

Un enfoque empírico de la recuperación de la esquizofrenia: definir la recuperación e identificar los factores que pueden facilitarla

R. P. Liberman y A. Kopelwicz

Departamento de Psiquiatría y Ciencias de la Conducta. Universidad de California. Los Ángeles.
Centro de Salud Mental de San Fernando.

Objetivo. A menudo los clínicos, al igual que los investigadores, tienen un concepto de la esquizofrenia como una enfermedad crónica con síntomas persistentes, recurrentes y debilitantes y sin esperanza de una remisión sostenida ni de una recuperación del funcionamiento. En contra de esta perspectiva, estudios retrospectivos y prospectivos tanto con pacientes crónicos como con pacientes de comienzo reciente sugieren que la esquizofrenia tiene una evolución heterogénea que puede verse favorecida por un tratamiento global y continuo, así como por factores personales tales como el apoyo familiar y un buen funcionamiento cognitivo. Los factores que influyen en la recuperación son en su mayoría susceptibles al cambio mediante el tratamiento, que a menudo puede llevar a una remisión sostenida de los síntomas y a niveles normales o casi normales de funcionamiento.

Métodos. Para facilitar la investigación en este campo, se plantea una definición operativa de la recuperación de la esquizofrenia que incluye la remisión de los síntomas, participación plena o a tiempo parcial en un empleo o en la escuela, una vida independiente sin la supervisión de familiares o de cuidadores sustitutos, no depender totalmente de la ayuda económica del seguro de discapacidad y tener amigos con los que compartir actividades de manera regular. Para cumplir la definición de recuperación de esta enfermedad prolongada que se llama esquizofrenia, hay que cumplir cada uno de los criterios anteriormente descritos durante un período de tiempo no inferior a los dos años consecutivos. Se sometieron estos criterios a los *focus groups* (grupos focalizados) formados por clientes, familiares, clínicos e investigadores para su validación. Utilizando esta definición operativa, se llevó a cabo un estudio piloto para identificar las autoatribuciones, características clínicas y correlatos neurocognitivos de 23 individuos que se han recuperado de la esquizofrenia.

Resultados. Los grupos focalizados refrendaron la mayoría de los criterios como relevantes para el constructo de recuperación, aunque hubo diferencias entre los investigadores y los otros grupos. El estudio piloto generó hipótesis para estudios futuros, que sugieren que la calidad del tratamiento sostenido, una neurocognición casi normal y la ausencia del síndrome deficitario fueron factores clave asociados a la recuperación.

Conclusiones. Con definiciones operativas y variables identificadas como posibles “facilitantes” de la recuperación, se puede avanzar con la generación de hipótesis e investigación de comprobación con el objetivo de identificar los factores que son maleables y que pueden convertirse en dianas para la intervención terapéutica. Siguen existiendo muchos tratamientos bioconductuales basados en la evidencia, así como sistemas de servicio de salud mental para su aplicación que podrían servir de base para un progreso rápido en la promoción de la recuperación. Sin embargo, habría que superar los obstáculos con respecto a la diseminación, reinversión y utilización de terapias empíricamente validadas, a la vez que se dé comienzo a la investigación rigurosa y controlada de los determinantes de la recuperación.

Palabras clave:

Grupos focales, rehabilitación, esquizofrenia.

An empirical approach to schizophrenia recovery: define recovery and identify the factors through which it can be facilitated

Objective. Schizophrenia is often conceptualized by clinicians and researchers alike as a chronic illness with persisting, relapsing or deteriorating symptoms and no hope for sustained remission and recovery of functioning. Countering this perspective, retrospective and prospective studies with both chronic and recent onset patients suggest that schizophrenia has a heterogeneous course which can be favorably influenced by comprehensive and continuous treatment as well as personal factors such as family support and good

Correspondencia: R. P. Liberman, M.D.
UCLA Psych REHAB Program (C8-639).
UCLA Neuropsychiatric Institute.
760 Westwood Plaza.
Los Angeles, California 90024, USA.

neurocognitive functioning.

Methods. To facilitate future research in this area, an operational definition of recovery from schizophrenia is proposed that includes symptom remission; full – or part-time – involvement in work or school; independent living without supervision by family or surrogate caregivers; not fully dependent on financial support from disability insurance; and having friends with whom activities are shared on a regular basis. To satisfy the definition of recovery from the long-term illness of schizophrenia, each of the above criteria should be sustained for at least two consecutive years. For validation, these criteria were submitted to focus groups comprising clients, family members, practitioners, and researchers. Using this operational definition, a pilot study was conducted to identify the self-attributions, clinical characteristics and neurocognitive correlates of 23 individuals who have recovered from schizophrenia.

Results. The focus groups endorsed most of the criteria as being relevant to the construct of recovery, although there were differences between research investigators and others. The pilot study generated hypotheses for future testing, suggesting that quality of sustained treatment, near-normal neurocognition, and absence of the deficit syndrome were key factors associated with recovery.

Conclusions. With operational definitions and variables identified as possible facilitators of recovery, both hypothesis-generating and testing research can proceed with the aim to identify factors that are malleable and can become targets for therapeutic intervention. There are many extant, evidence-based biobehavioral treatments, as well as mental health service systems for their delivery, that could form the basis for rapid progress in promoting recovery. However, obstacles would have to be dissemination, re-invention and utilization of empirically validated treatments, while rigorous, controlled research on determinants of recovery are simultaneously begun.

Key words:

focus groups, rehabilitation, schizophrenia.

Introducción

Al comienzo del siglo XX, la esquizofrenia se percibió como un trastorno crónico, inexorablemente debilitante con poca posibilidad de que se produjese una recuperación sintomática ni funcional. Kraepelin¹ describió la evolución de la esquizofrenia, que él denominó *dementia praecox*, como un proceso que lleva al deterioro psíquico, falta de voluntad e incompetencia social. Aunque se ha reconocido la

heterogeneidad de los resultados en pacientes con esquizofrenia^{2,3}, la percepción pesimista de Kraepelin ha perdurado hasta los sistemas diagnósticos modernos. Por ejemplo, el DSM-III describió la esquizofrenia como un trastorno de tal naturaleza que “la vuelta total a niveles premórbidos de funcionamiento en individuos con un diagnóstico de esquizofrenia es tan infrecuente que pone en duda la precisión del diagnóstico”⁴. De manera parecida, los autores del DSM-IV advirtieron que “Probablemente, la remisión completa (es decir, el retorno total al nivel premórbido) no es habitual en este trastorno”⁵.

Con este nihilismo tan afianzado en la nosología de la esquizofrenia, no es sorprendente que muchos clínicos, pacientes y familias se resignen con tanta facilidad a la idea de que las personas con un diagnóstico de esquizofrenia estén sentenciadas a una vida de discapacidad con pocas expectativas de participar de forma productiva en la sociedad. Esta visión fatalista de la esquizofrenia también tiene repercusiones prácticas; debido a que el trastorno es objeto de gran estigma, los enfermos a menudo niegan su enfermedad y evitan tratamientos bioconductuales efectivos. Es más, los clínicos tienden a limitar su tiempo y sus habilidades profesionales, con el resultado de que con frecuencia los pacientes con esquizofrenia reciben el mínimo común denominador del tratamiento, una sesión de revisión de la medicación que dura entre 5 y 15 minutos una vez al mes.

Sin embargo, la verdad de la esquizofrenia se encuentra en otro lugar. Hay cada vez más estudios empíricos que revelan que la recuperación de la esquizofrenia se puede dar bajo dos condiciones: a) cuando el trastorno se trata en un momento precoz de su evolución con una gestión enérgica del caso y el empleo juicioso de los fármacos antipsicóticos, y b) cuando las formas más crónicas o con mayor número de recidivas del trastorno se tratan durante períodos prolongados de tiempo con servicios globales, bien coordinados y continuos. Procederemos a hacer una revisión de la bibliografía referente a estas dos vías hacia la recuperación y haremos un esbozo de los factores que pueden favorecer la recuperación en los estadios más precoces y más tardíos del trastorno. Posteriormente, plantearemos una definición operativa de la recuperación de la esquizofrenia para facilitar la generación de hipótesis para promocionar la investigación que tanto necesitamos en este campo.

Recuperación sintomática tras un tratamiento precoz

Varios centros de investigación han referido altos índices de remisión sintomática en casos de comienzo reciente cuando el tratamiento se proporciona de manera

enérgica y específica. Por ejemplo, los investigadores en el *Hillside Hospital – Long Island Jewish Medical Center* incluyeron pacientes que experimentaban su primer episodio esquizofrénico en un estudio abierto que utilizaba un algoritmo terapéutico normalizado que incluía el ajuste de las dosis de la medicación neuroléptica a dosis óptimas y el cambio de fármacos en caso necesario para controlar los síntomas. Con una definición rigurosa de remisión (puntuaciones de 3 o menos en la SADS-C y en los ítems de psicosis en la Escala de Psicosis y Desorganización, una puntuación en el ítem de intensidad de la ICG de “leve” o menos y una puntuación de al menos “mucho mejor” en el ítem de mejora de la ICG, todas ellas durante al menos 8 semanas consecutivas), se consideró que el 74% de los participantes presentaban una remisión total en un año⁶. En un trabajo posterior del mismo grupo de investigación⁷, los autores llegaron a la conclusión de que “la mayoría de los pacientes se recuperan de su primer episodio de esquizofrenia y logran una remisión total de los síntomas”.

En el *Early Psychosis Prevention and Intervention Center* (Centro de Prevención e Intervención Precoz de la Psicosis) en Melbourne, Australia, el 91% de los jóvenes con un comienzo reciente de psicosis presentaba una remisión relativamente completa de sus síntomas positivos y negativos después de un año de gestión enérgica del caso, medicación antipsicótica y terapia cognitivoconductual^{8, 9}. Estudios adicionales apoyan estos hallazgos.

En el *UCLA Aftercare Clinic* (Clínica de Cuidados Posteriores de la Universidad de California en Los Ángeles)¹⁰, el 80% de las personas con esquizofrenia de comienzo reciente logró una remisión clínica de los síntomas positivos y negativos durante su primer año de tratamiento. En Nueva Escocia, el 89% de los individuos con su primer episodio de esquizofrenia pasaron el primer año sin necesidad de reingreso en el hospital y de éstos, más de la mitad trabajaba o estudiaba a jornada completa o parcial^{11, 12}. Lo que resulta más relevante es que un diagnóstico posterior de los individuos incluidos en estos estudios demostró que más del 95% seguía satisfaciendo los criterios del DSM-IV de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Por lo tanto, se contradecía la idea de que el diagnóstico original fuese erróneo en estos individuos¹³.

Recuperación social entre personas con esquizofrenia crónica

En el otro extremo del espectro agudo-crónico de la esquizofrenia, investigadores de Europa, Estados Unidos y Asia han informado de estudios de seguimiento a largo plazo que han documentado la maleabilidad de la esquizofrenia crónica ante programas de intervención y de rehabilitación globales, bien ejecutados¹⁴⁻¹⁹. Cada uno de

estos estudios internacionales siguió una cohorte de personas con esquizofrenia durante al menos 20 años y encontraron tasas de restauración social de al menos el 50%²⁰. En el estudio más riguroso, el *Vermont Longitudinal Research Project* (Proyecto de Investigación Longitudinal de Vermont)^{16,17}, se detectó la tasa de recuperación social más alta (68%) en una muestra que incluía la mayor proporción de pacientes crónicos y “retrasados en su evolución” de todos los estudios a largo plazo. Más de dos tercios de esta muestra no presentaban síntomas psicóticos en el momento de entrevistarse de 20 a 30 años después de pasar largos períodos de tiempo hospitalizados.

Se ha de señalar que un elemento clave en estos resultados favorables a largo plazo era el acceso a servicios de salud mental continuos y razonablemente integrales. Estudios realizados en personas mayores con esquizofrenia²¹, así como estudios controlados, han demostrado que la recuperación social y sintomática de los enfermos no es consecuencia de ningún tipo de proceso de envejecimiento o de “consunción” y han puesto de manifiesto la necesidad de llevar a cabo un tratamiento coordinado para alcanzar resultados saludables²²⁻²⁴.

Hacia una definición global de recuperación

Con un tratamiento apropiado, parece que muchos individuos con esquizofrenia son capaces de lograr una remisión sintomática y niveles altos de funcionamiento social. Si es así, ¿por qué ha sido tan difícil diseminar esta información a todo lo largo y ancho del mundo de la investigación y de la práctica clínica? Uno de los factores contribuyentes tiene que ver con la amplia variedad de definiciones de mejora y de recuperación utilizadas en los estudios de investigación. Por ejemplo, los criterios de valoración que se emplean con mayor frecuencia en los estudios clínicos de la esquizofrenia han incluido niveles de síntomas positivos, la presencia de todos o algún síntoma psiquiátrico, incluida la depresión, ansiedad y/o síntomas negativos, cambios en el tipo y cantidad de medicación, el funcionamiento social y/u ocupacional y la utilización de servicios psiquiátricos (por ejemplo, el reingreso en el hospital). La falta de constancia en la conceptualización y definición de un resultado de éxito dificulta la interpretación y descarta la posibilidad de comparar los distintos estudios.

Lo más frecuente es que el resultado se determine solamente mediante la presencia o ausencia de síntomas psicóticos positivos. Tal y como sugiere el término “*survival analysis*” (análisis de supervivencia), se considera que aquellos pacientes que cumplen un período de seguimiento sin volver a experimentar síntomas positivos han

“sobrevivido” y, por tanto, presentan un buen resultado; se define a aquellos que vuelven a experimentar síntomas positivos como pacientes con un “mal resultado”. Al definir el resultado operativo en términos de la presencia o ausencia de síntomas positivos, en vez del logro de un mejor nivel de funcionamiento en una amplia gama de dominios psicosociales, no se proporciona una representación comprensiva del resultado de la persona, ya que los síntomas positivos experimentados durante un período de seguimiento dado pueden ser breves, durar días o semanas y tener un impacto mínimo en su funcionamiento social u ocupacional.

Por el contrario, el no reconocer los efectos debilitantes de síntomas como la depresión, ansiedad y/o síntomas negativos puede infravalorar el nivel de discapacidad experimentado por un individuo con esquizofrenia. Tanto Strauss y Carpenter²⁵ como Harding et al^{16, 17} mostraron la independencia parcial de la sintomatología, funcionamiento social y funcionamiento ocupacional o educativo. De hecho, Harding y sus colaboradores describieron a muchos sujetos que tenían un funcionamiento adecuado en la sociedad a pesar de la presencia de síntomas persistentes. Se observó que muchos de estos individuos habían desarrollado mecanismos de afrontamiento que compensaron sus síntomas persistentes y por tanto, causaban poco o ningún deterioro de su funcionamiento.

Otra consideración importante a la hora de formular un concepto de recuperación de la esquizofrenia tiene que ver con las diferencias que pueden mostrar los investigadores, clínicos y usuarios de los servicios de salud mental a la hora de definir el término “recuperación”. A menudo, los investigadores definen la recuperación como un período amplio de remisión de los síntomas psicóticos. Los clínicos pueden definir la recuperación como una mejora en el funcionamiento global. Los usuarios a menudo definen la recuperación como “la capacidad de volver a la sociedad general y volver a funcionar” en ausencia de fármacos psicotrópicos. Sin embargo, casi siempre hay que continuar con el tratamiento farmacológico de mantenimiento para poder sostener un alto nivel de funcionamiento en personas con diagnóstico de esquizofrenia y por lo tanto, distinguir recuperación de “cura”. Así pues, será importante modificar las percepciones que tienen los usuarios de lo que es la recuperación para incluir el uso continuado de medicación. Existen antecedentes de esto en la literatura médica. Por ejemplo, es frecuente clasificar a los enfermos cardíacos como *recuperados* después de sufrir un infarto, a pesar de seguir con una pauta de tratamiento farmacológico y regímenes de alimentación y de ejercicio. Al centrarse en el *funcionamiento* en vez de en la *sintomatología*, los conceptos de recuperación y medicación de mantenimiento deben resultar más compatibles. Tal y como se ha observado con la depresión, el empleo de medicación de man-

tenimiento no debe percibirse como un impedimento en el camino hacia la recuperación²⁶.

Por lo tanto, una definición global y operativa de recuperación incluirá niveles estandarizados de funcionamiento social y ocupacional, una vida independiente y la remisión o no-intrusión de los síntomas psiquiátricos. Un espectro de definiciones operativas de recuperación es deseable porque las definiciones variadas, cada una con sus propios criterios operativos, pueden entrar en competición las unas con las otras respecto a su utilidad, viabilidad, lógica y confirmación en investigaciones que incluyen una validación concurrente, del constructo, discriminante y social. Si bien la definición basada en criterios y desarrollada en este trabajo resulta categórica en su enfoque, recibiríamos de buen grado clasificaciones basadas en continuos dentro de los dominios u otras definiciones alternativas con criterios cuantificables. Se espera que la articulación de definiciones operativas de la recuperación pueda fomentar investigaciones que ampliarán nuestra concepción actual y el tratamiento de la esquizofrenia.

Sugerimos una definición operativa de recuperación, descrita en la tabla 1, que suponga un inventario multimodal, basado en la norma social, de los activos personales y ausencia de síntomas psicóticos. Esta definición requiere la valoración de resultados en las dimensiones de sintomatología, funcionamiento ocupacional, vida independiente y relaciones sociales. Se seleccionaron estos dominios porque representan las áreas de diagnóstico de la esquizofrenia, están en línea con la Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías de la Organización Mundial de la Salud²⁷, a menudo son citados por los usuarios como objetivos que ellos mismos se marcan y porque tienen una relevancia social y económica importantes²⁸.

Los criterios que hemos desarrollado se aplican a los últimos dos años de la vida de los individuos y se refieren a: a) una remisión sostenida de los síntomas psicóticos según la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica²⁹ definida como una puntuación de “4” (es decir, “moderado”) o menos para los síntomas psicóticos básicos de autoestima exagerada, suspicacia, contenidos del pensamiento inusuales, alucinaciones, desorganización conceptual, conducta estafalaria, desidia personal, embotamiento afectivo y retraimiento emocional; b) la participación a jornada completa o parcial en una actividad instrumental (es decir, como trabajador, estudiante, voluntario) que es constructiva y apropiada a la cultura y edad; c) vivir sin la supervisión de la familia u otros cuidadores de tal forma que las necesidades cotidianas (por ejemplo, autoadministración de medicamentos, gestión del dinero) recaen sobre el individuo, y d) la participación en una amistad activa y/o relaciones sociales con sus compañeros u otra implicación en actividades lúdicas que son apropiadas para la edad

TABLA 1. Definición operativa de recuperación de la esquizofrenia

Remisión de los síntomas
Una puntuación de 4 o menos (moderado) en cada uno de los ítems relacionados con síntomas positivos y negativos de la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica durante dos años consecutivos
Funcionamiento ocupacional
Actividad laboral satisfactoria de al menos media jornada en un empleo en el sector competitivo o asistencia satisfactoria de al menos media jornada en una escuela durante dos años consecutivos. Si tiene edad para jubilarse (por ejemplo más de 60 años), una participación activa en actividades lúdicas, familiares o de voluntariado
Vida independiente
Vive independientemente sin una supervisión diaria para poder administrar su dinero, hacer la compra, prepara la comida, lavar la ropa, el aseo personal y sin necesitar actividades lúdicas o no laborales estructuradas. Capaz de iniciar sus propias actividades y gestionar su tiempo sin que se lo recuerden familiares ni otros cuidadores. Aunque la mayoría de los individuos viven solos o con un compañero de piso, persona allegada o amigo, algunas personas podrán cumplir este criterio si viven en casa con la familia si se considera que es apropiado dada la cultura o edad. El individuo puede ser beneficiario de pensiones por discapacidad siempre y cuando participe de manera constructiva en actividades instrumentales durante media jornada o más
Relaciones con sus compañeros
Asistir a una reunión, acontecimiento social, actividad lúdica, conversación telefónica u otra interacción conjunta con un compañero que no sea un familiar al menos una vez por semana

e independientes de una supervisión profesional.

Grupos focalizados y validación de la definición de recuperación basada en criterios

Se convocaron grupos focalizados entre los investigadores clínicos, profesionales y paraprofesionales de la salud mental y los usuarios bajo tratamiento para la esquizofrenia. Los 55 miembros de los grupos focalizados se afiliaron a una clínica de esquizofrenia patrocinada por un departamento de psiquiatría académico y por un centro comunitario público de salud mental. A cada grupo se le administró una entrevista estructurada que preguntaba si estaban de acuerdo o no con afirmaciones tales como: “la recuperación significa un empleo o estudios al menos a tiempo parcial durante dos años consecutivos” y “la recuperación significa asistir a una reunión o acontecimiento social al menos una vez por semana con un compañero fuera de la familia”.

Tres cuartos de todos los participantes refrendaron el criterio relacionado con llevar una vida sin supervisión y poder administrar el dinero y su medicación; más de dos tercios aprobaron los criterios relacionados con el empleo o el estudio, las relaciones sociales, y la mitad refrendó los criterios relacionados con la gravedad de los síntomas. Sin embargo, tan solo una minoría estaba de acuerdo con la idea de que las relaciones cordiales con familiares deberían ser un criterio en la definición de la recuperación. Más del 90% afirmaron que era posible recuperarse de la esquizofrenia si se empleaba el término “recuperación” sin adjetivos. La mayoría de los participantes también creían que la presencia de síntomas psi-

cóticos intermitentes o residuales e ingresos hospitalarios ocasionales no eran incompatibles con la recuperación, siempre y cuando los individuos fuesen capaces de volver a llevar una vida funcional y plena.

Una proporción mayor de investigadores frente a usuarios y clínicos apoyó nuestro enfoque operativo y multimodal para definir los criterios de recuperación, mientras que una proporción mayor de usuarios y clínicos opinó que la recuperación se definía mejor mediante un proceso de afrontamiento y esfuerzo indefinido que en términos de alcanzar algún criterio de valoración u objetivo. Resulta tranquilizador ver el consenso transversal entre las distintas poblaciones de participantes en cuanto a los criterios que elegimos para desarrollar nuestra definición operativa de la recuperación; las opiniones divergentes con respecto a definiciones basadas en procesos frente a resultados es congruente con el valor diferencial de las prácticas basadas en la evidencia de los usuarios e investigadores³⁰.

Un caso práctico que demuestra los criterios de recuperación

El siguiente caso práctico servirá para ilustrar nuestra definición operativa de la recuperación. Se trata de un hombre, blanco soltero, de 27 años de edad que vive solo y trabaja a tiempo parcial como ayudante de abogado. Se trasladó a Los Ángeles hace tan solo unos meses, pero dice que se adapta bien, disfruta con su trabajo y ha hecho varios amigos, tanto con hombres como con mujeres. En general, dice que “Las cosas van muy bien.” Antes de su primer episodio psicótico, era un joven de gran éxito. Sobresalía en sus estudios y se graduó del instituto con una

media de 9,25. También era miembro del equipo de tenis del instituto, tocaba la trompeta en la banda y llevaba una vida social plena y activa. Estas cualidades, junto con una puntuación excelente en los exámenes de preparación para la universidad, le llevó a ser aceptado para estudiar en una universidad de prestigio cerca de su domicilio.

Varios meses después de empezar su primer año, sufrió su primer episodio psicótico. Dicho episodio se desarrolló repentinamente, con un período prodrómico de tan sólo dos semanas durante las cuales presentaba un retraimiento social, cambios de humor y falta de atención a la higiene personal. Durante la fase psicótica activa, experimentó percepciones inadecuadas, delirios persecutorios y de referencia, inserción de pensamientos y alucinaciones auditivas. Específicamente, creía que su profesor en la universidad comunicaba con él telepáticamente y que le mandaba mensajes por televisión. Dentro de un mes del comienzo de los síntomas psicóticos, se le ingresó después de que destrozara su televisor en respuesta a una alucinación imperativa.

A su ingreso en el hospital psiquiátrico, no se le encontró evidencia de haber consumido ni alcohol ni drogas, lo que apoyaba su afirmación en este sentido. Respondió rápidamente a haloperidol, con una remisión casi completa de los síntomas positivos en el plazo de un mes. Posteriormente, pudo volver a su nivel de funcionamiento premórbido y seguir con sus estudios. Se graduó en la universidad con algunos ajustes, retrasos y acuerdos para reducir el estrés. En vez de solicitar su ingreso en la facultad de derecho, tal y como había planeado, se formó como ayudante de abogado y ha tenido empleo de forma regular desde entonces.

Durante los primeros años de la enfermedad, tuvo la buena fortuna de ser tratado por un psiquiatra que creía en el valor de la educación para el paciente. Utilizando los módulos de Gestión de los Medicamentos y Manejo de los Síntomas del programa de Habilidades Sociales y para Vivir Independiente de la Universidad de California en Los Ángeles³¹, el psiquiatra dedicaba 45 minutos cada semana durante 6 meses enseñándole a: a) autoadministrar y evaluar los efectos de la medicación antipsicótica de manera correcta, b) identificar los efectos secundarios de las medicaciones, c) identificar los signos de advertencia de una recidiva y d) intervenir precozmente para evitar la recaída una vez estos signos apareciesen. En el transcurso de muchas de estas sesiones, el psiquiatra y el paciente invitaron a los padres a asistir para que pudiesen reforzar y apoyar su autogestión y uso de la medicación. La familia también participó en un programa psicoeducativo familiar y se convirtieron en miembros activos de la asociación local de la *Alliance for the Mentally III* (Alianza para los Enfermos Mentales). A lo largo de los años, sus padres

han seguido siendo un elemento clave de apoyo en su programa terapéutico.

Hasta el año pasado, llevaba 10 años con tratamiento con haloperidol y benzotropina, con la única excepción de los 4 episodios cuando dejó de tomar la medicación. Cada vez que dejó de tomar el haloperidol, volvían sus delirios paranoides, precedidos de ideas de referencia y retraimiento social. No ha intentado discontinuar la medicación desde 1991, que fue la última vez que experimentó síntomas psicóticos. Hace un año, empezó a manifestar signos precoces de discinesia tardía. Él y su psiquiatra acordaron intentar cambiar de haloperidol a risperidona. El cambio se produjo sin incidentes y al poco tiempo del cambio, pudo discontinuar el uso de la benzotropina. Desde que cambió a la risperidona, ha notado que se siente más despejado cognitivamente hablando, con una mejor concentración, atención y memoria. Las últimas evaluaciones realizadas por sus supervisores en el trabajo han apoyado sus observaciones al hacer mención de su mejor rendimiento laboral.

Aunque lleva casi 8 años sin sufrir psicosis, de vez en cuando se ha preocupado por si realmente les cae bien a sus compañeros de trabajo. Antes de mudarse a Los Ángeles, vivía en una casa con varios compañeros. A veces se sentía incómodo en compañía de estos compañeros y también se preguntaba si también les caía mal a ellos. Sin embargo, estos pensamientos solían ser fugaces y puede dejar de pensar en estas dudas cuando surgen con unas frases de autocuestionamiento y al reconocer que pueden ser indicadores de estrés.

Después de unas semanas de su traslado a Los Ángeles, hizo varios amigos a los que ve en el trabajo y durante los fines de semana. Además, disfruta corriendo y haciendo senderismo y mantiene un estilo de vida sana y activa. Sigue sin beber y sin usar drogas de uso recreativo. Aunque en la actualidad no tiene ninguna relación sentimental, afirma que le gustaría tener una novia en algún momento, pero está bastante contento de momento, centrándose en su trabajo y pasando tiempo con sus amigos. Se alegra de la dirección que lleva su vida y se siente satisfecho con su decisión de trasladarse a Los Ángeles.

El año que viene piensa asistir a clases nocturnas con vistas a largo plazo de conseguir su título de abogado. Es consciente de que puede ser estresante y está preparado para aumentar la frecuencia de su comunicación y el apoyo de su psiquiatra después de ingresar en la facultad de derecho. También piensa asistir a algunas sesiones de recuerdo para reforzar el reconocimiento y seguimiento de los signos de alerta de recidiva, ya que comprende que la exacerbación de su enfermedad es posible aún con la protección continuada que ofrece la medicación.

Factores asociados a la recuperación sintomática y social

El caso práctico que se acaba de presentar ha señalado algunos factores que pueden haber facilitado su recuperación, incluidos un buen funcionamiento premórbido, una red social de apoyo, una duración breve de psicosis sin tratar, una buena respuesta a la medicación antipsicótica, un buen nivel neurocognitivo y la disponibilidad de atención psiquiátrica continua, coordinada y global. Con el objetivo de promocionar el estudio sistemático de factores relacionados con la recuperación de la esquizofrenia, introducimos las palabras “recuperación”, “remisión” y “esquizofrenia” en una búsqueda de Medline de la literatura psiquiátrica de la última década e identificamos 10 factores que se asocian a la recuperación sintomática, social y educativa u ocupacional. Dichos factores se presentan en la tabla 2.

Como primer paso en la generación de hipótesis que se pudieran estudiar mediante una investigación con control más riguroso, examinamos los datos obtenidos de las entrevistas estructuradas y pruebas neurocognitivas de una muestra de 23 individuos que cumplían con nuestros criterios operativos de recuperación de la esquizofrenia para determinar los factores identificados en la revisión bibliográfica que recibieron un apoyo preliminar. Se reclutaron participantes de nuestras consultas clínicas, bases de datos de investigación y a través de derivaciones de personas que se enteraron porque corrió la voz de lo que se buscaba e incluimos a 16 hombres y a 7 mujeres con una edad media de 37,7 años (DE= 11,4) y un nivel de educación medio de 15,4 años (DE= 1,8). La distribución étnica de la muestra fue 82,6% de raza blanca, 4,3% afroamericanos, 4,3% latina y 8,7% asiática. Su estado civil fue el siguiente: 65,2% eran solteros, 17,4% estaban casados y el 17,4% estaban divorciados. Todos los sujetos cumplieron los criterios del DSM-IV para esquizofrenia (n= 17; 74%) o trastorno esquizoafectivo (n= 6; 26%) y tenían una duración de la enfermedad que oscilaba entre los 12 y los 23 años. En comparación con la mayoría de

los estudios sobre esquizofrenia, nuestra muestra altamente seleccionada gozaba de un mayor nivel de educación y una mayor proporción de personas que se habían casado al menos una vez. A continuación, se presenta la discusión de cada uno de los 10 factores asociados con la recuperación junto con la información obtenida de los sujetos a los que estudiamos.

Factores familiares

Aunque no hay estudios que comprueben directamente la hipótesis de que el tener una familia que apoya al enfermo es importante para alcanzar unos buenos resultados a largo plazo, hay dos líneas de investigación que apoyan dicha suposición. En primer lugar, muchos estudios internacionales han replicado los hallazgos de estrés familiar, tal y como se refleja en las actitudes de altos niveles de emoción expresada de crítica y una sobreimplicación para con el familiar enfermo mental, que es un factor pronóstico importante de la recidiva en la esquizofrenia y en los trastornos del estado de ánimo^{32,33}. Dado que la frecuencia de la recidiva es un indicador de mal pronóstico, se podría pronosticar que las personas esquizofrénicas con familias que les apoyan y que expresan su aceptación, calor, comprensión y ánimo tendrán una mayor probabilidad de recuperarse.

En segundo lugar, la relación entre el estrés familiar y la recidiva ha llevado al desarrollo de varios modos de intervención familiar que se han diseñado y validado de manera empírica por su capacidad de equiparar a los familiares con las habilidades de comunicación, resolución de problemas y otros mecanismos de afrontamiento, mejorar el clima emocional de la familiar y reducir la incidencia de recaídas y reingresos. Más de dos docenas de estudios bien controlados en la última década realizados en distintos países han demostrado que la psicoeducación familiar y formación en habilidades de afrontamiento y resolución de problemas redujeron el índice de recidiva y hospitalización subsiguiente en los pacientes que participaron en este tipo de tratamiento³⁴. Es más, los enfermos que participaron en esta clase de intervenciones familiares también ganaron significativamente en el dominio del ajuste social a la vez que necesitaban menos medicación antipsicótica en general. Conjuntamente estos hallazgos sugieren que una familia que les apoya con expectativas realistas de mejora y amplios refuerzos para lograr un progreso gradual puede resultar ser un factor crítico en el resultado a largo plazo de las personas con esquizofrenia³⁵.

Si bien nuestras entrevistas con sujetos recuperados no incluyeron valoraciones formales de sus familias, 16 sujetos (70%) dijeron que las relaciones actuales con sus familias de origen eran buenas o muy buenas. Es más, de aquellos sujetos que habían estado casados (n= 4) o que

TABLA 2. Factores asociados con la recuperación identificados en la revisión bibliográfica

Factores familiares
Ausencia de abuso de sustancias
Duración menor de la psicosis sin tratar
Una buena respuesta inicial a los neurolepticos
Adhesión al tratamiento
Terapia de apoyo con una alianza terapéutica colaboradora
Buen funcionamiento neurocognitivo
Ausencia del síndrome deficitario
Buenos antecedentes premórbidos
Acceso a tratamiento global, coordinado y continuo

estaban casados en el momento de la evaluación ($n= 4$), 6 (75%) afirmaron que su pareja había desempeñado un papel decisivo en su recuperación. Ya que los lazos familiares cordiales constituían uno de nuestros criterios de recuperación, serán necesarios estudios prospectivos longitudinales y de intervención con personas con esquizofrenia para demostrar que los tratamientos que mejoran el clima emocional familiar aumentan la tasa de recuperación. La utilización de diseños de este tipo permitiría a los investigadores evitar la relación tautológica entre el proceso familiar y los resultados en la recuperación de la esquizofrenia.

Abuso de sustancias

Un estudio epidemiológico realizado por el NIMH (Instituto Nacional de Salud Mental) situó la prevalencia de abuso de drogas en algún momento de la vida entre pacientes esquizofrénicos en un 47%, muy superior a la prevalencia en la población general³⁶. Las consecuencias clínicas graves a las que se enfrentan los enfermos esquizofrénicos que consumen drogas merecen una atención especial. Se ha observado que los pacientes que consumen drogas o alcohol presentan más síntomas durante su ingreso, sufren recaídas con mayor frecuencia, tienen un peor funcionamiento psicosocial y un pronóstico más desfavorable de recuperación³⁷⁻⁴⁰. Presentan tasas más altas de violencia y de suicidio, tienen menos probabilidades de ver satisfechas sus necesidades básicas de vivienda y alimentación y es menos probable que cumplan con su tratamiento⁴¹⁻⁴³. Estos hallazgos se han de matizar pues existen informes ocasionales en la literatura de investigación que indican que cantidades limitadas de alcohol y de marihuana, cuando éstos se consumen en contextos sociales controlados, pueden ser relativamente inocuas para los individuos con esquizofrenia⁴⁴.

Existen varios factores que pueden contribuir a la interacción deletérea de la mayoría de las drogas ilegales y la psicopatología de la esquizofrenia. Es posible que los enfermos dejen de tomar su medicación por miedo a sufrir interacciones negativas entre las drogas de la calle y los neurolépticos o porque el alcohol y las drogas de abuso interfieren con la memoria. Algunos no acuden a las citas ya concertadas como parte de su programa terapéutico si están “colocados”, sobre todo porque el consumo o abuso activo de drogas puede poner en peligro las ayudas que reciben del tratamiento. Es posible que los pacientes esquizofrénicos que abusan de las drogas tengan menos recursos que los pacientes que no abusan de ellas (por ejemplo, una vivienda, un coche) y, por lo tanto, tienen mayores dificultades a la hora de adherirse a su programa de tratamiento aun cuando se sientan motivados para participar en los servicios. El consumo de cocaína puede

resultar especialmente dañino en los sujetos con esquizofrenia debido a las consecuencias económicas y sociales tan graves que conlleva, así como al hecho de que la cocaína, al igual que otros estimulantes, ejerce su efecto en el sistema dopaminérgico, el cual se ha relacionado con la fisiopatología de las psicosis de la esquizofrenia y las recaídas⁴⁵.

Tan sólo 4 (17,4%) de nuestros sujetos recuperados dijeron haber consumido sustancias ilegales o haber abusado del alcohol después del comienzo de su trastorno psicótico, a pesar de tener antecedentes de consumo de sustancias en algún momento de la vida en las tres cuartas partes de la muestra, lo que corrobora la asociación de abuso de sustancias con un mal pronóstico de recuperación. Además, ninguno de nuestros sujetos refería estar consumiendo drogas en la actualidad y únicamente dos habían tomado alguna bebida alcohólica en el último año.

Duración de la psicosis sin tratar

Se ha comprobado que una mayor duración de psicosis sin tratar (PST), que se suele definir como el número de semanas desde el comienzo de los síntomas psicóticos hasta el primer ingreso o el tratamiento neuroléptico inicial, supone un factor de mal pronóstico^{6,46-49}. Por ejemplo, una mayor duración de los síntomas psicóticos antes de instaurar el tratamiento estaba significativamente asociada con un mayor intervalo de tiempo hasta la remisión, así como con un grado menor de remisión⁶. Una mayor duración de enfermedad con síntomas prodrómicos también se asociaba a un mayor tiempo hasta la remisión. Una revisión de la literatura concluyó que entre una lista de las variables antes del tratamiento, una mayor duración de la psicosis sin tratar era el mejor indicador pronóstico de la recuperación sintomática y funcional en los estudios de esquizofrenia de comienzo reciente⁵⁰.

Sin embargo, puede resultar difícil comprobar la relación causal entre una mayor duración de PST y resultados peores o, por el contrario, una menor duración de PST y mejores resultados⁵¹. Los impedimentos metodológicos a la hora de sacar inferencias de la relación que pueda tener la PST con la recuperación surgen de los muchos otros factores que pueden confundir esta relación. Por ejemplo, puede ser que aquellos enfermos que buscan tratamientos al poco de comenzar a experimentar la psicosis tengan una red de apoyo social más firme que les alientan a buscar tratamiento⁵². De modo similar, una duración menor de PST puede relacionarse con niveles más altos de funcionamiento premórbido, un estado socioeconómico más alto, mayor nivel de inteligencia, mejor funcionamiento neurocognitivo o mayor acceso a los recursos de atención sanitaria. Sin embargo, ya que la

psicosis puede estar asociada a cambios deletéreos en el cerebro^{7, 50}, la intervención precoz en el tratamiento de la psicosis puede ser especialmente importante para un pronóstico favorable.

La evidencia obtenida de varios estudios prospectivos de adultos jóvenes tratados por un primer episodio de psicosis, algunos de los cuales habían sido sometidos a una vigilancia estrecha durante períodos previos de síntomas prodrómicos, apoyan el valor que tiene la intervención rápida en la reducción de la duración de la PST y en la eliminación de los síntomas psicóticos a la hora de alcanzar una recuperación. Varios investigadores de estos estudios han informado que tanto los síntomas positivos como los negativos se resuelven rápidamente dentro de los 6 meses de haber iniciado un tratamiento farmacológico antipsicótico y servicios psicosociales como tratamiento adjunto. Es más, el funcionamiento psicosocial de estos adultos jóvenes realmente muestra una mejora posterior al tratamiento hasta alcanzar niveles más altos que los manifestados antes del episodio psicótico⁵³. El funcionamiento neurocognitivo de estos individuos también mejora, y a menudo alcanza el rango normal. Estos hallazgos sugieren que una implicación rápida en tratamiento basado en la evidencia puede, de hecho, contener las semillas de protección contra las aberraciones del neurodesarrollo que con frecuencia se observan en las personas con esquizofrenia.

Al no haber entrevistado a los miembros de la familia de nuestros sujetos recuperados y no tener acceso a sus expedientes médicos en el momento del primer tratamiento, no pudimos determinar con precisión la duración de la PST. Sin embargo, 15 (65%) refirieron un comienzo brusco de síntomas psicóticos precedido de una fase prodrómica corta (en los casos en que hubo pródromo, que no eran todos) y seguido muy rápidamente por un ingreso hospitalario. Solamente tres (13%) dijeron haber tardado más de un año entre el comienzo de los síntomas psicóticos y el tratamiento con medicaciones antipsicóticas.

Buena respuesta a los neurolépticos

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que la mejora de los síntomas o la ausencia de un efecto disfórico en los días posteriores a la administración de neurolépticos predice significativamente el pronóstico a las semanas o meses^{54, 55}. Se ha sugerido que el beneficio a corto plazo (es decir, un mes) observado en los pacientes que respondieron bien al haloperidol durante tres días no se debía a ningún efecto farmacológico específico, sino que puede ser un indicador pronóstico premórbido relacionado con la gravedad del trastorno del neurodesarrollo⁵⁶. Una respuesta clínica más rápida a los fármacos

antipsicóticos puede verse mediada por una falta de efectos secundarios y, en consecuencia, una adhesión más fiable al régimen farmacológico a más largo plazo⁵⁷. La llegada de los nuevos antipsicóticos atípicos, con menos efectos secundarios subjetivos, puede favorecer el cumplimiento más fiable de la medicación de mantenimiento con tasas más altas de recuperación.

Es necesario recoger más evidencia empírica que confirme esto antes de llegar a la conclusión de que una respuesta favorable al tratamiento antipsicótico inicial tiene algún beneficio pronóstico a largo plazo. En el caso práctico anteriormente referido, el paciente inicialmente respondió bien al neuroléptico que pronosticó su mejora y recuperación a largo plazo. Es más, refirió beneficios cognitivos y sociales aún mayores tras el cambio de haloperidol a risperidona. Llama la atención el hecho de que 20 de los sujetos recuperados (87%) en nuestra muestra piloto dijeron que el primer antipsicótico que se les administró fue eficaz en el control de sus síntomas psicóticos.

Adhesión al tratamiento

Hace ya muchos años que se reconoce la eficacia de los antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia⁵⁸; sin embargo, el incumplimiento con los regímenes farmacológicos sigue siendo un problema importante para muchos individuos que padecen este trastorno⁵⁹. Obviamente, el no cumplimiento con la medicación antipsicótica de acuerdo con las pautas marcadas por el médico impide la estabilización tanto a corto como a largo plazo en áreas como la psicopatología, los reingresos, relaciones interpersonales, consumo de drogas ilegales y de alcohol, la frecuencia de actividades violentas o delictivas de otro tipo, así como la calidad de vida global⁶⁰. Por otro lado, la administración constante de antipsicóticos, ajustados juiciosamente a las dosis diseñadas para maximizar la eficacia a la vez que minimizan los efectos secundarios, es una precondition necesaria para conseguir un funcionamiento social y comunitario óptimo⁶.

Hay que superar una serie de obstáculos asociados al uso regular de la medicación para que puedan surgir los beneficios del tratamiento. Estos impedimentos se encuentran en el paciente, el tratamiento, la relación terapéutica y el sistema de servicios de salud mental⁶¹. Si bien los datos que se refieren a la eficacia de las intervenciones psicosociales no son tan robustos como los encontrados en la literatura psicofarmacológica, la evidencia a favor de terapias como la psicoeducación familiar, la formación en habilidades sociales y la rehabilitación ocupacional sugiere que un mayor aprovechamiento de estas modalidades terapéuticas por parte de los médicos y de sus clientes rendirían efectos saludables parecidos en el resultado a largo plazo de los enfermos con esquizofrenia⁶²⁻⁶⁴.

Globalmente, los sujetos recuperados de nuestra muestra mostraban tener actitudes muy positivas con respecto al tratamiento psiquiátrico en general y la medicación antipsicótica en particular. Todos los sujetos recuperados estaban bajo la atención de un psiquiatra y tomaban medicación antipsicótica (el 35% tomaban antipsicóticos convencionales y el 65%, antipsicóticos atípicos) en el momento de la entrevista, lo que apoya la importancia de la adhesión al tratamiento. Además, 13 participantes (57%) creían que el uso de fármacos antipsicóticos constituía su estrategia más eficaz para afrontar su enfermedad, una conclusión que parecía estar relacionada con la educación sobre la medicación que habían recibido de sus psiquiatras. Lógicamente, estas actitudes positivas con respecto al tratamiento eran previsibles, dado el proceso tan riguroso utilizado para la selección de esta muestra. Una investigación de comprobación de hipótesis tendría que incluir muestras más amplias de individuos con esquizofrenia no seleccionados y hacer un seguimiento de varios años para determinar con claridad las relaciones existentes entre la adhesión terapéutica y la recuperación.

Terapia de apoyo con una alianza terapéutica colaboradora

Los estudios que han analizado el papel que desempeña la psicoterapia en las vidas de las personas con esquizofrenia han encontrado que la relación con sus psiquiatras, terapeutas y equipos de tratamiento es clave en la mejora⁶⁵⁻⁶⁷. La terapia de apoyo se considera esencial como cimiento para la administración de todo tipo de tratamientos y para los cambios terapéuticos^{68,69}. Sin embargo, la terapia de apoyo no es “inespecífica” ni se basa únicamente en las conversaciones en la consulta. Más bien parece que su eficacia está mediada por un espectro de implicación personal de esfuerzo por parte del psiquiatra o terapeuta que son capaces de desarrollar una alianza y relación terapéutica positiva con el cliente y sus familiares, a menudo en presencia de una pasividad considerable, falta de conciencia de la enfermedad y una falta de cooperación.

Las terapias psicosociales efectivas en la esquizofrenia requieren competencias por parte del psiquiatra o del terapeuta en la búsqueda activa del cliente (*outreach*) y de su familia; la resolución de los problemas que surgen en la vida cotidiana incluidos tratamientos enérgicos *in vivo*, un enfoque directivo, pero basado en la empatía y compasión por parte del terapeuta que, cuando sea apropiado, se sirve de sus propias experiencias en la vida y se abre a su paciente como ejemplo para el enfermo, y el ánimo y la educación de la persona y su familia con respecto al uso correcto de los antipsicóticos y el tratamien-

to psicosocial⁷⁰. La importancia que tiene la terapia de apoyo en el proceso de recuperación ha sido corroborada por algunos estudios aleatorizados y bien controlados de larga duración que han demostrado tasas reducidas de recaídas y un mejor funcionamiento social^{71,72}. Pruebas adicionales se consiguen de las historias en primera persona de los individuos que se han recuperado de la esquizofrenia, que atribuyen una parte de su éxito a la relación que tienen con su terapeuta⁷³.

En línea con la literatura referente a los beneficios que ofrece la terapia de apoyo en la esquizofrenia, 21 sujetos (91%) incluidos en nuestra muestra recibían algún tipo de psicoterapia en el momento de entrevistarse. Dieciocho participantes (78%) refirieron que la disponibilidad de psiquiatras y terapeutas que les apoyaban y les aportaban su ayuda profesional cuando la necesitaban era un factor que contribuía a su recuperación. La mayoría de los sujetos opinaba que su terapeuta era altamente cualificado/a y que sabía escuchar, se mostraba educado/a y respondía a sus preocupaciones y necesidades. Estas descripciones hechas por nuestros pacientes iban acompañadas de su impresión de que el tratamiento que recibían estaba impulsado por sus propias metas personales en la vida y que se centraban en mantener y mejorar su nivel de funcionamiento y en la calidad subjetiva de vida.

Factores neurocognitivos en la previsión de recuperación

Se ha identificado el funcionamiento neurocognitivo como correlato y factor pronóstico del aprendizaje social y el resultado del papel de utilidad en la esquizofrenia. Por ejemplo, las medidas de memoria de trabajo, la vigilancia y el procesamiento perceptivo precoz se encontraban entre los mejores factores pronósticos del funcionamiento laboral tras un año de tratamiento ambulatorio en los jóvenes con esquizofrenia de comienzo reciente⁷⁴. Las revisiones de la literatura han revelado que ciertos factores neurocognitivos específicos se asociaban con el resultado funcional en tres áreas: el resultado en la comunidad, la resolución de problemas sociales y la adquisición de habilidades sociales⁷⁵. La memoria verbal secundaria y funciones ejecutivas, como la formación de conceptos y la flexibilidad cognitiva, fueron identificadas como factores pronósticos del funcionamiento en la comunidad. La memoria verbal secundaria y la vigilancia resultaron ser factores pronósticos de la resolución de problemas sociales. La memoria inmediata y la memoria verbal secundaria y la vigilancia se asociaban habitualmente con la adquisición de habilidades sociales. De forma parecida, los pacientes esquizofrénicos que presentaban un buen rendimiento ocupacional tenían mejores resultados que los que tenían un mal rendimiento

ocupacional en la *Wisconsin Card Sorting Task*, una prueba de funcionamiento ejecutivo, así como en varias medidas de memoria verbal secundaria, pero no en una variedad de otras medidas neurocognitivas⁷⁶. A medida que va creciendo la investigación en este campo, se prevé la identificación de enlaces más específicos entre los factores neurocognitivos seleccionados y las áreas focales del funcionamiento psicosocial.

Una de las vías más prometedoras para aumentar las expectativas de recuperación de la esquizofrenia se encuentra en las medicaciones antipsicóticas atípicas que, debido a sus efectos saludables sobre la neurocognición y su menor neurotoxicidad, permiten a las personas que padecen esquizofrenia cumplir mejor con sus regímenes farmacológicos y participar más activamente en la rehabilitación psiquiátrica⁷⁷. Otra línea nueva de investigación es la educación cognitiva compensatoria, un campo en el que ya varios trabajos han documentado la maleabilidad al entrenamiento de las alteraciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia⁷⁸. Una estrategia alternativa ha sido la de compensar los deterioros cognitivos a través de una formación sistemática de habilidades sociales muy estructurada, con el apoyo del empleo y programas de aprendizaje social que parecen ser capaces de superar los obstáculos planteados por los déficit neurocognitivos en la determinación de los resultados terapéuticos^{79, 80}.

Como primer paso en la identificación de los correlatos neurocognitivos de la recuperación de la esquizofrenia, administramos una serie de pruebas neurocognitivas a nuestra muestra de sujetos recuperados. Los dominios evaluados incluían el aprendizaje verbal, el funcionamiento ejecutivo, la fluidez verbal, la memoria verbal operativa, la vigilancia y habilidades visuales perceptivas. Se compararon las puntuaciones de los sujetos recuperados con los resultados normativos de muestras de las comunidades de edades y nivel de educación parecidos. Nuestros sujetos recuperados mostraron un funcionamiento normal o casi normal en las pruebas de funcionamiento ejecutivo (*Wisconsin Card Sort Test*), memoria verbal operativa (*Auditory Consonant Trigrams*) y habilidades visualperceptivas (*Rey-Osterreith Complex Figure Test*). Por el contrario, nuestros sujetos recuperados rindieron a un nivel de hasta una desviación estándar por debajo de los niveles normativos en el aprendizaje verbal (*California Verbal Learning Test*), fluidez verbal (*Controlled Oral Word Fluency*) y procesamiento visual precoz (*Span of Apprehension*).

Estos hallazgos sugieren que nuestros sujetos recuperados pueden haber adquirido los conocimientos y las habilidades necesarias para un buen ajuste en la comunidad al ajustar la velocidad de aprendizaje en el colegio y en situaciones laborales y así fueron capaces de compensar su menor velocidad de aprendizaje en las áreas de aprendizaje verbal y fluidez verbal y de procesamiento visual.

Uno de los sujetos que tenía un buen funcionamiento como profesor de educación primaria, por ejemplo, nos relató que tomaba muchos apuntes e incluso grababa las conferencias en la universidad para después revisar y estudiar repetidamente para poder dominar el material. Otra persona describió su trabajo en el que introducía datos informáticos en una empresa financiera como mediante aprendizaje y memoria procedimental, tareas repetitivas que se pueden realizar con una carga sobre el aprendizaje verbal intencionado y las capacidades de atención.

De esta manera, a pesar de las limitaciones de nuestra metodología, nuestros hallazgos eran coherentes con los anteriores que mostraban una relación entre la memoria verbal y el funcionamiento ejecutivo por un lado, y el funcionamiento en la comunidad por otro en personas con esquizofrenia. Si bien nuestra pequeña muestra descartaba una separación estadística de las relaciones entre funciones neurocognitivas específicas y las habilidades instrumentales específicas, como anécdota, varios de nuestros sujetos que utilizaban altos niveles de habilidades sociales en sus puestos de trabajo y círculos de amistad sí que sacaron buenos resultados en las pruebas de vigilancia, así como de la memoria verbal inmediata y secundaria.

Presencia de síntomas negativos en la predicción de la recuperación

Una conclusión constante de los artículos revisados ha sido que los síntomas negativos o la presencia del síndrome deficitario se asociaban a un mal resultado, a alteraciones cognitivas y a incapacidad funcional en los dominios social y laboral⁸¹⁻⁸⁴. Por ejemplo, los resultados a largo plazo en los dominios de hospitalización, empleo, funcionamiento social y el resultado global fueron significativamente peores entre los pacientes con síndrome deficitario que entre aquellos individuos con esquizofrenia no deficitario en el *Chestnut Lodge Follow Up Study*⁸⁵. Varios estudios transversales han encontrado una asociación entre síntomas negativos y disfunciones marcadas del lóbulo frontal⁸⁶⁻⁸⁸. Es más, un estudio longitudinal de 5 años de duración de individuos con esquizofrenia de comienzo reciente mostró que las mejoras de los síntomas negativos estaban correlacionadas con mejoras en el resultado de las pruebas neurocognitivas⁸⁹, lo que sugiere que estos dominios se solapan como factores pronósticos de recuperación.

El ajuste social y ocupacional puede resultar ser especialmente susceptible a la influencia de los síntomas negativos, en parte porque los síntomas negativos se definen como déficit en la conducta interpersonal relativa a las expectativas sociales. De forma empírica, los ni-

veles de síntomas negativos se han correlacionado con el grado de discapacidad en el funcionamiento en el rol social y ocupacional en la esquizofrenia de comienzo reciente^{90, 91} y en la esquizofrenia crónica^{92, 93}. Si bien es verdad que la formación intensiva en las habilidades sociales puede tener efectos duraderos y sustanciosos en los síntomas negativos⁹⁴, hasta la fecha, no se ha documentado ningún fármaco ni tratamientos psicosociales como efectivos en la resolución del síndrome deficitario.

Antecedentes premórbidos como pronóstico de recuperación en la esquizofrenia

Una amplia evidencia de investigación de seguimiento apoya la noción de que el deterioro que se observa en la esquizofrenia ocurre en los primeros meses y años después del comienzo de la enfermedad, seguido de una estabilización del funcionamiento que puede o no ir seguido de una mejora gradual en las fases más tardías del trastorno^{83, 95, 96}. Es difícil decir qué proporción de los clientes se recuperarán porque parece que predomina una gran heterogeneidad de resultados y porque un buen resultado, definido como una alteración leve o recuperación, puede variar entre el 21% y el 68%⁸³. Hay un consenso entre numerosas revisiones de estudios de la esquizofrenia con largos períodos de seguimiento que han implicado variables premórbidas específicas como pronósticas del resultado^{83, 95, 97}. Los factores premórbidos que sirven de indicadores pronósticos de un mal resultado incluyen: ser hombre (frente a ser mujer), edad de comienzo precoz, comienzo insidioso, malos antecedentes laborales, nivel bajo de ajuste social premórbido y un pródromo prolongado. Se desconoce hasta qué punto el tratamiento y la rehabilitación, de forma continuada y global, así como hechos a la medida de la fase del trastorno en la que se encuentra cada individuo, pueden compensar estas características premórbidas del paciente. Sin embargo, se ha visto que la formación en habilidades sociales en régimen de dos veces por semana durante un mínimo de 6 meses mejora significativamente la competencia social según cuantificaciones hechas en situaciones simuladas y ajuste social en la comunidad⁹⁸.

Uno de los factores de vulnerabilidad importantes, que con toda probabilidad está relacionado con las anomalías genéticas y del neurodesarrollo con base biológica que están presentes en las personas con esquizofrenia, es el funcionamiento social premórbido. El pronóstico de recuperación entre las personas que posteriormente desarrollan esquizofrenia es mucho más positivo cuando su ajuste premórbido haya sido mejor en la escuela, en el trabajo y en las relaciones con sus compañeros. Esta fuente de vulnerabilidad o resistencia (*resilience*)⁹⁹ puede verse influida mediante la formación sistemática de estos

individuos en habilidades sociales y de vida independiente. Se ha visto que así se puede aumentar el nivel de competencias sociales y capacidad de afrontamiento en individuos con esquizofrenia después del comienzo de su enfermedad^{31, 100-102}. El refuerzo de la competencia social de los clientes a través de programas estructurados y apropiados de formación lleva por tanto a una mayor protección contra la discapacidad y mala adaptación que, de otra forma, disminuiría su actividad social y su calidad de vida.

Aunque no se valoró el funcionamiento premórbido de los sujetos recuperados de nuestra muestra, su nivel de educación puede servir como medida que sustituye a esta variable. Dieciséis sujetos (70%) se habían graduado en la universidad antes de enfermar. El 13% (n= 3) había completado dos años de estudios universitarios antes del comienzo de su enfermedad. Tres de los otros cuatro sujetos tenían un empleo de jornada completa cuando experimentaron síntomas psicóticos por primera vez. En conjunto, parece que casi todos los sujetos recuperados estaban funcionando en niveles casi normales antes del comienzo de su trastorno psicótico y por lo tanto demuestra la importancia que tiene un buen funcionamiento premórbido en el pronóstico de recuperación.

Acceso a tratamiento global, coordinado y continuo

Se demostró la contribución que hace el tratamiento continuo, global, basado en el cliente y coordinado para conseguir buenos resultados en la esquizofrenia crónica en un estudio de seguimiento de larga duración en el que se comparó una muestra de clientes con diagnósticos precisos de esquizofrenia del estado de Vermont con una cohorte similar en el estado de Maine^{23, 24}. Mientras que el estado de Vermont estableció un sistema bien articulado de tratamiento accesible con una relación flexible con las necesidades de los clientes con esquizofrenia a principios de la década de los sesenta, el estado de Maine no actuó del mismo modo. Las cohortes de clientes esquizofrénicos crónicos de estos dos estados se emparejaron meticulosamente para edad, educación, factores demográficos y duración y gravedad de la enfermedad durante los períodos iniciales de tratamiento. La recuperación, definida como la remisión de síntomas psicóticos y una puntuación de al menos 70 en la *Global Assessment Scale* (Escala de Evaluación Global), se produjo dos veces más en el grupo de Vermont que en el de Maine.

Para completar los hallazgos derivados de las muestras de Vermont y Maine, las revisiones de los tratamientos psicosociales en combinación con medicación antipsicótica para la esquizofrenia han identificado otros estudios con índices de recidivas de cero y mejores tasas de fun-

cionamiento social cuando los servicios globales, continuos y bien coordinados eran accesibles y utilizados por los pacientes con un diagnóstico meticuloso de esquizofrenia ¹⁰³⁻¹⁰⁵. Uno de estos estudios, realizado por Hogarty et al ^{106, 107}, asignó a los pacientes con esquizofrenia de forma aleatoria a uno de 4 grupos: a) medicación antipsicótica adecuada; b) medicación más formación en las habilidades sociales; c) medicación y psicoeducación familiar, o d) medicación, formación en las habilidades sociales y psicoeducación familiar. Los índices de recidiva en el primer año para los primeros tres grupos eran del 40%, 21% y 19%, respectivamente. Lo que es interesante es que ni uno solo de los sujetos en el grupo que recibió los tres tratamientos experimentaron una recaída en el primer año de tratamiento ¹⁰⁶. No resulta sorprendente, ya que a medida que los tratamientos psicosociales se iban reduciendo y se retiraron durante el segundo año, los índices de recaídas empezaron a acercarse a los índices observados en sujetos en la condición terapéutica que se basaba exclusivamente en el tratamiento farmacológico ¹⁰⁷.

Algunas agencias de salud mental con financiación pública han desviado su enfoque hacia uno de tarifas por persona para el tratamiento psiquiátrico y rehabilitación para personas con esquizofrenia. Además de la intervención en casos de crisis, los servicios de apoyo se basan en la comunidad, medicación y otros tratamientos psiquiátricos, y algunos de estos programas ahora se sirven del empleo de transición y con apoyo, viviendas tuteladas, formación en habilidades sociales, educación para la familia y un énfasis importante en la autoayuda y actividades sociales y laborales llevadas por los usuarios. Estos nuevos desarrollos, incluido el *Assertive Community Treatment* (Tratamiento Asertivo Comunitario) ¹⁰⁸, la utilización de los servicios basados en la evidencia por equipos con las competencias profesionales requeridas ¹⁰⁹, la *Colorado Health Networks* (las redes sanitarias de Colorado) ¹¹⁰ y las *Integrated Service Agencies* (las agencias de servicios integrados) patrocinado por el Departamento de Salud Mental del Condado de Los Ángeles ¹¹¹, auguran un mayor índice de recuperación para los participantes que padecen esquizofrenia.

Si bien no se procedió a realizar una confirmación sistemática de hasta qué punto nuestros participantes en el estudio piloto recibieron un tratamiento bioconductual de alta calidad, las respuestas de los sujetos aportaron una indicación de que habían recibido un tratamiento continuo y global. Por ejemplo, 21 (91%) de los sujetos refirieron haber estado bajo tratamiento psiquiátrico en todo momento desde el comienzo de su enfermedad. Únicamente dos (8,7%) participantes dijeron que había pasado alguna vez hasta dos meses sin medicación antipsicótica. Es notable que estos dos sujetos fueron los únicos en la muestra que habían tenido más de dos ingresos psiquiátricos a lo largo de la evolución de su enfermedad.

Tal y como se ha indicado en un epígrafe anterior, 21 (91%) sujetos recibían tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico en el momento de entrevistarse para el estudio. 11 (47,8%) habían recibido formación en habilidades sociales, 13 (56,5%) refirieron que sus familiares o habían participado en un programa de psicoeducación o pertenecían a la *National Alliance for the Mentally III*, 6 (26%) habían participado en rehabilitación ocupacional y 14 (61%) habían asistido a uno o más grupos de autoayuda. En total, los pacientes refirieron que los tratamientos que recibieron eran buenos o excelentes.

Conclusión

Desde los tiempos de Kraepelin, la recuperación de la esquizofrenia se ha considerado como un fenómeno raro o incluso, imposible ¹¹². Sin embargo, estudios recientes han documentado casos de recuperación sintomática y social de la esquizofrenia en personas que sufren su primer episodio de psicosis y en otras después de muchos años de enfermedad. Informes personales de recuperación, aunque solo hayan sido anecdóticos, han aparecido de forma regular en revistas como el *Schizophrenia Bulletin*, *Psychiatric Services*, *Psychiatric Rehabilitation Journal* y *Psychiatric Rehabilitation Skills*. Estas fuentes convergentes de información sugieren que la esquizofrenia sigue una evolución heterogénea que puede llevar a una remisión sostenida de los síntomas y la vuelta a niveles premórbidos de funcionamiento, sobre todo cuando son accesibles servicios globales, basados en la evidencia, continuos, coordinados y orientados a los usuarios.

Un participante en nuestro estudio piloto dijo, “Acabo de cumplir mis 30 años de trabajo a tiempo completo como ingeniero y técnico informático en la misma empresa. Me han dado valoraciones buenas de personal y disfruto con lo que hago en mi trabajo. He recibido tratamiento constante para la esquizofrenia durante más de 24 años y he podido encontrar a psiquiatras que me escuchan y me ayudan a encontrar medicaciones que no son tóxicas. Mi matrimonio ha sido muy feliz, aunque no tenemos hijos. Acabo de terminar mi formación para servir en un *NIMH Initial Review Committee* (Comité de Revisión Inicial del Instituto Nacional de Salud Mental) para evaluar becas de investigación y me ha satisfecho mi trabajo a favor de la investigación en el capitolio con investigadores, personas de apoyo de los familiares y pacientes recuperados. Supongo que todo es posible”.

El reconocimiento de la existencia de la recuperación de la esquizofrenia es el primer paso en el estudio del fenómeno de manera empírica. Si bien se han propuesto distintos marcos para la conceptualización de la recuperación de la esquizofrenia ^{113, 114}, hasta la fecha, no han

generado estudios impulsados por hipótesis porque la definición de la recuperación de estos marcos no ha tenido la claridad ni especificidad necesarias. Para facilitar la investigación futura en este campo, hemos planteado una definición operativa de la recuperación de la esquizofrenia que se encuentra dentro del rango de funcionamiento normal en los dominios de la sintomatología, actividad laboral o académica, vida independiente y relaciones sociales. Reconocemos que nuestra definición categórica basada en criterios no es la única manera de medir la recuperación de manera fiable. De hecho, hay que alentar los enfoques alternativos para operativizar la recuperación, incluidos aquellos que perciben de la recuperación como un punto o rango de puntos en un continuo y los que usan otros dominios distintos a los que hemos incluido nosotros.

Además, hemos enumerado 10 factores relacionados con la recuperación y hemos aportado evidencia del papel que desempeñan en el proceso de recuperación. En la figura 1, presentamos estos factores con los enlaces propuestos entre ellos que pueden ser heurísticos en la promoción de la investigación que comprueba hipótesis. Sin embargo, hay que reconocer que la mayoría de la evidencia para el papel de estos factores de la recuperación se basa en correlaciones y no es experimental. Como tal, la evidencia disponible no puede probar la dirección de la

causalidad. Solamente los estudios para comprobar hipótesis, sobre todo los estudios clínicos prospectivos, de larga duración, aleatorizados y controlados que manipulan las variables dentro de cada factor son capaces de esclarecer el significado etiológico de nuestros 10 factores putativos asociados a la recuperación.

Una de las maneras más productivas de progresar en la investigación y en el conocimiento de los factores relacionados con la recuperación es mediante el diseño de estudios intervencionistas aleatorizados y controlados con asesores “ciegos” que intentan modificar uno o más de los factores en el sentido de favorecer la recuperación. Dichos estudios permitirían a los investigadores determinar si las intervenciones basadas en hipótesis dan lugar a mayor número de individuos que satisfagan los criterios de recuperación que los sujetos en condiciones de comparación o de control que no habían recibido dicha intervención. Existe una abundancia de intervenciones, tanto farmacológicas como psicosociales, que son candidatos excelentes para ser empleadas en este tipo de estudio: la formación en las habilidades sociales; psicoeducación familiar y formación en la comunicación; habilidades de resolución de problemas y de afrontamiento; empleo tutelado; tratamiento asertivo comunitario; programas de autoayuda como los clubes psicosociales; antipsicóticos atípicos, incluida la clozapina, y terapia

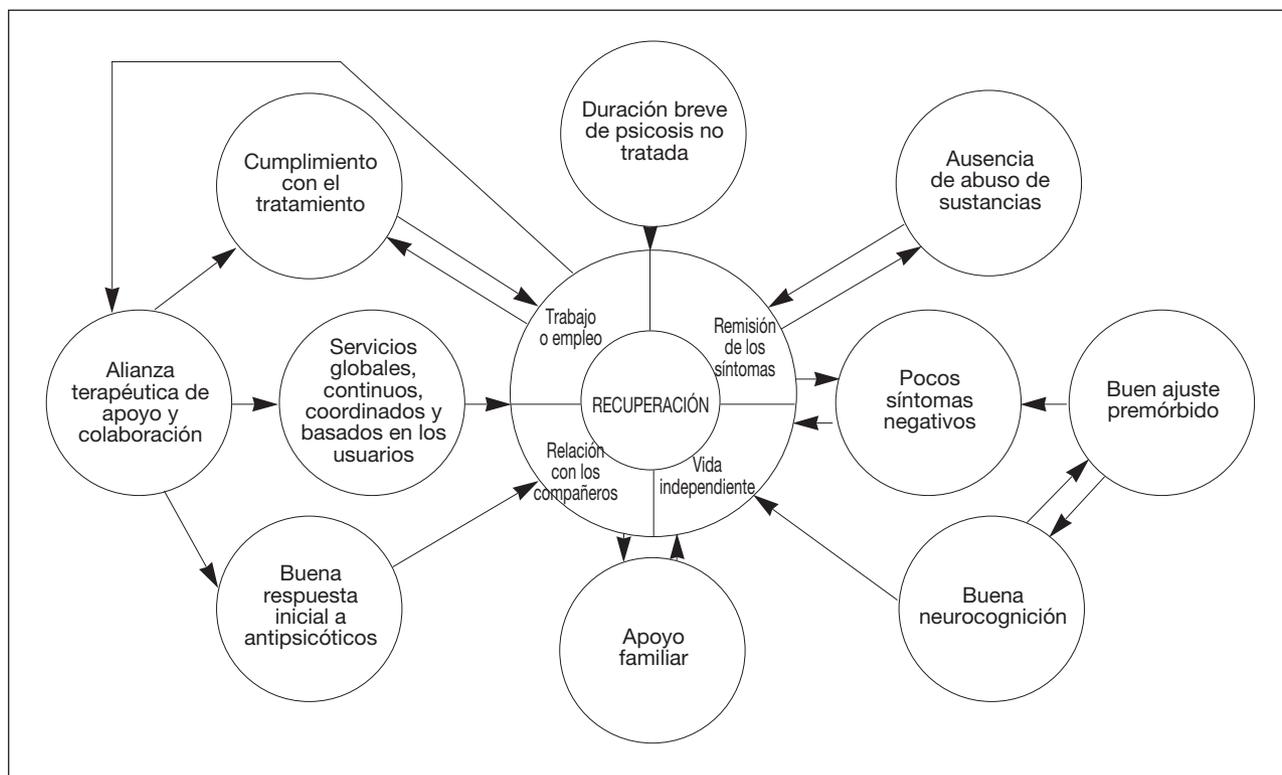


Fig 1. Factores relacionados con la recuperación, con los vínculos propuestos para aspectos relevantes de la recuperación.

cognitivoconductual. Las combinaciones de estas intervenciones, cuando se organizan y administran dentro de un programa integrado de servicios, serán más productivas para su investigación y evaluación, ya que reflejan más estrechamente las prioridades que los organismos públicos otorgan cada vez más al tratamiento y rehabilitación de las personas con esquizofrenia.

En los últimos años, se han documentado los tratamientos basados en la evidencia y los modos de reparto de servicios por el impacto favorable que ejercen en las personas con esquizofrenia. Por desgracia, la investigación basada en becas rara vez permite los estudios de intervención de larga duración que se van a necesitar para avanzar en nuestros conocimientos acerca de las variables que contribuyan a la recuperación de la esquizofrenia. Por lo tanto, uno de los impedimentos que ha de eliminarse para progresar es la renuencia del NIMH y otros organismos responsables de otorgar subvenciones para patrocinar ensayos de tratamiento prospectivos de larga duración. En la actualidad, hacen falta esfuerzos hercúleos por parte de los clínicos científicos carismáticos para organizar los estudios de larga duración de la recuperación; un ejemplo de esto es el “*Optimal Treatment Project*” (Proyecto de Tratamiento Óptimo) liderado por Ian Falloon en varios países de Europa y Oceanía¹¹⁵. Una vez que se pueda disponer de subvenciones para este tipo de trabajo, se podrá proceder a evaluarlos en términos del impacto que pueden tener sobre los factores que se consideran importantes para mejorar los índices de recuperación y también por el impacto más distal que pueden ejercer sobre los resultados de recuperación.

Con los factores enumerados en la figura 1 inspirando este tipo de investigación, podemos empezar a considerar el papel de la recuperación cognitiva compensatoria para normalizar la memoria verbal, funcionamiento ejecutivo, memoria operativa y la vigilancia¹¹⁶⁻¹¹⁸. De entre las personas con esquizofrenia cuyas funciones cognitivas están normalizadas, ¿cuántas van a poder satisfacer los criterios de recuperación?

Está claro que el apoyo familiar es susceptible al refuerzo mediante las intervenciones psicoeducativas familiares; el funcionamiento social premórbido puede verse mitigado por la formación en habilidades sociales; se ha demostrado que el abuso de sustancias responde a programas bioconductuales globales que integran tratamientos para la enfermedad mental y para el abuso de sustancias de forma concurrente; los síntomas negativos secundarios se pueden aliviar con los fármacos antipsicóticos atípicos y formación en habilidades sociales, y existe toda una variedad de métodos basados en la evidencia para mejorar el cumplimiento con el tratamiento¹¹⁹⁻¹²¹.

Se espera que al promulgar unos criterios y definiciones de recuperación operativos, se podrá promocionar la investigación que va a ayudarnos a comprender la naturale-

za de la recuperación, así como el proceso mediante el cual se produce una recuperación de la esquizofrenia. En última instancia, lo que aprendamos de los individuos que se han recuperado de la esquizofrenia debe servir para que podamos desarrollar intervenciones diseñadas para mejorar la probabilidad de una recuperación o una mejora aún mayor aunque no se llegue a la recuperación, para aquellos individuos con esquizofrenia que siguen sufriendo los estragos que conlleva este trastorno. La mejora del índice de recuperación de la esquizofrenia contribuirá en gran medida a eliminar el estigma asociado a esta enfermedad, a reducir la carga emocional que supone para las familias y aligerar el peso económico que representa la esquizofrenia para las comunidades, estados y para el país.

Bibliografía

1. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. En: Barclay RB, editor. Edimburgo: ES Livingston, 1919.
2. Bleuler E. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias. En: Zinkin J, editor. Nueva York: International University Press, 1950.
3. Bellak L, editor. Schizophrenia: A review of the syndrome. Nueva York: Logos, 1958.
4. American Psychiatric Association. DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Tercera edición. Washington, DC: APA, 1980; p. 191.
5. American Psychiatric Association. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Tercera edición. Washington, DC: APA, 1994; p. 288.
6. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JMJ, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am Psychiatry* 1992; 149:1183-8.
7. Lieberman J, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymanski S, et al. Time course and biological correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 369-76.
8. Edwards J, Maude D, McGorry PD, Harrigan SM, Cocks JT. Prolonged recovery in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (Suppl 33): 107-16.
9. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996; 22:305-26.
10. Gitlin MJ, Nuechterlein KH, Subotnik KL, Ventura J, Mintz J, Fogelson DL, et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in remitted recent-onset schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1835-42.
11. Kopala LC, Fredrikson D, Good KP, Honer WG. Symptoms in neuroleptic-naïve, first episode schizophrenia: response to risperidone. *Biol Psychiatry* 1996; 39:296-8.
12. Whitehorn JD, Lazier L, Kopala L. Psychosocial rehabilitation early after the onset of psychosis. *Psychiatr Serv* 1998; 49:1135-7.
13. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: A meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1409-16.
14. Bleuler M. A 23-year longitudinal study of 208 schizophrenics and impressions in regard to the nature of schizophrenia. En: Rosenthal D, Kety SS editors. The transmission of schizophrenia. Oxford: Pergamon, 1968.
15. Ciompi L. Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr Bull* 1980; 6:606-18.
16. Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness: I. Methodology, study sample, and overall status 32 years later. *Am J Psychiatry* 1987; 144:718-26.

17. Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness: II. Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144: 727-35.
18. Huber G, Gross G, Schuttler R. A long-term follow-up study of schizophrenia: psychiatric course of illness and prognosis. *Acta Psychiatrica Scand* 1957; 52:49-57.
19. Ogawa K, Miya M, Watarai A, Nakazawa M, Yuasa S, Utensa H. A long-term follow-up study of schizophrenia in Japan with special reference to the course of social adjustment. *Br J Psychiatry* 1987; 151:758-65.
20. Harding CM, Zubin J, Strauss JS. Chronicity in schizophrenia: Revisited. *Br J Psychiatry* 1992; 161 (Suppl 18):27-37.
21. Palmer BW, Heaton SC, Jeste DV. Older patients with schizophrenia: Challenges in the coming decades. *Psychiat Serv* 1999; 50:1178-83.
22. Paul GL, Lenz RJ. Psychosocial treatment of chronic mental patients: milieu versus social-learning programs. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1977.
23. DeSisto MJ, Harding CM, McCormick RV, Ashikaga T, Brooks GW. The Maine and Vermont three-decade studies of serious mental illness. I. Matched comparison of cross-sectional outcome. *Br J Psychiatry* 1995;167:331-8.
24. DeSisto MJ, Harding CM, McCormick RV, Ashikaga T, Brooks GW. The Maine and Vermont three-decade studies of serious mental illness. II. Longitudinal course comparisons. *Br J Psychiatry* 1995;167:338-42.
25. Strauss JS, Carpenter WT. The prediction of outcome in schizophrenia: II. Relationships between predictor and outcome variables: a report from the WHO International Pilot Study of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31:37-42.
26. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:851-5.
27. World Health Organization. International Classification of Impairment, Disabilities, and Handicaps. Geneva: World Health Organization, 1980.
28. Sturm R, Gresenz C, Pacula R, Wells K. Labor force participation by persons with mental illness. *Psychiat Serv* 2000; 50:1407.
29. Ventura J, Green MF, Shaner A, Liberman RP. Training and quality assurance on the use of the Expanded Brief Psychiatric Rating Scale: the "drift busters". *Intern J Methods in Psychiatr Res* 1993; 3:221-44.
30. Frese FJ, Stanley J, Kress K, Vogel-Scibilia S. Integrating evidence-based practices and the recovery model. *Psychiat Serv* 2001; 52:1462-8.
31. Liberman RP, Wallace CJ, Blackwell G, Eckman TA, Vaccaro JV, Kuehnel TG. Innovations in skills training for the seriously mentally ill: The UCLA Social & Independent Living Skills modules. *Innovations and Research* 1993; 2:43-60.
32. Bebbington P, Kuipers L. The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia: An aggregate analysis. *Psychol Med* 1994; 24:707-18.
33. Butzlaff RL, Hooley JM. Expressed emotion and psychiatric relapse. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:547-52.
34. Barrowclough C, Tarrier N. Social functioning and family interventions. En: Mueser KT, Tarrier N, editors. *Handbook of social functioning in schizophrenia*. Boston, MA: Allyn & Bacon, 1998; p. 327-41.
35. Falloon IRH, Held T, Cloverdale JH, Roncone R, Laidlaw TM. Family interventions for schizophrenia: A review of international studies of long-term benefits. *Psychiatric Rehabilitation Skills* 1999; 3:268-90.
36. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA* 1990; 264:2511-8.
37. Cleghorn JM, Kaplan RD, Szechtman B, Szechtman H, Brown GM, Franco S. Substance abuse and schizophrenia: Effect on symptoms but not on neurocognitive function. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:26-30.
38. Bowers MB, Mazure CM, Nelson JC, Jatlow PI. Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Psychiatr Bull* 1990; 16:81-5.
39. Tsuang MT, Simpson JC, Kronfol Z. Subtypes of drug abuse with psychosis: demographic characteristics, clinical features, and family history. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:141-7.
40. Swofford CD, Kasckow JW, Scheller-Gilkey G, Inderbitzin LB. Substance use: A powerful predictor of relapse in schizophrenia. *Schizophr Res* 1996; 20:145-51.
41. Lyons JS, McGovern MP. Use of mental health services by dually diagnosed patients. *Hosp Community Psychiatry* 1989; 40:1067-9.
42. Swanson JW, Holzer CE, Ganju VK, Jono RT. Violence and psychiatric disorder in the community: Evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Hosp & Community Psychiatry* 1990; 41:761-70.
43. Cuffel BJ. Violent and destructive behavior among the severely mentally ill in rural areas: Evidence from Arkansas' community mental health system. *Community Ment Health* 1994; 30:495-504.
44. Warner R, Taylor D, Wright J, Sloat A, Springett G, Arnold S, et al. Substance use among the mentally ill: Prevalence, reasons for use and effects on illness. *A J Orthopsychiatry* 1994; 64:30-9.
45. Shaner A, Roberts LJ, Eckman TA, Racenstein JM, Tucker DE, Tsuang JW, et al. Sources of diagnostic uncertainty for chronically psychotic cocaine abusers. *Psychiatr Serv* 1998; 49:684-90.
46. Lo WH, Lo T. A ten-year follow-up study of Chinese schizophrenic in Hong Kong. *Br J Psychiatry* 1977; 131:63-6.
47. Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone E. The Northwick Park study of first episodes of schizophrenia: II. A randomized controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1986;148:120-7.
48. Fenton WS, McGlashan TH. Sustained remission in drug-free schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1987;144:1306-9.
49. Helgason L. Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: What could have been prevented? *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81:231-5.
50. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991; 17:325-51.
51. Lieberman JA, Fenton WS. Delayed detection of psychosis: causes, consequences and effect on public health. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1727-30.
52. McGlashan TK. Early detection and intervention in schizophrenia: Research. *Schizophr Bull* 1996; 22:327-45.
53. McGlashan TK. Symposium on intervention for the psychotic prodrome, presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 2001.
54. May PR, Van Putten T, Yale C. Predicting outcome of antipsychotic drug treatment from early response. *Am J Psychiatry* 1980; 137:1088-9.
55. Awad AG, Hogan TP. Early treatment events and prediction of response to neuroleptics in schizophrenia. *Prog in Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985; 9:585-8.
56. Klimke A, Kleiser E, Lehman E, Miele L. Initial improvement as a criterion for drug choice in acute schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26: 25-9.
57. Ayers T, Liberman RP, Wallace CJ. Subjective response to antipsychotic drugs: failure to replicate predictions of outcome. *J-Clin Psychopharmacol* 1984; 4:89-93.
58. Davis JM. Overview: maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1975; 132:1237-45.
59. Hoge SK, Appelbaum PS, Lawlor T, Beck JC, Litman R, Greer A, et al. A prospective, multicenter study of patients' refusal of antipsychotic medication. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:949-56.
60. Weiden P, Olfson M, Essock S. Medication noncompliance in schizophrenia: Effects on mental health service policy. En: Blackwell B, editor. *Treatment compliance and the therapeutic alliance*. Nueva York: Harwood Academic Publishers, 1997; p. 35-60.
61. Corrigan PW, Liberman RP, Engel J. From compliance to adherence in psychiatric treatment: Strategies that facilitate collaboration between practitioners and patient. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41:1203-11.

62. Lehman AF, Steinwachs DM, and PORT Co-investigators: Translating research into practice. The schizophrenia patient outcomes research team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull* 1998; 24:1-10.
63. Scott JE, Dixon LB. Psychological interventions for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21:621-30.
64. Mueser KT, Bond GR. Psychosocial treatment approaches for schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 2000; 13:27-35.
65. Gunderson JG. Patient/therapist matching: a research evaluation. *Am J Psychiatry* 1978; 135:1193-7.
66. Lamb HR. One-to-one relationships with the long-term mentally ill: Issues in training professionals. *Community Ment Health J* 1988; 24:328-37.
67. Dingman CW, McGlashan TH. Psychotherapy. En: Bellack AS, editor. *A Clinical Guide for the Treatment of Schizophrenia*. Nueva York, NY: Plenum Press, 1989; p. 263-82.
68. Frank AF, Gunderson JG. The role of the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia: Relationship to course and outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:228-36.
69. Kopelowicz A, Corrigan P, Wallace C, Lieberman RP. Biopsychosocial rehabilitation. En: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, editors. *Psychiatry*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996; p. 1513-34.
70. Lieberman RP, Hilty DM, Drake RE, Tsang HWH. Requirements for multidisciplinary teamwork in psychiatric rehabilitation. *Psychiatr Serv* 2001; 52:1331-42.
71. Hogarty GE, Goldberg SC, Schooler N. Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenia patients. III. Adjustment of non-relapsed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31:609-18.
72. Gunderson JG, Frank AF, Katz HM, Vannicelli ML, Frosch JP, Knapp PH. Effects of psychotherapy in schizophrenia: II. Comparative outcome of two forms of treatment. *Schizophr Bull* 1984; 10:564-98.
73. Spaniol L, Koehler M. *The Experience of Recovery*. Center for Psychiatric Rehabilitation: Boston University, 1994.
74. Nuechterlein KH, Subotnik KL, Gitlin M, Dawson ME, Ventura J, Snyder KS, et al. Neurocognitive and environmental contributors to work recovery after initial onset of schizophrenia: Answers from path analyses. *Schizophr Res* 1999; 36:179.
75. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153:321-30.
76. Gold JM, Bryant NL, Vladar K, Buchanan RW. Successful vocational functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 24:222.
77. Kopelowicz A, Lieberman RP. Biobehavioral treatment and rehabilitation of persons with serious mental illness. En: Scotti JR editor. *New Directions in Behavioral Interventions: Principles, Models, and Practices*. Baltimore, MD: Brookes Publishing Company, 1999, p. 103-28.
78. Lieberman RP: Cognitive remediation in schizophrenia. En: Kashima H, Mizuno M, editors. *Comprehensive Treatment of Schizophrenia: Linking Neurobehavioral Findings to Psychosocial Approaches* [in press]. Tokyo: Springer-Verlag, 2002.
79. Lieberman RP, Gutkind D, Mintz J, Green M, Marshall BD, Robertson MJ. Impact of risperidone vs. haloperidol on activities of daily living on a social learning unit for treatment refractory schizophrenia. [in press]. *Comprehensive Psychiatry*, 2002.
80. Bond GR, Becker DR, Drake RE, Rapp CA, Meisler N, Lehman AF, et al. Implementing supported employment as an evidence-based practice. *Psychiatr Serv* 2001; 52:313-22.
81. Pogue-Geile MF, Harrow M. The longitudinal study of negative symptoms in schizophrenia. En: Grinker RR, Harrow M, editors. *Clinical Research in Schizophrenia: A multidimensional approach*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1987; p. 189-99.
82. Buchanan RW, Gold, JM. Negative symptoms: diagnosis, treatment and prognosis. *Intern Clin Psychopharmacol* 1996; (Suppl 2): 3-11.
83. Davidson L, McGlashan TH. The varied outcomes of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997; 42:34-43.
84. Glynn SM. Psychopathology and social functioning in schizophrenia. En: Mueser KT, Tarrier N, editors. *Psychosocial functioning in schizophrenia*. Allyn & Bacon; Boston:1998; p. 66-78.
85. Fenton WS, McGlashan TH. Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:351-6.
86. Liddle PF, Morris DL. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry* 1991; 158:340-5.
87. Strauss M. Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19:215-32.
88. Hammer MA, Katsanis J, Iacono WG, The relationship between negative symptoms and neuropsychological performance. *Biol Psychiatry* 1995; 37:828-30.
89. Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen N. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1342-8.
90. Johnstone EC, MacMillan JF, Frith CD, Bennm DK, Crow TJ. Further investigation of the predictors of outcome following first schizophrenic episodes. *Br J Psychiatry* 1990; 157:182-9.
91. Van der Does AJ, Dingemans PM, Linszen DH, Nugter MA, Scholte WF. Symptoms dimensions and cognitive and social functioning in recent-onset schizophrenia. *Psychol Med* 1993; 23:745-53.
92. Morrison RL, Bellack AS, Wixted JT, Mueser KT. Positive and negative symptoms in schizophrenia: A cluster-analytic approach. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178:377-84.
93. Lysaker P, Bell M. Negative symptoms and vocational impairment in schizophrenia: Repeated measurements of work performance over six months. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91:205-8.
94. Kopelowicz A, Lieberman RP, Mintz J, Zarate R. Efficacy of social skills training for deficit versus nondeficit negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154:424-5.
95. McGlashan TH. A selective review of recent North American long-term follow-up studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 14:515-42.
96. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:241-7.
97. Bland RC. Predicting the outcome in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1982; 27:52-62.
98. Heinssen RK, Lieberman RP, Kopelowicz A. Psychosocial skills training for schizophrenia: Lessons from the laboratory. *Schizophr Bull* 2000; 26:21-46.
99. Wolkow KE, Ferguson H. Community factors in the development of resiliency. *Community Ment Health J* 2001; 37:489-98.
100. Wallace CJ, Lieberman RP. Social skills training for patients with schizophrenia: A controlled clinical trial. *Psychiatry Res* 1985; 15:239-47.
101. Marder SR, Wirshing WC, Mintz K, McKenzie J. Two-year outcome of social skills training and group psychotherapy for outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1585-92.
102. Glynn SM, Mader SR, Lieberman RP, Blair K, et al. Supplementing clinic based skills training for schizophrenia with manualized community support: Effects on social adjustment. [in press] *Am J Psychiatry*.
103. Lieberman RP, Vaccaro JV, Corrigan PW. Psychiatric rehabilitation. En: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1995.
104. Penn DL, Mueser KT. Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:607-17.
105. Goldstein MJ. Psychosocial treatments for individuals with schizophrenia and related disorders. En: Miller NE, Magruder KM, editors. *Cost-effectiveness of psychotherapy: A guide for practitioners, researchers, and policymakers*. Nueva York: Oxford University Press, 1999; p. 235-47.
106. Hogarty GE, Anderson CM, Reiss DJ, Kornblith SJ, Greenwald DP, Jarna CD, et al. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:633-42.
107. Hogarty GE, Anderson CM, Reiss DJ, Kornblith SJ, Greenwald DP, Ulrich RF, et al. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia: II. Two-year effects of a controlled study on relapse and adjustment. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:340-7.
108. Stein LJ, Santos LB. Assertive community treatment of persons with severe mental illness. Nueva York: Norton, 1998.

109. Liberman RP, Hilty DM, Drake RE, Tsang HW. Requirements for multidisciplinary teamwork in psychiatric rehabilitation. *Psychiatr Serv* 2001; 52:1331-42.
110. Forquer S, Knight E. Managed care: recovery enhancer or inhibitor? *Psychiatr Serv* 2001; 52:25-6.
111. Chandler D, Meiser J, Hu T, Mc Gowen M, Madison K. A capitated model for a cross-section of severely mentally ill clients: employment outcomes. *Community Ment Health J* 1997; 33:501-16.
112. Warner R. Recovery from schizophrenia: psychiatry and political economy. Londres: Routledge & Kegan Paul, 1985.
113. Anthony W. Recovery from mental illness. *Psychosocial Rehabilitation Journal* 1993;16:12-23.
114. Davidson L, Strauss JS. Beyond the psicosocial model: Integrating disorder, health and recovery. *Psychiatry* 1995; 58:44-55.
115. Falloon IRH. Optimal treatment for psychosis in an international, multi-site demonstration project. *Psychiat Serv* 1999; 50:615-8.
116. Van der Gaag M, Kern RS, Van den Bosch RJ, Liberman RP. A controlled trial of cognitive remediation in schizophrenia [in press]. *Schizophr Bull* 2002.
117. Wexler BE, Hawkins KA, Rounsaville B, Anderson M, Sernyak MJ, Green MF. Normal neurocognitive performance after extended practice in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 26:173-80.
118. Wykes T, Reeder C, Corner J, Williams C, Everitt B. The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25:291-307.
119. Drake RE, Essock SM, Shaner A, Carey KB, Minkoff K, Kola L, et al. Implementing dual diagnosis services for clients with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2001; 52:469-76.
120. Mellman TA, Miller AL, Weissman EM, Crismon ML, Essock SM, Marder SR, et al. Evidence-based pharmacologic treatment for people with severe mental illness: A focus on guidelines and algorithms. *Psychiatr Serv* 2001; 52:619-25.
121. Dixon L, McFarlane WR, Lefley H, Lucksted A, Cohen M, Falloon I, et al. Evidence-based practices for services to families of people with psychiatric disabilities. *Psychiatr Serv* 2001; 52:903-10.