el mundo están generando, sin parar de crecer año tras año¹², pero que a menudo adolecen de esta visión integradora¹³.

Tal y como sostienen Kapur, Philips e Insel (este último actualmente director del Instituto Nacional de Salud Mental norteamericano), este sesgo o mala selección de las muestras de estudio es uno de los principales motivos por los que la psiquiatría biológica está tardando tanto en encontrar test clínicos válidos y aplicables¹⁴. El foco debería centrarse en la identificación de subtipos homogéneos, mediante estudios longitudinales que utilicen evaluaciones estandarizadas y que permitan ser compartidas y comparadas entre diferentes ensayos^{14,15}.

La realización de estudios longitudinales en las primeras etapas de la esquizofrenia, el primer episodio psicótico (PEP), identificado como tal, es especialmente importante, ya que evita el efecto de variables de confusión tales como la influencia del tratamiento antipsicótico o la cronicidad, factores bien conocidos como provocadores de cambios estructurales a largo plazo y que pueden explicar parte de la inconsistencia de los hallazgos obtenidos hasta el momento¹⁶.

Los PEP son, por lo tanto, un excelente grupo para estudiar los factores de riesgo ligados al desarrollo de los trastornos relacionados con la esquizofrenia^{12,17}. El estudio de esta población, más homogénea, aumenta la validez de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bernardo@clinic.ub.es (M. Bernardo).

los hallazgos y posibilita la obtención de biomarcadores adecuados para el diagnóstico precoz, la monitorización de la respuesta a una intervención terapéutica o de evolución de la enfermedad.

En nuestro pasado reciente, la investigación de esta población ha permitido a nuestro grupo, junto a otros, caracterizar una serie de biomarcadores como son la presencia de una tolerancia anormal a la glucosa y diabetes¹⁸⁻²⁰, de síndrome metabólico²¹ y de un acortamiento del telómero e incremento de la presión del pulso²², que indicarían la presencia de una aceleración en los procesos de envejecimiento²³, explicando (al menos en parte) la disminución de la esperanza de vida que sufren estos pacientes con aumento de la mortalidad cardiovascular²⁴.

Grupos europeos y americanos, mediante grandes estudios longitudinales de poblaciones con un PEP, también han podido determinar hallazgos relevantes, como la presencia de cambios progresivos en neuroimagen²⁵, el establecimiento de los predictores de recuperación en seguimientos de hasta 10 años²⁶ y las ventajas de un tratamiento antipsicótico adecuado²⁷ y temprano²⁸.

Durante el pasado año se han ido presentando los primeros resultados del Proyecto PEPs¹². Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, longitudinal, naturalístico y de seguimiento, diseñado para evaluar variables clínicas, neuropsicológicas, bioquímicas, genéticas y de neuroimagen en una muestra que ha incluido a 335 pacientes con un PEP en España emparejados por edad, género y nivel socioeconómico con 253 controles sanos. Este proyecto está financiado por el sistema sanitario público español a través del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) y en él han participado 16 centros españoles, 14 de los cuales son integrantes del Centro de Investigaciones Biomédicas en Red en Salud Mental (CIBERSAM) (www.cibersam.es).

En el Proyecto PEPs ya se ha descrito una pérdida del equilibrio pro/antiinflamatorio²⁹, así como una alteración en la regulación del sistema endocannabinoide periférico³⁰.

La experiencia acumulada durante todos estos años en la investigación con PEP, acompañada de la obtención de resultados y biomarcadores prometedores, nos permiten compartir una perspectiva esperanzadora. En los próximos años, probablemente apasionantes en esta área, la investigación verá cómo sus frutos repercuten en cambios relevantes en la conceptualización, diagnóstico, abordaje y pronóstico de una enfermedad tan compleja y desafiante como la esquizofrenia.

Bibliografía

- Bernardo Arroyo M, Bioque Alcázar M. *DSM-5 ¿quo vadis?* Madrid: Ediveramerica; 2013.
- Lieberman JA. Response to the presidential address. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1106-7.
- Kupfer DJ, Kuhl EA, Regier DA. DSM-5-the future arrived. *JAMA*. 2013;309:1691-2.
- Frances AJ, Nardo JM. ICD-11 should not repeat the mistakes made by DSM-5. *Br J Psychiatry*. 2013;203:1-2.
- De Leon J. Is it time to awaken sleeping beauty? European psychiatry has been sleeping since 1980. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2014.
- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010;468:187-93.
- Strauss J. Reconceptualizing schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013.
- Molina V, Blanco JA. A proposal for reframing schizophrenia research. *J Nerv Ment*. 2013;201:744-52.
- Keshavan MS, Tandon R, Nasrallah HA. Renaming schizophrenia: Keeping up with the facts. *Schizophr Res*. 2013;148:1-2.
- Colodrón A. La condición esquizofrénica. Madrid: Triacastela; 2002.
- Carpenter WT. It is time for a new paradigm for the study of psychoses. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2010;3:1-3.
- Bernardo M, Bioque M, Parellada M, Saiz Ruiz J, Cuesta MJ, Llerena A, et al. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6:4-16.
- Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R. Schizophrenia, «just the facts» 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: From the elephant to the mouse. *Schizophr Res*. 2011;127:3-13.
- Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*. 2012;17:1174-9.
- García-Portilla MP, Bobes J. The new challenge in identifying the negative syndrome of schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6:141-3.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: An open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008;371:1085-97.
- Mas S, Llerena A, Saiz J, Bernardo M, Lafuente A. Strengths and weaknesses of pharmacogenetic studies of antipsychotic drugs: The potential value of the PEPs study. *Pharmacogenomics*. 2012;13:1773-82.
- Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A, et al. Metabolic profile of antipsychotic-naive individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009;194:434-8.
- Fernandez-Egea E, García-Rizo BA, Bernardo C, Kirkpatrick MB. Stem cell signaling in newly diagnosed, antipsychotic-naive subjects with nonaffective psychosis. *Molecular Psychiatry*. 2009;0:1-2.
- Kirkpatrick B, Fernandez-Egea E, García-Rizo C, Bernardo M. Differences in glucose tolerance between deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009;107:122-7.
- De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: A review. *World Psychiatry*. 2009;8:15-22.
- Fernandez-Egea E, Bernardo M, Heaphy CM, Griffith JK, Parellada E, Esmatjes E, et al. Telomere length and pulse pressure in newly diagnosed, antipsychotic-naive patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Bull*. 2009;35:437-42.
- Kirkpatrick B, Messias E, Harvey PD, Fernandez-Egea E, Bowie CR. Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophr Bull*. 2008;34:1024-32.
- Davidson M. Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl 9:5-11.
- Arango C, Rapado-Castro M, Reig S, Castro-Fornieles J, Gonzalez-Pinto A, Otero S, et al. Progressive brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:16-26.
- Austin SF, Mors O, Secher RG, Hjorthoj CR, Albert N, Bertelsen M, et al. Predictors of recovery in first episode psychosis: The OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophr Res*. 2013;150:163-8.
- Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS, et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*. 2009;166:675-82.
- Hegelstad WT, Larsen TK, Auestad B, Evensen J, Haahr U, Joa I, et al. Long-term follow-up of the TIPS early detection in

- psychosis study: Effects on 10-year outcome. *Am J Psychiatry*. 2012;169:374–80.
29. Garcia-Bueno B, Bioque M, Mac-Dowell KS, Barcones MF, Martinez-Cengotitabengoa M, Pina-Camacho L, et al. Pro-/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: Toward an integrative inflammatory hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014;40:376–87.
30. Bioque M, Garcia-Bueno B, Macdowell KS, Meseguer A, Saiz PA, Parellada M, et al. Peripheral endocannabinoid system dysregulation in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:2568–77.