

1

11282



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
DR. SALVADOR ZUBIRAN  
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA DR. RAMON DE LA FUENTE

**ESTUDIO DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON PRIMER  
EPISODIO PSICOTICO: CURSO CLINICO, PERSONALIDAD  
Y GENOTIPOS MOLECULARES**

**TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS**

**DR. ROGELIO APIQUIAN GUITART**

TUTOR: DR. HUMBERTO NICOLINI SANCHEZ  
COTUTORES: DR. AUGUSTO FERNANDEZ GUARDIOLA  
DR. ALDO SUAREZ NENDOZA

294572

MEXICO, D. F.

FEBRERO, 2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

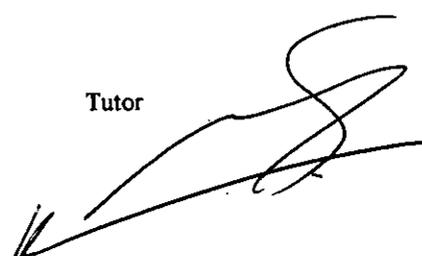
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Este trabajo fue posible gracias al apoyo incondicional de mi esposa Rosa Elena y gracias a la dirección de mis Tutores Dr. Humberto Nicolini y Dr. Augusto Fernández Guardiola.

Por otro lado agradezco a CONACYT por el apoyo que me brindó como becario y a su apoyo financiero otorgado en el periodo de 1995 a 1998 (proyecto 0828P-H denominado Estudio del primer episodio psicótico). Así como la colaboración en la preparación de esta tesis de la Psicóloga Ana Frena, Dr. Carlos Cruz, y la Dra. Cristina Lóyzaga.

**Este trabajo de tesis cumple con los requisitos indispensables de calidad y aporta un nuevo conocimiento en el área de la psiquiatría planteando futuras líneas de investigación representando un estudio con originalidad.**

Tutor



Dr. Humberto Nicolini Sánchez

## Resumen

El estudio de pacientes con primer episodio psicótico permite evaluar el curso de los trastornos psicóticos al eliminar el efecto de la cronicidad y las múltiples hospitalizaciones.

**Objetivo:** Determinar la asociación entre el curso clínico, la personalidad y la presencia de los genotipos moleculares de D<sub>4</sub> y 5HTT en un grupo de pacientes con primer episodio psicótico durante un año de seguimiento.

**Método:** El diseño del estudio fue observacional de tipo cohorte incipiente. El diagnóstico se realizó con una entrevista semiestructurada (SCAN). En la fase basal se evaluaron los síntomas psicóticos, afectivos, síntomas extrapiramidales, acatisia y movimientos anormales con escalas específicas. Se examinaron los caminos de atención, el funcionamiento premórbido, psicosocial y la personalidad. Se determinaron los genotipos del receptor D<sub>4</sub> y 5HTT. En la fase de seguimiento a un año se determinó el curso de la enfermedad evaluando cada tres meses los síntomas, efectos colaterales del tratamiento y el funcionamiento psicosocial. Al final del estudio se determinaron los índices de recaída y recuperación.

**Resultados:** En la fase inicial del estudio se incluyeron 80 pacientes, 43 hombres (53.8%) y 37 mujeres (46.3%), con una edad promedio de 27.6 +/- 8.9 años. La muestra se dividió en psicosis afectivas 23 pacientes (28.8%) y en psicosis no afectivas 57 pacientes (71.3%). El diagnóstico inicial de una paciente con depresión psicótica se cambió a trastorno esquizoaectivo y 2 pacientes con trastorno esquizofreniforme a esquizofrenia paranoide. El 34% de la muestra mostró un bajo funcionamiento premórbido y una comorbilidad con abuso de sustancias del 43%. Presentaron una disminución en la búsqueda de la novedad, una mayor evitación del daño, una baja autodirección y una alta autotrascendencia al evaluar la personalidad. En el grupo de las psicosis no afectivas predominaron los hombres, solteros, desempleados, presentaron una mayor escolaridad, comorbilidad con abuso de sustancias con riesgo para consumir marihuana, síntomas negativos más severos, bajo funcionamiento premórbido, deterioro ocupacional y funcionamiento sexual. La Duración de la Psicosis no tratada fue de 60 semanas, siendo mayor en la esquizofrenia (85 semanas). Los pacientes presentaron una menor frecuencia del alelo largo del 5HTT y el DRD4 mostró una menor frecuencia en las psicosis afectivas. En la fase de seguimiento se incluyeron 66 pacientes ( 34 hombres y 32 mujeres), se perdieron 7 pacientes, el índice de seguimiento fue 89.3%. La dosis promedio de clorpromazina fue de 335 mg/día y el tiempo de tratamiento fue mayor en las psicosis no afectivas. El 40.9% (27 pacientes) suspendió el tratamiento. Los pacientes con una DPNT corta presentaron una mejor recuperación. El 47 % presento recaída y el 83% se recupero. El principal factor asociado a la recaída fue la suspensión del tratamiento y en la recuperación el genero femenino.

**Conclusiones:** Los hallazgos del estudio sugieren que la DPNT es un factor importante en la recuperación en los pacientes con primer episodio psicótico, por lo que se propone implementar un programa de detección temprana para mejorar el pronóstico.

## Índice de Gráficas y Figuras

Figura 1. Esquema de la evolución de un primer episodio psicótico .....	14
Tabla 1. Los cambios neurobiológicos en la esquizofrenia comparados con los cambios normales en la adolescencia .....	70
Tabla 2 Hallazgos neurobiológicos durante el primer episodio de esquizofrenia.....	72
Gráfica 1. Distribución por diagnóstico.....	113
Tabla 3. Características clínicas de la muestra en el inicio del estudio.....	114
Tabla 4. Frecuencia de antecedentes heredofamiliares en la muestra total.....	116
Tabla 5. Frecuencias de diagnósticos en familiares entre los distintos grupos de primer episodio.....	117
Tabla 6. Diferencias demográficas y clínicas entre grupos diagnósticos de primer episodio.....	118
Tabla 7. Ajuste premórbido y funcionamiento psicosocial en pacientes con primer episodio psicótico.....	119
Gráfica 2. Comorbilidad con abuso de sustancias en pacientes con primer episodio psicótico.....	121
Tabla 8. Dimensiones del ITC entre pacientes de primer episodio y la muestra empleada en la estandarización del instrumento.....	122
Tabla 9. Trayectorias en la búsqueda de atención de pacientes con primer episodio psicótico.....	123
10. Principales problemas que originaron la búsqueda de ayuda en pacientes con primer episodio psicótico.....	124
Tabla 11. Tratamiento recibido en cada contacto realizado en la búsqueda de ayuda de los pacientes con primer episodio psicótico.....	125
Gráfica 3 Primer contacto con un servicio de psiquiatría de los pacientes con primer episodio psicótico.....	126

Tabla 12. Duración de la psicosis no tratada en los distintos grupos diagnósticos de primer episodio psicótico.....	127
Gráfica 4. Promedio de la duración de la psicosis no tratada en los grupos diagnósticos de primer episodio psicótico.....	128
Gráfica 5. Promedio de la duración de la psicosis no tratada en los grupos diagnósticos de primer episodio psicótico, con la esquizofrenia como grupo independiente.....	129
Tabla 13. Frecuencia de alelos del gen del receptor DRD4 entre pacientes con primer episodio psicótico y sujetos sanos.....	130
Tabla 14. Frecuencia de los alelos del gen de transportador de serotonina entre pacientes con primer episodio psicótico y sujetos sanos.....	131
Tabla 15. Distribución de genotipos del receptor DRD4 y transportador de serotonina entre pacientes con primer episodio psicótico y sujetos sanos.....	131
Tabla 16. Frecuencias de portadores 4-R y 7-R del polimorfismo DRD4 y portadores "I" del polimorfismo 5-HTT entre grupos diagnósticos entre de primer episodio psicótico y sujetos sanos.....	132
Tabla 17. Comparación de características demográficas entre grupos diagnósticos de pacientes con primer episodio psicótico incluidos en la fase de seguimiento.....	134
Tabla 18. Comparación de características clínicas entre grupos diagnósticos de pacientes con primer episodio psicótico incluidos en la fase de seguimiento.....	135
Tabla 19. Dosis promedio de clorpromazina durante el año de seguimiento de los pacientes con primer episodio psicótico.....	136
Tabla 20. Tratamiento farmacológico a lo largo del seguimiento de los pacientes con primer episodio psicótico.....	137
Tabla 21. Evolución de los síntomas positivos y negativos evaluados con la escala PANSS en los pacientes con primer episodio psicótico por grupo diagnóstico a lo largo del año.....	138
Gráfica 6. Curso de los síntomas positivos evaluados con la escala PANSS de los pacientes con primer episodio psicótico divididos de acuerdo al periodo de psicosis no tratada en un año de seguimiento.....	139
Tabla 22. Funcionamiento psicosocial global entre grupos diagnósticos y de	

duración de psicosis no tratada de pacientes con primer episodio psicótico a lo largo del año.....	141
Gráfica 7. Pacientes no recuperados al 12° mes de acuerdo a la duración de la psicosis no tratada evaluados con la escala pronóstica.....	143
Gráfica 8. Curva de sobrevivencia de recaída y grupos de duración de psicosis no tratada.....	145
Gráfica 9. Curva de sobrevivencia de recaída en los grupos diagnósticos de pacientes con primer episodio psicótico.....	146
Gráfica 10. Riesgo acumulado de recuperación entre grupos diagnósticos de pacientes con primer episodio psicótico.....	147
Gráfica 11. Riesgo acumulado de recuperación entre grupos de duración de Psicosis no tratada.....	148
Tabla 23. Regresión de Cox, factores asociados a la recaída en pacientes con primer episodio psicótico.....	149
Tabla 24. Regresión de Cox, factores asociados a la recuperación en pacientes con primer episodio psicótico.....	149

## INDICE TEMATICO

<b>Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>7</b>
Criterios para los estudios de primer episodio psicótico.....	10
Definición del curso del padecimiento.....	12
La definición de "inicio".....	15
El diagnóstico.....	15
Definiciones de recuperación-recaída-recurrencia.....	19
Estudios de primer episodio psicótico.....	21
Reportes estadísticos.....	22
Estudios de seguimiento retrospectivos.....	23
Estudios de seguimiento prospectivos.....	24
Personalidad y psicosis.....	53
Comorbilidad y primer episodio psicótico.....	58
Ajuste premórbido y funcionamiento psicosocial en el primer episodio psicótico.....	61
La neurobiología del primer episodio psicótico.....	69
Evidencias de la psicosis no tratada.....	72
Genética y psicosis.....	81
<b>Justificación.....</b>	<b>85</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>88</b>
<b>Objetivo Principal.....</b>	<b>89</b>
<b>Objetivos secundarios.....</b>	<b>89</b>
<b>Metodología.....</b>	<b>89</b>
Diseño del estudio.....	89
Población.....	89
Criterios de inclusión.....	90
Criterios de exclusión.....	90
Criterios de eliminación.....	90
Descripción de las escalas y entrevistas utilizadas.....	91
Procedimiento.....	104
Análisis estadístico.....	109
<b>Consideraciones éticas.....</b>	<b>110</b>

<b>Resultados</b> .....	<b>111</b>
Características demográficas y clínicas en la fase inicial del estudio.....	111
Comorbilidad con abuso de sustancias .....	120
Dimensiones de temperamento y carácter.....	121
Trayectorias en la búsqueda de atención.....	122
Duración de la psicosis no tratada .....	127
Genotipos DRD4 y transportador de serotonina .....	130
Seguimiento a un año.....	133
Recuperación y recaída al año de seguimiento.....	141
<b>Discusión</b> .....	<b>150</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>163</b>
<b>Referencias</b> .....	<b>166</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>209</b>

## INTRODUCCION

El término psicosis fue introducido por primera vez en 1845 durante la época del romanticismo por Ernst Von Feuchtersleben para advertir un trastorno mental severo que afectaba tanto a las partes psicológicas como a las físicas de una persona, refiriéndose al énfasis que se hacía en esta época de la unidad entre mente y cuerpo. Feuchtersleben dividió a las psicosis en cuatro categorías, llamándolas psicopatías: Idiocia, delirios fijos, manía y locura (Beer, 1995).

Con el surgimiento del materialismo en la psiquiatría el término incluyó a todos los demás trastornos mentales aunque no fueran severos. Los psiquiatras alemanes trataron de encontrar una relación del cuadro clínico de la psicosis con ciertas lesiones anatómicas, por ejemplo Alzheimer fue el primero en referirse a la psicosis como una enfermedad de la corteza cerebral (Berrios, 1987). Westphal y Koeppel, pertenecientes a la corriente materialista, en sus escritos sobre la "psicosis refleja" mencionaron los medios por los que un trastorno mental podría desarrollarse a la manera de un reflejo fisiológico, enfatizando la unidad de los trastornos neurológicos y mentales (Beer, 1995).

Los psiquiatras que trabajaban en los asilos elaboraron descripciones bastante detalladas acerca del curso de las enfermedades, aportando una importante contribución. Uno de estos psiquiatras fue Kraepelin quien centró su atención en la conducta y las características del lenguaje y no solamente en el pensamiento y las alteraciones perceptuales de los pacientes, además de ser reconocido por su descripción de la psicosis, dividiéndola en demencia precoz y enfermedad maniaco depresiva (Berrios, 1988).

Adolf Meyer en 1901 fue el primero en definir la psicosis como entidad nosológica describiéndola como una enfermedad específica con un origen, curso y síntomas característicos. Posteriormente Wernicke propuso una clasificación radicalmente diferente a la de Kraepelin basándose en su teoría de la afasia, dividiendo a la psicosis en 3 categorías: psicosensoorial, psicomotora e intrapsíquica. Poco después su

alumno Bonhoeffer dio a conocer sus descripciones sobre las "psicosis exógenas" donde postulaba que una gran variedad de factores podrían causar el mismo cuadro clínico en oposición a Kraepelin quien propuso que la enfermedad física es causada por un agente específico. Schneider en 1930 retomó los conceptos de Kraepelin, ya que diferenció la psicosis de la psicopatía y de la neurosis, negándose a utilizar la palabra psicosis como sinónimo de trastorno mental y estableció a la psicosis como una enfermedad de posible origen genético, concepto utilizado en la Alemania Nazi para sostener su ideología de la purificación de la raza (Beer, 1995).

Los psiquiatras de Escandinavia persistieron en defender el término de psicosis psicogénica, algunos las vieron como puentes entre las dos enfermedades Kraepelianas y mantuvieron viva la teoría unitaria de la psicosis de finales del siglo XIX. Guinness propuso que las psicosis atípicas forman un puente entre las psicosis y las neurosis (Beer, 1995).

A través de la historia el término psicosis ha reflejado el contexto cultural en el que ha sido utilizado así como la poca atención hacia un enfoque global, en donde tenemos que tomar en cuenta que existen varias categorías de psicosis con distintas manifestaciones y probablemente diferentes factores etiológicos. La psicosis es definida como un síndrome que se caracteriza por la presencia de síntomas psicóticos como: delirios (creencias falsas), alucinaciones (percepciones sin estímulo), conductas extrañas y un inadecuado contacto con la realidad. Este síndrome se presenta en los distintos trastornos psicóticos. La clasificación de estos trastornos comprende a la esquizofrenia, caracterizada por la presencia de síntomas psicóticos por un período no menor a 6 meses y se acompaña de un deterioro psicosocial; el trastorno esquizofreniforme comparte las mismas características de la esquizofrenia, pero su duración es menor a 6 meses; el trastorno esquizoafectivo se caracteriza por la presencia de síntomas psicóticos y afectivos (depresión y/o manía); la psicosis reactiva breve es un trastorno que tiene una duración menor de un mes; el trastorno delirante se caracteriza por la presencia de delirios y una menor frecuencia de otros síntomas psicóticos y la psicosis inespecífica se refiere a la presencia de síntomas psicóticos que no pueden ser clasificados en alguna de las categorías anteriores.

Finalmente, la depresión mayor y el trastorno bipolar (presencia de manía o hipomanía y síntomas depresivos) pueden presentar síntomas psicóticos asociados a los síntomas afectivos.

Encontramos varios estudios longitudinales de pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia que se han realizado tanto en Norteamérica y Europa, buscando identificar factores clínicos, sociales y ocupacionales asociados al curso que presenta esta enfermedad. Sin embargo la mayoría de estos estudios presentan serias limitaciones metodológicas, una de las principales es que con mucha frecuencia existe dificultad para obtener una muestra homogénea de pacientes con respecto a la etapa de la enfermedad que cursan. Para la evaluación de factores pronósticos es muy importante contar con una muestra de pacientes que se encuentren al inicio de su padecimiento (McGlashan, 1988).

La mayoría de los estudios de seguimiento de pacientes con esquizofrenia incluyen a pacientes que han tenido múltiples hospitalizaciones y niveles variables de cronicidad, como se sabe, ésto puede influir tanto en el curso como en el pronóstico (Ram, 1992).

Ilustrando lo anterior encontramos que Shepherd y colaboradores realizaron un estudio de seguimiento del curso de 107 pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia de los cuales 49 presentaban su primera hospitalización y el resto contaba con el antecedente de hospitalizaciones previas. Los pacientes con su primera admisión mostraron menor porcentaje de recaída durante los 5 años de seguimiento, menor tiempo de estancia intrahospitalaria y mayor índice de recuperación en comparación con los pacientes con múltiples hospitalizaciones (Shepherd, 1989).

Un gran problema en la investigación de la esquizofrenia es la gran variabilidad de los hallazgos reportados. Lo anterior puede ser debido a la presumible heterogeneidad de la esquizofrenia, además de la influencia que puede originar la discrepancia entre las definiciones y criterios utilizados en los diferentes estudios.

En general existe un gran contraste de los hallazgos reportados entre los estudios en donde son incluidos pacientes con múltiples admisiones hospitalarias y los estudios de primer episodio. Las investigaciones con sujetos en quienes se ha iniciado recientemente la enfermedad dan la oportunidad de obtener un mayor conocimiento de la naturaleza del padecimiento bajo observación debido a que se eliminan factores como la exposición a un tratamiento farmacológico y el desarrollo de síntomas crónicos, evitando de esta forma la modificación del curso de la enfermedad. Tradicionalmente la investigación de los trastornos psicóticos ha sido dominada por estudios en donde se incluyen a pacientes en etapas avanzadas del padecimiento (Kirch, 1992).

## **ANTECEDENTES**

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales que tienen un alto costo para la sociedad, su incidencia es baja (1 en 100,000 por año), pero su prevalencia es alta, pues representa 1% de la población mundial. Su curso es crónico y se inicia generalmente durante la adolescencia o en la etapa productiva de un individuo. El principal problema de la esquizofrenia es la incapacidad que ocasiona en las diferentes áreas del funcionamiento general, creando un enorme sufrimiento al paciente y a su familia.

La etiología de la esquizofrenia aún se desconoce, pero la investigación ha permitido demostrar que son necesarias ciertas condiciones para que se desarrolle la psicosis. Estas son: los factores ambientales y la vulnerabilidad del sujeto a desarrollar la psicosis. Esta vulnerabilidad es probablemente genética pero no se manifiesta hasta la adolescencia tardía; se expresa por medio de un déficit neurobiológico y hasta ahora se desconoce con precisión cuáles son los factores que hacen que se manifieste en esta época del ciclo vital (Hoffman & McGlashan, 1993). La alteración neurobiológica es clínicamente silenciosa hasta que aparecen los síntomas prodrómicos o psicóticos. Entonces se pueden demostrar con mediciones neuropsicológicas, las alteraciones cognitivas, que son crónicas e irreversibles (Bilder, 1992; Hoff, 1992).

Los estudios recientes sobre el primer episodio psicótico indican que el tiempo promedio entre la aparición de los síntomas psicóticos y el primer tratamiento efectivo es de alrededor de un año o más (Beiser, 1993; Apiquian, 1997). La esquizofrenia se considera como un problema de salud pública debido a que las personas que padecen síntomas psicóticos son vulnerables a presentar conductas irracionales, inapropiadas, poco predecibles y potencialmente peligrosas (abuso de sustancias, suicidio, etc.). Una de las teorías actuales postula que la psicosis activa puede ser resultado de un trastorno neurobiológico tóxico que acelera el déficit primario y permite que se inicie el padecimiento (Wyatt, 1991). Por estas dos razones es necesario reducir el tiempo que estos pacientes permanecen sin recibir tratamiento mediante la detección temprana y un tratamiento adecuado.

Uno de los grandes problemas en la investigación de la esquizofrenia es la gran variabilidad de los hallazgos reportados. Lo anterior puede deberse a la supuesta heterogeneidad de la esquizofrenia, además de la influencia que puede tener la discrepancia entre las definiciones y los criterios utilizados en los diferentes estudios. La mayoría de los estudios de seguimiento en los pacientes con esquizofrenia se han hecho en pacientes que han tenido múltiples hospitalizaciones y niveles variables de cronicidad, lo que influye definitivamente tanto en el curso como en el pronóstico de la enfermedad (Ram, 1992).

La bibliografía incluye varios estudios longitudinales de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, llevados a cabo tanto en Norteamérica como en Europa, que buscan identificar los factores clínicos, sociales y ocupacionales relacionados con el curso que presenta esta enfermedad. Sin embargo, la mayoría de estos estudios tienen serias limitaciones metodológicas; una de las principales es que frecuentemente se dificulta obtener una muestra homogénea de pacientes que están en la misma etapa de la enfermedad. Para la correcta evaluación de los factores pronósticos es importante poder contar con una muestra de pacientes que se encuentren al principio de su padecimiento (McGlashan, 1988).

El Instituto Nacional de Salud Mental de Norteamérica, en un esfuerzo para conocer con más detalle la naturaleza de la esquizofrenia, formó, en 1988, un grupo de investigación encaminado a estudiar varias áreas: la neuroimagen, la neuroquímica, la genética, la inmunología, el tratamiento y la disposición de los servicios de atención. Recomendó que para alcanzar dichos objetivos, en las futuras investigaciones se incluyeran pacientes que estuvieran en su primer episodio psicótico, para evaluar de esta forma el curso de la enfermedad antes de que los pacientes reciban el tratamiento farmacológico y aparezcan síntomas psicóticos crónicos (Kirch, 1992) .

Los estudios de primer episodio ofrecen ciertas ventajas como: eliminar el efecto de la cronicidad y el de la hospitalización; incluir a los pacientes que no han recibido tratamiento farmacológico, logrando así una mejor evaluación clínica por permitir la realización de estudios prospectivos que evalúen el curso del padecimiento y hagan posible identificar de algunos factores biológicos, sociales y clínicos que puedan estar asociados con la etiología y la psicopatología de estos episodios (Keshavan, 1992) .

Además, los estudios en pacientes que atraviesan por su primer episodio psicótico, pueden aumentar los conocimientos sobre la fluctuación de la severidad observada durante los primeros años después de iniciado un trastorno esquizofrénico. Esto es importante porque se ha establecido que después de 5 años de haber comenzado un episodio de esquizofrenia ya no fluctúa tanto la severidad del cuadro en comparación con los primeros años (Eaton, 1992).

Se han utilizado principalmente tres estrategias para identificar a los pacientes que tienen el primer episodio. La primera de estas estrategias, que se considera como la ideal, es hacer estudios comunitarios prospectivos para detectar a las personas que tengan síntomas psicóticos que se hayan iniciado recientemente, y se combina esta estrategia con una muestra de pacientes hospitalizados para poder generalizar las observaciones. Se debe de utilizar este tipo de muestras poblacionales debido a que la búsqueda de tratamiento en una comunidad está influenciada por factores sociales, económicos y clínicos, y por la forma en que se administran los servicios de salud; esto es importante

funcionamiento global. Aunque estas son las principales manifestaciones de dicho síndrome, no hay que olvidar que cada trastorno psicótico tiene sus características particulares.

Como se mencionó anteriormente, hay diversos métodos para evaluar a los pacientes que han tenido el primer episodio psicótico, entre los que se incluyen los estudios comunitarios y los de alto riesgo. Como estas dos estrategias son poco utilizadas por su alto costo y su poca reproductibilidad, se ha optado por reclutar a los pacientes cuando tienen su primer contacto con un servicio de salud debido a la presencia de síntomas psicóticos.

La estrategia (Sartorius, 1986) de conseguir a los pacientes psicóticos en el momento en que ingresan por primera vez ha resultado ser la más accesible por representar un menor costo y ser efectiva para obtener grandes muestras de pacientes en su primer episodio psicótico para poder hacer una adecuada y completa descripción de las características demográficas y clínicas propias de estos trastornos. Este tipo de estrategia permite la realización de estudios prospectivos que evalúen los factores pronósticos del curso de los trastornos psicóticos. Pero al utilizar a los pacientes en su primera admisión a un servicio de atención, como estrategia para evaluar el curso y otros aspectos de un padecimiento, se puede cometer el error de incluir a los que ya han tenido múltiples episodios psicóticos, por lo que es importante contar con ciertos criterios para la ejecución de este modelo de investigación.

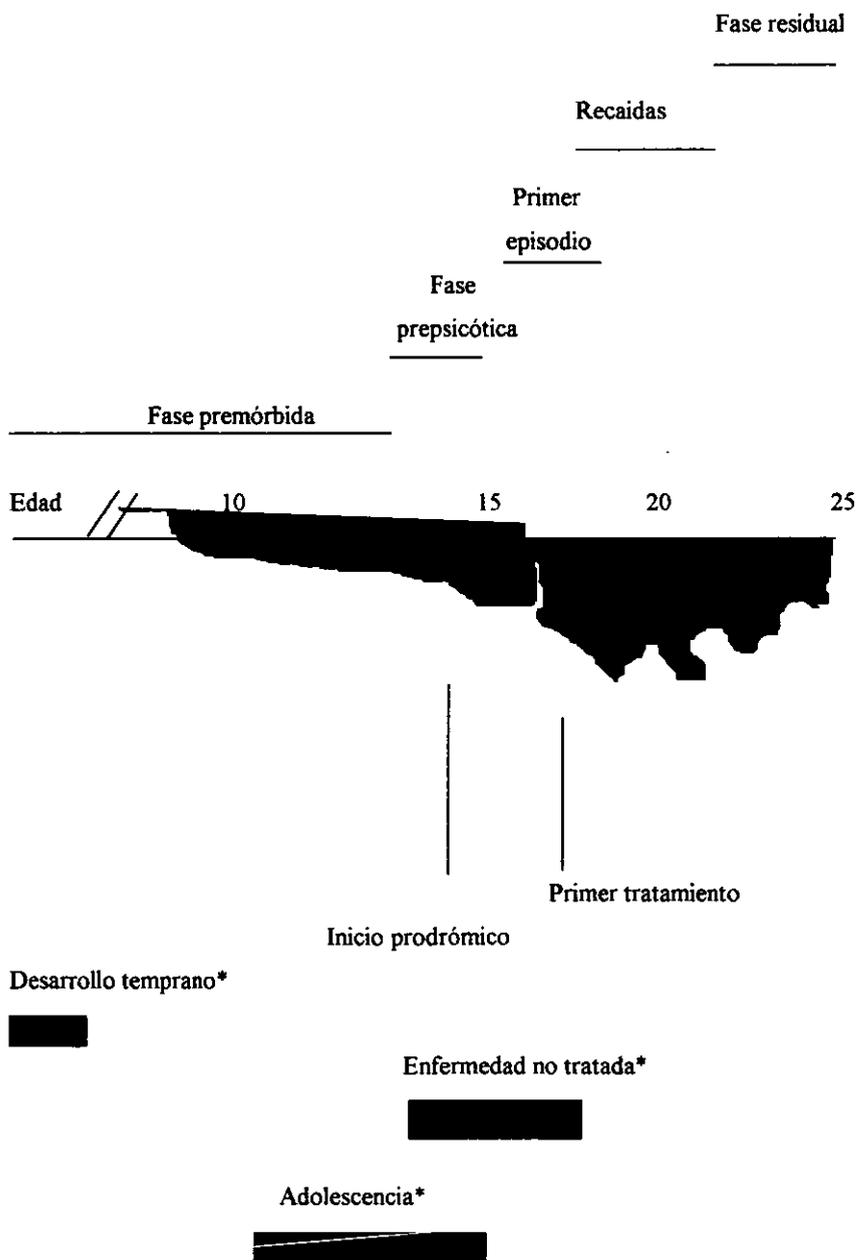
Para evitar las diferencias en los criterios y en las variables que se han de estudiar se ha propuesto una serie de definiciones y características importantes que deben ser incluidas en todos los estudios de los pacientes que sólo han tenido un primer episodio psicótico.

(PANSS) (Kay, 1987; 1990). Todas estas escalas se encuentran estandarizadas y tienen una adecuada validez y confiabilidad, excepto la SAPS, que ha demostrado muy poca consistencia interna, lo que afecta, por lo tanto, su reproductibilidad.

Además de establecer los síntomas psicóticos, se recomienda determinar la severidad de los síntomas afectivos, y su presencia, ya que tienen una alta prevalencia durante el primer episodio psicótico, especialmente los síntomas depresivos, con una variación de entre el 22% (House, 1987) y 80% (Bustamante, 1994) dependiendo de los criterios utilizados. Para evaluar los síntomas depresivos se utiliza la Escala de Calgary para la depresión en la esquizofrenia, que ha mostrado una adecuada validez y confiabilidad (Addington, 1993), y de la que ya se cuenta con la traducción y estandarización en español (Ortega, 1994). Los síntomas maníacos son menos frecuentes, pero es conveniente evaluarlos, para lo cual se puede utilizar la Escala para la Evaluación de la Manía (Young, 1978; Apiquian, 1997).

El concepto de enfermedad se define por el período en el que se presentan los síntomas que caracterizan la descripción clínica del trastorno, incluyendo los síntomas propios del episodio (síntomas psicóticos) y los duraderos (prodrómicos y residuales). Los términos “prodrómico” y “residual” se definen por su relación temporal con el primer episodio psicótico. Keshavan elaboró un esquema conceptual para explicar las definiciones de episodio psicótico, síntomas prodrómicos y residuales, así como los períodos en los que se presentan y se establece el tratamiento (figura 1) (Keshavan, 1998).

**Figura 1. Esquema de la Evolución de un Primer Episodio Psicótico**



### **La definición de “inicio”**

Es importante contar con una adecuada definición del inicio de un primer episodio psicótico, ya que hay evidencias que indican que diferencias en la presentación clínica y en la respuesta al tratamiento, así como en otras variables, entre los pacientes con esquizofrenia de inicio temprano y los de inicio tardío (Pearlson, 1989).

Se recomienda que la fecha en la que se inició el primer episodio psicótico sea correcta, por lo que es necesario hacerle un interrogatorio directo al paciente cuando se encuentre estable clínicamente, y corroborar esta información con las personas que tengan contacto cercano y frecuente con él. La fecha de inicio se puede verificar registrando las fechas de inicio: de síntomas psiquiátricos, de síntomas negativos, de síntomas positivos, de síntomas afectivos, del primer contacto con los servicios de salud, de su primera hospitalización, del comienzo de su tratamiento y de inicio del deterioro social. Por último, se aconseja establecer la forma en la que se inició el episodio, por sus implicaciones clínicas (Carpenter, 1988). Sin embargo, como es difícil determinar una fecha cuando se inicia gradualmente, se sugiere seguir estos criterios de tiempo: a) menos de una semana, b) de una semana a un mes, c) de 1 a 6 meses, d) de 6 meses a un año y e) más de un año.

### **El diagnóstico**

En cuanto al diagnóstico, se sugiere que éste debe obtenerse con instrumentos estandarizados, como las entrevistas psiquiátricas estructurada o semiestructuradas. Es necesario evaluar la estabilidad del diagnóstico a través del tiempo, ya que se ha observado que las categorías diagnósticas frecuentemente cambian durante el tiempo de seguimiento (Ganguli, 1992), y aún más en los pacientes con el diagnóstico de trastorno esquizofreniforme, ya que a cerca de 70% de estos pacientes posteriormente se les asigna un diagnóstico diferente (Beiser, 1988).

En los estudios de investigación, el diagnóstico de los trastornos psicóticos se basa, principalmente, en las entrevistas clínicas semi-estructuradas, que ayudan a obtener una información válida y confiable de la psicopatología. Las entrevistas semi-estructuradas incorporan preguntas abiertas, sobre todo en las partes iniciales de las distintas secciones en las que se evalúa la psicopatología. Aunque las preguntas relativas a los distintos síntomas están agrupadas de modo que tengan un sentido clínico, el entrevistador puede alterar el orden para hacer más fácil la evaluación del paciente. En estas entrevistas son esenciales los conocimientos del entrevistador sobre la psicopatología. Además, se requiere haber recibido entrenamiento para utilizar el instrumento, y sobre las técnicas de exploración psicopatológica.

Las entrevistas estructuradas, por el contrario, tienen un diseño rígido con preguntas cerradas y toma de decisiones relativas a las secciones o a las experiencias psicopatológicas que se quieran explorar, con base en las respuestas previamente obtenidas. Así se eliminan las preguntas abiertas y cualquier proceso subjetivo de toma de decisiones por parte del entrevistador. La ventaja de esta estrategia es su bajo costo, ya que no se requieren entrevistadores con preparación en psicopatología; sin embargo, esto ocasiona que los trastornos psicóticos obtengan una baja confiabilidad al compararla con la que se obtiene en las entrevistas semi-estructuradas (Canino, 1987). Lo anterior parece ser consecuencia de la estructura cerrada de las respuestas y la falta de conocimientos en psicopatología de los entrevistadores (Spitzer, 1983).

En la actualidad se utilizan tres tipos de entrevistas semiestructuradas para evaluar los trastornos psicóticos. La entrevista psiquiátrica "Examen del Estado Actual" (Present State Examination, PSE) es una guía de preguntas semiestructuradas para evaluar el estado mental actual de los pacientes que tienen algún tipo de trastorno mental; se basa en los síntomas que se presentaron el mes anterior a la aplicación de la entrevista. El PSE debe de ser administrado por un clínico con experiencia, y se califica con un programa computarizado llamado CATEGO. Actualmente se cuenta con la versión actualizada de esta entrevista, que es el PSE-10, y la del CATEGO-5, que arroja diagnósticos compatibles con los dos principales sistemas de clasificación: El Manual de

Trastornos Mentales (DSM-III-R) y la Clasificación Internacional de las Enfermedades, de la OMS (CIE-10) (Vázquez-Barquero, 1993).

Teniendo como base el PSE-10, la OMS y la Administración de Alcohol y Drogas de los Estados Unidos (ADAMHA) diseñaron el sistema SCAN, que consta de preguntas semiestructuradas para realizar estudios clínicos, e incluye el PSE-10, una lista de reactivos (ICG-LIST) y la Cédula de Información Clínica (CLINFO). El ICG-LIST es un validador externo de la información sobre el paciente, que se obtiene de los expedientes clínicos, de los médicos tratantes y de otros informantes. La CLINFO recopila la información sobre el nivel intelectual del paciente, algunos aspectos de su personalidad, la posible alteración del funcionamiento social y el diagnóstico clínico (World Health Organization, 1992).

Toda la información del SCAN se recoge mediante una entrevista clínica, por lo que debe ser administrada por clínicos que tengan una amplia experiencia en psicopatología, y todos los datos se procesan con el programa CATEGO-5. Con el SCAN se pueden cubrir tres períodos de evaluación: el episodio actual, el episodio más representativo, o bien, a lo largo de toda la vida (Wing, 1990).

El sistema SCAN ha demostrado ser un instrumento confiable de evaluación y diagnóstico psiquiátrico (valores de kappa  $>.70$ ) en los estudios de campo desarrollados tanto en el ámbito internacional como en el Centro de Cantabria, en España, lugar donde se realizó la versión española. Dicha confiabilidad se extiende tanto a los distintos niveles del proceso de elaboración diagnóstica, como a su utilización en el CIE-10 y en el DSM-III-R (Vázquez-Barquero, 1992). En la actualidad se encuentra en desarrollo la versión 2.1 del SCAN, que es compatible con el DSM-IV.

En México se hizo un estudio con pacientes hospitalizados para evaluar la validez concurrente y la validez descriptiva del sistema PSE-CATEGO, tomando como eje a los enfermos con trastornos esquizofrénicos y trastornos afectivos. El grado de acuerdo entre

la aplicación del PSE y el juicio clínico, en la valoración transversal, mostró Kappas de 0.60 y 0.77, respectivamente, en los grupos diagnósticos incluidos; el valor predictivo positivo fue de 0.69 y 0.80. Estos índices se elevaron notablemente al aplicar la totalidad del sistema, obteniéndose Kappas con rangos entre 0.84 y 0.93, y un valor predictivo positivo con rango de 0.87 y 1.0 (Caraveo, 1988).

Durante muchos años, la principal entrevista diagnóstica en los Estados Unidos fue la Cédula para los Trastornos Afectivos y la Esquizofrenia (SADS, 1978), que abarca un conjunto de criterios relacionados: los Criterios Diagnósticos de Investigación "Research Diagnostic Criteria" (RDC) (Spitzer, 1978). El SADS es un cuestionario flexible que puede adaptarse a una gran variedad de algoritmos diagnósticos, sin embargo, poco a poco se ha dejado de utilizar y ha sido reemplazada por el PSE y por la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-III-R (SCID). En México no contamos con la estandarización del SADS, por lo que no se utiliza mucho, a pesar de ser un instrumento adecuado para evaluar los trastornos psicóticos.

El SCID es otra de las entrevistas psiquiátricas con una amplia difusión para la realización del diagnóstico de los trastornos mentales. Es una entrevista semiestructurada que permite obtener diagnósticos de acuerdo con los criterios diagnósticos del DSM-III-R (Spitzer, 1988) y, recientemente, del DSM-IV (APA, 1995). Tampoco se cuenta en México con la estandarización de esta entrevista.

Los criterios de exclusión en este tipo de estudios deben escogerse cuidadosamente, ya que en algunos estudios se excluye a los pacientes que tienen algunas características orgánicas. Estas características se clasifican en categorías, de acuerdo con su relación con la etiología: a) Relación estrecha con la etiología del cuadro psicótico (traumatismos craneoencefálicos), b) Poca relación con la etiología (el antecedente de abuso de sustancias) y c) Alteraciones neurológicas concurrentes (los signos blandos neurológicos). En todo caso, es recomendable utilizar como criterio de exclusión a la primera categoría, ya que es necesario evaluar el efecto de la comorbilidad

sin descartar a los pacientes que tienen movimientos involuntarios y síntomas blandos neurológicos, ya que muchos pacientes con esquizofrenia presentan este tipo de alteraciones al principio de su padecimiento (Heinrichs, 1988). Por otro lado, hay que recordar que es necesario comenzar a evaluar las diferentes categorías diagnósticas de los trastornos psicóticos, por lo que los criterios de exclusión tendrán que orientarse a descartar a los pacientes que no estén en su primer episodio.

## **Definiciones de recuperación-recaída-recurrencia**

### **Recuperación**

#### **Recuperación funcional**

La recuperación funcional se refiere a la habilidad del paciente para funcionar vocacional, laboral y socialmente. Esta definición parte de las diferencias que emergen al evaluar la evolución de los pacientes por medio de los síntomas comparados con la función (Dion, 1988). La recuperación funcional puede ser evaluada por medio de la Escala de Funcionamiento Psicosocial (Valencia, 1989).

#### **Recuperación sindromática**

Los criterios operacionales de recuperación se establecen en una escala del 1 al 7, siguiendo las definiciones de la Escala de Impresión Clínica Global (ICG) (Guy, 1976). Se considera que el paciente está recuperado sindromáticamente cuando se obtiene una puntuación igual o inferior a 2. Además, se aplican los criterios postulados por Tohen y colaboradores (Tohen, 1992), utilizando la ICG para considerar la recuperación sindromática de los pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos:

- Trastorno bipolar con síntomas psicóticos.- Como se describe en el DSM-IV, el Criterio "A"; un periodo diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable deberá ser evaluado con una puntuación =3, ningún Criterio "B": 1) Autoestima exagerada o grandiosidad, 2)

Disminución de la necesidad de dormir, 3) Verborrea, 4) Fuga de ideas, 5) Distractibilidad, 6) Aumento de la actividad laboral, académica o sexual; deberá ser evaluado > de 3 puntos y no más de dos Criterios "B" serán  $\geq 3$  puntos (Strakowski , 1995).

- Depresión mayor con síntomas psicóticos.- Ninguno de los síntomas de tristeza y apatía, como lo define el DSM-IV, será >3, y no más de criterios anexos serán >3 puntos.
- Esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme.- Ningún criterio "A"; dos o más de los siguientes: 1) Ideas delirantes, 2) Alucinaciones, 3) Lenguaje desorganizado, 4) Comportamiento catatónico, 5) Síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia; no deberán ser evaluados con más de 2 puntos, y menos de 3 criterios serán evaluados >2 puntos .
- Trastorno delirante y psicosis no específicos.- Los síntomas afectivos, delirantes o alucinatorios deberán tener una puntuación  $\leq 2$  puntos.
- Trastorno esquizoafectivo.- Llenar tanto los criterios de recuperación de la esquizofrenia como de los síndromes afectivos pertinentes.

Además es necesario un período de recuperación mínimo de 6 semanas, considerando los criterios anteriores.

### **Recaída**

Un nuevo episodio sin antes haber estado en remisión durante seis semanas continuas previas.

## **Recurrencia**

De acuerdo con los criterios de Frank, sólo se considera la recurrencia cuando se presenta un nuevo episodio después de 6 semanas continuas de remisión (Frank, 1991).

Algunos otros aspectos deberán de ser tomados en consideración, ya que tienen una clara influencia en el curso de un padecimiento: los antecedentes de los tratamientos anteriores previos, la hospitalización anterior y los criterios de un tratamiento óptimo (Keshavan, 1992). El primer episodio psicótico se define como el primer episodio de síntomas psicóticos ocurrido en la vida incluyendo trastornos formales del pensamiento, alucinaciones, delirios o desorganización de la conducta. También se puede definir como la primera admisión a un servicio de atención psiquiátrica para recibir tratamiento específico debido a los síntomas psicóticos. La primera admisión se considera como el ingreso a un servicio de atención psiquiátrica en donde se inicia un tratamiento específico para aliviar los síntomas psicóticos, y que el paciente acepta continuar sin suspenderlo. El tratamiento específico se define como el manejo continuo con antipsicóticos durante un mes, que permite evaluar adecuadamente al paciente debido a la mejoría de sus síntomas psicóticos. La mejoría es considerada como la reducción de 20% en la puntuación de la escala de síntomas psicóticos utilizada en la evaluación final, respecto de la inicial (Apiquian, 1997).

## **ESTUDIOS DE PRIMER EPISODIO PSICÓTICO**

Se encuentran tres tipos de estudios longitudinales que involucran a pacientes psicóticos en el momento de su primera admisión: reportes estadísticos de las altas hospitalarias, estudios retrospectivos de pacientes mediante el análisis de sus expedientes clínicos y los estudios prospectivos de pacientes generalmente con el diagnóstico de esquizofrenia en donde se utilizan evaluaciones prospectivas y se hace el diagnóstico en el momento de la admisión.

- **REPORTES ESTADÍSTICOS:**

Existen 15 estudios que describen a pacientes en su primera admisión por el diagnóstico de esquizofrenia y que posteriormente fueron dados de alta. Dos tercios de estos reportes provienen de los Hospitales de Norteamérica y fueron realizados antes de la introducción de los neurolépticos cuando se empleaban los criterios de Kraepelin para hacer el diagnóstico. Los análisis de los 15 estudios están basados en la recolección de los datos estadísticos hospitalarios de las primeras admisiones, readmisiones, altas y decesos.

La comparación del índice de alta entre estos estudios es muy complicada por la variación en las definiciones de alta, por ejemplo en muchos casos los pacientes se trasladaban a servicios externos de atención o a servicios de hospitalización privados, por lo que los datos del índice de alta deben de ser observados con cautela. Un punto interesante es el incremento de altas alrededor de 1940, por lo menos una década antes de la introducción de los neurolépticos. Hallazgo reportado en el estudio de Israel y Johnson (Israel y Johnson, 1956) realizado en el Hospital Estatal de Pennsylvania en donde se encontró un índice de alta del 54.9 % de los pacientes admitidos entre 1913 y 1922, incrementándose este índice al 72.5% entre los años de 1943 a 1952.

Algunos estudios evaluaron la influencia de la introducción de los neurolépticos en el patrón de altas hospitalarias durante la década de los años cincuenta; en dos estudios no se encontraron diferencias al comparar este patrón de altas hospitalarias con el anterior al de la era de los neurolépticos (McWalter, 1961; Achte, 1967). Solamente el estudio de Hurley y Conwell (1967) encontró un incremento en las altas hospitalarias después de comenzar a tratar con antipsicóticos a los pacientes con esquizofrenia. Esto sugiere que hay ciertos factores clínicos que se relacionan con el alta hospitalaria; sin embargo encontramos serias limitaciones metodológicas en este tipo de reportes como la falta de confiabilidad en los diagnósticos y en muy pocos de ellos se presenta un análisis de los posibles predictores demográficos y clínicos del alta hospitalaria. Una excepción es el estudio de seguimiento de 5 años de 5,000 pacientes esquizofrénicos del Hospital

Público de Ohio, en donde se demostró que el alta hospitalaria se asociaba con una corta edad, con tener pareja, con la residencia en el área metropolitana, con un mayor nivel de educación y con la ocupación (Locke, 1969)

- **ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO RETROSPECTIVOS:**

Esta clase de estudios se han hecho con diagnósticos obtenidos de una forma más confiable para poder describir patrones del curso de la enfermedad y lograr identificar los factores asociados con el pronóstico. Estos estudios se realizan detectando a los pacientes con su primera admisión en los expedientes clínicos para posteriormente localizarlos y revalorarlos. Entre sus limitaciones encontramos que algunos estudios incluyeron a pacientes que fueron detectados durante períodos largos de tiempo, por ejemplo el estudio de Ciompi (1980) incluyó a todos los pacientes con esquizofrenia desde el año de 1900 a 1962, siendo muy difícil establecer la confiabilidad de su diagnóstico ya que en los expedientes se utilizaron diferentes criterios para categorizar a la esquizofrenia.

En un estudio retrospectivo sobre la edad a la que empieza la esquizofrenia se encontraron diferentes distribuciones entre ambos sexos en un grupo de 267 pacientes de primer ingreso hospitalario. La edad de inicio en los hombres fue entre los 15 y los 25 años. A partir de esta edad disminuyen los casos, y vuelven a aumentar entre los 45 y los 49 años; en cambio, en las mujeres, la edad de inicio fue entre los 20 y los 29 años, con un posterior incremento de casos entre los 45 y los 54 años de edad (Häfner, 1993).

Por la naturaleza retrospectiva de los estudios no se contó con toda la información por lo que fue necesario reconstruir el seguimiento del padecimiento con la que proporcionaron los pacientes en el momento de ser revalorados. A pesar de estas limitaciones se establecieron algunos hallazgos relevantes, ya que utilizaron criterios diferentes para categorizar el inicio, clasificándolo en agudo, subagudo y crónico. Estableciendo el curso como simple o fluctuante y el estado final calificándolo como recuperación, con deterioro leve, moderado o severo. Apartándose con este modelo

conceptual de la esquizofrenia de la simple descripción Kraepeliana de la demencia precoz como una enfermedad con un deterioro progresivo.

En este tipo de estudios se encontró que una gran proporción de pacientes recuperados presentó un curso fluctuante y un inicio agudo. Aproximadamente el 34% de la muestra del estudio de Bleuler (1978) y un 42% de la muestra del estudio de Ciompi (1980a) presentaron una pobre recuperación y la mayoría tendió a la cronicidad. En la literatura existen otros cinco estudios similares y a pesar de sus distintas metodologías y sus deficiencias en general, se reportaron similares predictores asociados a un buen pronóstico como el adecuado funcionamiento social premórbido, la adaptación familiar y ocupacional, un inicio agudo y una corta estancia hospitalaria (Ram, 1992).

#### • ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO PROSPECTIVOS

##### **Los hallazgos clínicos en los estudios prospectivos de primer episodio psicótico**

Los trastornos psicóticos, particularmente la esquizofrenia, tienden a manifestarse por primera vez en la adolescencia o al principio de la edad adulta. La edad promedio de inicio de la esquizofrenia y los trastornos bipolares en las mujeres es alrededor de los 19 años (Kosky R., 1992); en los hombres empieza antes. Este hallazgo es independiente del sistema de diagnóstico que se utilice (Goldstein, 1989). Generalmente la esquizofrenia se inicia en los hombres 5 años antes que en las mujeres (De Lisi L., 1992).

Se han reportado los siguientes factores relacionados con el inicio de un episodio psicótico: historia familiar de esquizofrenia (Sham, 1994; Alda, 1996), complicaciones obstétricas (Verdoux, 1997), bajo funcionamiento social y ocupacional premórbido (Foerster, 1991), personalidad premórbida (Jablensky, 1997) y estar sin pareja (Jablensky, 1997). En una muestra de 477 pacientes (241 hombres, 51%), con primer episodio psicótico, obtenida del registro Camberwell de Psicosis, se encontró que los hombres presentaron un inicio más temprano de la enfermedad en comparación con las mujeres (31.2 vs. 41.2 años,  $p < 0.0001$ ) y los factores que se asociaron a este inicio

temprano fueron: el estar solteros, un bajo funcionamiento ocupacional y social premórbido y la personalidad premórbida. Los hombres evidenciaron dos distribuciones en la edad de inicio (21.4 y 39.2 años), las mujeres mostraron dos distribuciones (22.4 y 36.6 años). Al controlar las diferentes variables, se encontró que el estado civil y el ajuste premórbido ocupacional fueron los principales predictores para el inicio temprano de la enfermedad. El sexo masculino por sí solo fue un predictor independiente de este inicio temprano aún después de controlar las otras variables (Castle, 1998). Las diferentes distribuciones en la edad de inicio entre sexos se explica por una diferencia en la susceptibilidad a la enfermedad (Murray, 1992), por el efecto precipitante de la testosterona durante la adolescencia (Seeman, 1985), el efecto protector del estrógeno (Häfner, 1993) y probablemente, una susceptibilidad ligada al X, que determina la edad de inicio (DeLisi, 1992).

La distribución de síntomas por edad y el curso del padecimiento a 5 años fue estudiada en una muestra de primer episodio de esquizofrenia. Se observó que los pacientes con un inicio temprano fueron predominantemente hombres y presentaron con mayor frecuencia síntomas inespecíficos. En los hombres la severidad de los síntomas tendió a disminuir con la edad. En las mujeres, los síntomas se mantuvieron inestables, excepto los síntomas negativos que se incrementaron, específicamente en las pacientes con un inicio tardío. Los síntomas que se modificaron con la edad fueron: una disminución en la desorganización y un aumento de los síntomas paranoicos y los delirios sistematizados. Las diferencias entre hombres y mujeres en la edad de inicio y la tendencia de la progresión de los síntomas apoyan a hipótesis del efecto protector del estrógeno (Häfner, 1998).

La edad a la que empieza la esquizofrenia es muy distinta entre los dos sexos, pero no sólo en esta variable se observan diferencias: los hombres tienden a presentar formas de esquizofrenia mucho más severas que las mujeres (Lewine, 1988), en general ingresan por primera vez al hospital a edades más tempranas (Goldstein, 1988), permanecen allí largo tiempo (Angermeyer, 1990), no responden bien a los neurolépticos, tienen mayores índices de recaída y los pronósticos son reservados

(Seeman, 1986). Las mujeres tienen un mejor funcionamiento premórbido y, por lo tanto, un mejor pronóstico (Goldstein, 1988); en general, alcanzan un mayor nivel escolar, un mayor índice de matrimonio y un mejor rendimiento tanto laboral como social (Seeman, 1982).

Las hipótesis que explican estas diferencias entre ambos sexos son que en las mujeres hay una menor lateralización cerebral (Lewine, 1990); que en ellas hay la posibilidad de que los estrógenos tengan un efecto similar a los antipsicóticos (Seeman, 1982) y que tengan una menor prevalencia de alteraciones estructurales (Lewine, 1990). Por otro lado, se ha asociado el antecedente de traumatismo obstétrico al inicio temprano de la esquizofrenia y, al parecer, el cerebro de las mujeres es más maduro al momento de nacer, lo que le da una menor vulnerabilidad al traumatismo obstétrico que puede provocar ciertas alteraciones neuropatológicas (Seeman, 1990). Una muestra representativa de 267 pacientes con primer episodio y diagnóstico de psicosis no afectiva fue evaluada para determinar las diferencias en su edad de inicio. El riesgo para esquizofrenia fue igual en ambos sexos. La distribución del inicio del padecimiento a través del ciclo vital mostró un inicio tardío (20-29 años y 45-54 años) en las mujeres comparadas con los hombres, donde el inicio fue más temprano (15-24 años), seguido de un declive en la presentación del padecimiento. La hipótesis que se sugiere es que debido a los estrógenos, la vulnerabilidad para la esquizofrenia se eleva cerca de la menopausia en las mujeres. La aplicación crónica de estrógenos en modelos animales reduce significativamente las conductas asociadas a dopamina y una reducción en la sensibilidad de los receptores D2 en el cerebro, datos corroborados en estudios postmortem. La manifestación de los síntomas en la esquizofrenia parece estar influenciada por la sensibilidad de los receptores D2 en el cerebro, que son bloqueados por los antipsicóticos y modulados por los estrógenos (Häfner, 1993).

En 1987 se inició un estudio prospectivo en el Hospital de Hillside de Nueva York en el que se examinaron algunos aspectos psicobiológicos de 70 pacientes en su primer episodio de esquizofrenia. Se hizo este estudio debido a que en la mayoría de los estudios, los aspectos patológicos relacionados con la esquizofrenia, como la dopamina

cerebral y algunas alteraciones morfológicas (Crow TJ., 1980), no se habían evaluado respecto a su asociación con las características clínicas de la esquizofrenia, como su psicopatología, la disminución del funcionamiento general, su curso y su pronóstico. Además, hasta ese momento se desconocía si el estado psicobiológico de estos pacientes se modificaba a medida que avanzaba el curso de la enfermedad, pues solamente se contaba con estudios transversales de muestras heterogéneas de pacientes que habían proporcionado información en la que inferían haber experimentado estos cambios, en las variables biológicas a través del tiempo y su relación con el curso clínico de la esquizofrenia (Lieberman, 1992).

Se incluyeron pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de acuerdo al SADS (entrevista diagnóstica), con un tiempo total de exposición en la vida al tratamiento antipsicótico máximo de 12 semanas, una calificación de 4 (moderado) o más en por lo menos un síntoma psicótico, calificado en el SADS, sin contraindicación médica para el tratamiento antipsicótico y sin trastornos neurológicos o endocrinos, así como enfermedad neurológica que podría afectar el diagnóstico o las variables biológicas en estudio.

Los hallazgos de la fase basal, en el Estudio de Hillside, indicaron que la población había estado compuesta por 54 pacientes, 29 eran hombres y 25 mujeres, la edad promedio fue de 24.3 años; el 80% fueron solteros; 77% recibieron el diagnóstico de esquizofrenia y 23% de trastorno esquizoafectivo; no se observaron diferencias entre ambos sexos en cuanto a su ajuste premórbido, pero en las mujeres se inició más tardíamente por lo que, su primer ingreso al hospital fue más tarde. La severidad de las alucinaciones y de los delirios, así como de los síntomas negativos, fue mayor en las mujeres, al igual que la ansiedad, el afecto inapropiado y las conductas extrañas. Las mujeres tuvieron una mejor respuesta al tratamiento antipsicótico, presentaron más distonía y no difirieron en cuanto a los síntomas extrapiramidales o acatisia. Se encontró que los niveles de psicopatología eran muy altos en estos pacientes (CGI promedio 5.6 puntos), y al evaluar su ajuste premórbido se encontró un deterioro progresivo (Lieberman, 1992). Aproximadamente el 30% de los individuos con esquizofrenia presentan una pobre respuesta al tratamiento antipsicótico en

la fase aguda (Kane,1989). En los reportes iniciales del estudio de Hillside de primer episodio psicótico, se observó una tasa de recuperación del 83% después de un año de seguimiento, el tiempo para alcanzar la remisión fue de 35.7 semanas (mediana de 11 semanas). En 66 de estos pacientes fue posible completar la información para clasificar el tipo de remisión; en 49 pacientes se registro una remisión completa sin síntomas residuales, 8 (12%) pacientes tuvieron una remisión parcial y 9 pacientes (14%) continuaron con síntomas (Lieberman, 1993; 1996).

Las variables biológicas solamente se evaluaron en algunos pacientes debido a su naturaleza invasiva. Las pruebas con el metilfenidato se completaron en 51 pacientes, de los cuales sólo 59% presentó activación sintomática. Este índice fue mucho mayor de lo reportado anteriormente y se estableció que se debía al tipo de pacientes –eran jóvenes y habían tenido su primer episodio- ya que de acuerdo con la teoría de alteraciones neuronales en los sistemas dopaminérgicos límbicos y corticales, este índice es menor en los pacientes con múltiples episodios por efecto de la progresión de la enfermedad. Se observó una reducción en la secreción de la hormona de crecimiento en los pacientes con esquizofrenia, al compararlos con el grupo control, lo que podría deberse a una alteración en los patrones de secreción de esta hormona. En 66 pacientes y en 42 personas del grupo control fue posible hacer la exploración con la resonancia magnética para detectar las anomalías estructurales. Se encontraron alteraciones estructurales en 31% de los pacientes; las más frecuentes fueron el alargamiento de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, así como un aumento del área del septum pellucidum. Estas alteraciones fueron más frecuentes en los hombres, y las alteraciones de las estructuras mediales del lóbulo temporal se relacionaron con un inicio más precoz de la enfermedad. Se detectaron movimientos oculares anormales en 51% de los 51 pacientes estudiados, lo cual es una alteración similar a la reportada en los pacientes con esquizofrenia crónica (Lieberman, 1992). Al comparar estas variables entre hombres y mujeres se encontró que las mujeres tendieron a presentar niveles más altos de prolactina y de ácido homovalínico (Hombres=5.7 ng/ml vs Mujeres =8.4ng/ml de la evaluación basal a la 1° sem) (Hombres= 6.7 vs Mujeres= 12.1 ng/ml a la semana). Además fue mayor la activación de síntomas psicóticos con la aplicación del

metilfenidato. Los niveles de flufenazina, que fue el antipsicótico utilizado en la investigación, fueron similares en ambos sexos; por lo que se puede concluir que la mejor respuesta de las mujeres al tratamiento no se debió a las diferencias en los niveles plasmáticos, sino que parece ser que se debió a su sexo; se supone que la posible acción antipsicótica de los estrógenos es el condicionante para una mejor evolución y respuesta al tratamiento. La mayor prevalencia de distonias en las mujeres puede deberse a un mayor bloqueo en los receptores de dopamina. Aunque se ha encontrado una mayor prevalencia de distonía en los hombres, ha quedado establecido que se debe a la utilización de dosis más altas. La mayor activación con metilfenidato indica que la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos a los agonistas es mayor, lo que produce una mejor respuesta. Al parecer, este reto farmacológico puede utilizarse como un marcador biológico. Finalmente los altos niveles de prolactina parecen indicar que los neurolépticos ejercen un mejor bloqueo (Szymanski, 1995).

Recientemente se han reportado los resultados del seguimiento a 5 años del estudio de Hillside. Al final se incluyeron a 104 pacientes que fueron seguidos por lo menos 2 meses después de su recuperación. La muestra quedó integrada con 71 pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia (82% Esquizofrenia paranoide, 11% Esquizofrenia indiferenciada, 6% Esquizofrenia desorganizada y 1% Esquizofrenia catatónica) y con 33 pacientes con trastorno esquizoafectivo. La edad promedio fue de 25.6 +/- 6.3 años (14-44), el 50% de la muestra registro una escolaridad de secundaria y el 78% estaban sin pareja. El periodo entre el inicio de los primeros cambios conductuales relacionados con la enfermedad y su inclusión en el estudio fue de 119 +/- 181 semanas y los primeros síntomas psicóticos comenzaron a las 64 +/- 146 semanas antes de entrar al estudio. En la evaluación basal se encontró que los pacientes presentaron síntomas severos (ICG= 5.4 +/- 0.94) y la media reportada del GAF fue de 27.6 +/- 8.6, denotando un deterioro importante en su funcionamiento global. El seguimiento en promedio fue de 207 +/- 101 semanas. La dosis promedio en equivalentes de flufenazina en la fase aguda fue de 24 +/- 15 mg/día y 28 pacientes tuvieron un tratamiento diferente al propuesto en el algoritmo (Robinson, 1999).

La severidad de los síntomas se evaluaron con las secciones de síntomas psicóticos y desorganizados del SADS y se aplicó la ICG cada 2 semanas durante la fase aguda y posteriormente cada 4 semanas. Para determinar los síntomas negativos se aplicó la escala de Andreasen de síntomas negativos de la esquizofrenia, la presencia de alteraciones motoras se evaluó con la escala Simpson-Angus en la fase basal, cada 2 semanas y después cada 4 semanas y la escala de disquinesia modificada de Simpson en la fase basal y cada 8 meses. Se evaluó el ajuste premórbido con el PAS, tomando la información de los familiares y del paciente. Se definió como premórbido el periodo de los últimos 6 meses antes del primer contacto con un servicio de psiquiatría o su hospitalización o los 6 meses previos a cualquier evidencia de los síntomas psicóticos floridos. Los antecedentes obstétricos se obtuvieron mediante la escala de McNeil Sjöström. Se aplicó una batería Neuropsicológica extensa (38 pruebas) cuando los pacientes se recuperaron o alcanzaron la fase de estabilización, para evaluar lenguaje, memoria, atención, funciones de ejecución y motoras, además de la visoespacial. Se realizó un análisis morfométrico con resonancia magnética de 1.5T y se evaluó el cerebro en su conjunto y los volúmenes ventriculares, del caudado, del giro temporal superior y del hipocampo.. En los primeros años del estudio se midió la activación de los síntomas psicóticos en respuesta a una dosis intravenosa de metilfenidato antes de comenzar el tratamiento antipsicótico y se determinaron los niveles basales de ácido homovanílico y apomorfina estimulada por la hormona de crecimiento (Robinson, 1999).

Los pacientes entraron a un estudio abierto con un algoritmo de tratamiento, se inicio flufenazina y si después de 10 semanas con una dosis máxima de 40mg no se encontraba respuesta se cambiaba hacia haloperidol con una dosis máxima de 40mg durante 6 semanas. En los pacientes no respondedores se utilizó litio y otro antipsicótico de diferente grupo (molindol-300mg y loxapina-150mg). Si continuaba la resistencia al manejo farmacológico se utilizo Clozapina con una dosis máxima de 900mg (Robinson 1999).

La respuesta al tratamiento se definió como una calificación en el ICG de 3 o menor que corresponde a mejoría o una disminución en los ítems de psicosis del SADS. Para ser

clasificados como respondedores este nivel de mejoría se debía de mantener por 8 semanas consecutivas. Los pacientes continuaron con el tratamiento y la dosis se redujo al 50% en la fase de mantenimiento. Los pacientes que se mantuvieron estables por un año se les dio la opción de suspender el tratamiento., el tratamiento se continuo en los pacientes que recayeron y se prefirió utilizar el medicamento con el cual habían respondido previamente. La recaída se definió como una calificación en el ICG de por lo menos moderadamente enfermo (4) y el criterio de severidad de moderado en por lo menos uno de los ítems del ICG y estos criterios tenían que estar presentes por lo menos una semana (Robinson, 1999).

El índice acumulado para la primer recaída de los 104 pacientes fue de 81.9% (95% IC 70.6-93.2) al final del 5 año. Para los 63 pacientes que se recuperaron de esta primera recaída el índice acumulado para una segunda recaída fue de 78% (95% IC 46.5-100) después de 5 años. El índice acumulado para la tercera recaída fue de 86.2% (95%, IC 61.5-100) al final de 4 años entre los pacientes que tuvieron un riesgo después de recuperarse de la segunda recaída (Robinson, 1999).

Al utilizar un análisis de sobrevivencia en la recaída utilizando el status de tratamiento como una covariable tiempo-dependiente se encontró un riesgo mayor de 5 veces para recaer una o dos veces en los pacientes que no tomaban el medicamento (HR primera recaída de 4.89 (99% IC 2.49-9.6) y para la segunda recaída 4.57 (99% IC 1.49-14.02). 13 pacientes estables suspendieron el tratamiento antipsicótico y fueron retirados del estudio (5 fueron seguidos 2 o más años después de que se recuperaron, 4 pacientes tenían riesgo de recaída en el primer y segundo año y 4 pacientes presentaban este riesgo antes de terminar el año). Estos pacientes se clasificaron como casos censurados al momento de ser retirados del estudio, esto aumenta la posibilidad que el riesgo de recaída sea mayor debido a que no reflejan la posibilidad de que estos pacientes podrían estar estables sin medicamento después de ser retirados. Para evaluar esta posibilidad se recorrieron de nuevo los análisis asumiendo que estos 13 pacientes continuaban sin tomar el medicamento y que no recayeron desde el tiempo que fueron retirados del estudio. Para la primera recaída estimando la suspensión del tratamiento fue de 3.31 (99% IC, 1.66-6.61), por lo que la suspensión del tratamiento es un factor muy importante para la recaída y el

resto de las variables clínicas y biológicas no mostraron una relación con la recaída (Robinson, 1999).

En 118 pacientes del estudio de Hillside, con el diagnóstico de primer episodio de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, fue posible evaluar la respuesta al tratamiento. Se observó un porcentaje de respuesta al año de seguimiento de 87%, la mediana del tiempo de respuesta fue de 9 semanas. Las variables que se asociaron con una menor respuesta al tratamiento fueron: el sexo masculino, complicaciones obstétricas, presencia de alucinaciones y delirios severos, disminución en la atención y el desarrollo de síntomas extrapiramidales con el tratamiento antipsicótico. En el estudio no se utilizó placebo, por lo tanto, el índice de respuesta puede representar una remisión espontánea, sin embargo, la remisión espontánea no fue frecuente debido a que los pacientes estuvieron enfermos por largos períodos sin remisión, después de iniciado el estudio. El tiempo de remisión no sugiere un efecto placebo y el índice de recaída en estos pacientes fue alto durante el seguimiento. El 10% de los pacientes se clasificó como no respondedor (Robinson, 1999). La disminución en la atención es un predictor importante de la respuesta al tratamiento, este hallazgo ha sido replicado en otros estudios (Cornblatt, 1997).

Los antecedentes de complicaciones obstétricas fueron evaluadas en 59 pacientes del estudio Hillside de primer episodio psicótico, en 12 de estos pacientes (20%) se encontraron antecedentes de complicaciones obstétricas y este grupo mostró una menor respuesta al tratamiento en comparación con los pacientes sin este antecedente (HR = 0.28, 95% IC, 0.13,0.62). Los pacientes con el antecedente positivo de complicaciones obstétricas mostraron también un alargamiento de los ventrículos laterales y mayor presencia de síntomas de desorganización. En conclusión, los antecedentes de complicaciones obstétricas parecen predecir una pobre respuesta al tratamiento en los pacientes con primer episodio de esquizofrenia (Alvir, 1999). Un meta-análisis de 21 estudios de casos y controles y tres estudios de cohorte indican que el riesgo para desarrollar esquizofrenia es el doble en pacientes que presentan complicaciones obstétricas (Geddes & Lawrie, 1995).

Al comparar a los pacientes esquizofrénicos sin tratamiento en su primer episodio, con los esquizofrénicos crónicos, no se encontraron diferencias clínicas entre ambos, pero los síntomas negativos se relacionaron con su mal funcionamiento anterior (Scottish Group II, 1987). Esto se corroboró en un estudio comparativo de 37 pacientes en su primer episodio esquizofrénico, con 70 pacientes con esquizofrenia crónica. Se encontraron pocas diferencias clínicas entre ambos grupos, pero se observó una vez más que hay una clara relación entre la presencia de síntomas negativos y el mal funcionamiento premórbido (Shtasel, 1992).

En el "Estudio de NorthWick Park sobre los Primeros Episodios de Esquizofrenia" se incluyó a 253 pacientes (148 hombres y 105 mujeres) de una edad promedio de 25 años (15-65 años) que tenían el primer episodio de esquizofrenia. El 41% de los pacientes ( $n = 104$ ) vivía solo y el resto vivía con algún familiar ( $n = 149$ ). Su nivel escolar resultó ser muy bajo ya que 27 % de la muestra no tenía ningún nivel de educación. El principio de la enfermedad fue agudo ( $<5$  días) en 31 pacientes, subagudo (7-30 días) en 40 pacientes e insidioso ( $>30$  días) en 93 pacientes; los demás pacientes no dieron la información necesaria para clasificarlos con estos parámetros (Johnstone, 1986).

Solamente en 73 pacientes se pudo evaluar el funcionamiento psicosocial. Se encontró que 15 de estos pacientes tenían un mal funcionamiento psicosocial y en 53 se detectó algún tipo de deterioro. La mayoría de los pacientes se encontraban desempleados cuando ingresaron al hospital. El intervalo entre la presentación de los síntomas y el momento de ingresar fue muy prolongado: 133 pacientes tardaron entre 2 y 6 meses; 24 pacientes entre 6 y 12 meses y 66 sujetos, más de 12 meses. Las mujeres eran mayores que los hombres al ingresar al hospital. Los servicios a los que habían acudido antes de entrar al hospital fueron de diversos tipos, por ejemplo, los ofrecidos por los trabajadores sociales, los médicos privados, los religiosos, etc. El retraso en la búsqueda de atención se debió a la falta de disponibilidad de los servicios de atención psiquiátrica, ya que los familiares indicaron haber tenido una gran dificultad para poder obtener un diagnóstico adecuado y recibir la asesoría necesaria (Johnstone, 1986).

Para explorar el efecto profiláctico de los antipsicóticos se estudiaron 120 pacientes del Estudio de NorthWick Park mediante un proyecto farmacológico doble ciego. Al ingresar a la unidad hospitalaria se les administró un tratamiento farmacológico con antipsicóticos; se establecieron 5 diferentes esquemas de manejo y cada médico escogió para cada paciente uno de estos esquemas. El tratamiento con alguno de los esquemas señalados continuó un mes después de haber sido dados de alta del hospital y se les asignó de forma aleatoria al grupo de tratamiento farmacológico, que consistió en el mismo esquema ya iniciado, o a un grupo de tratamiento con placebo. Se les evaluó durante dos años para examinar el índice de recaída, definido como la readmisión (Crow TJ, 1986). Los 133 pacientes del estudio que no fueron incluidos en este protocolo farmacológico también fueron evaluados durante un periodo de dos años para explorar los factores asociados con su recaída (MacMillan, 1986).

Se entrevistó a los familiares de 82 pacientes del Estudio de NorthWick Park para evaluar el efecto de la expresión emotiva en el índice de recaídas. Entre los hallazgos iniciales de estas evaluaciones se encontró que el alto nivel de comentarios críticos se asoció con un tiempo más largo buscando atención antes de ingresar al hospital. En general, tuvieron muy poco contacto social con sus familiares en las etapas iniciales del padecimiento, pero éste mejoró con la cronicidad del cuadro. Este contacto social, en general, se relacionó con los comentarios críticos de sus familiares, ya que éste disminuye cuando se hace este tipo de comentarios (MacMillan, 1986).

Los predictores psicopatológicos de desenlace fueron evaluados en un grupo de 44 pacientes del estudio de primer episodio de esquizofrenia de Northwick Park que fueron seguidos durante 7.3 años en promedio (rango: 5.3-10.3 años). Se incluyeron 24 hombres y 20 mujeres, la edad promedio al inicio del cuadro psicótico fue de 27.3 años y su edad promedio al ser admitidos en el estudio fue de 28.4 años (+/-9.8, rango 17-57), 2 pacientes del sexo masculino murieron de causas no naturales y 24% (n=10) de los pacientes sobrevivientes después de 5 años de seguimiento no fueron readmitidos en el hospital, 21% (n=9) tuvieron una readmisión, dos el 21% (n=9), tres el 12% (n=5) y 23

% (n=10) fueron readmitidos cuatro o más veces. Al final del seguimiento de 7 años solamente 8 pacientes (19%) no fueron readmitidos. Estos ocho pacientes se trataron como observaciones censuradas. El 9% de los sujetos fue rehospitalizado al mes de su egreso, 34% a los seis meses, 36% al año, 55% a los dos años y el 80% a los cinco años. Los sentimientos de depresión y desesperanza en el momento de la admisión predijeron un rehospitalización temprana( HR 3.90, 95% IC 1.62-9.39, P=0.002). El alto nivel educativo y la presencia de delirios depresivos fueron factores protectores de la rehospitalización (HR 0.20, 95% IC 0.08-0.52, p<0.001 y HR 0.27, 95% IC 0.13-0.60, p=0.001 respectivamente). En el análisis de regresión múltiple la presencia de síntomas depresivos se asocio positivamente con la duración total de tiempo de hospitalización y el sexo femenino con un tiempo menor de estancia hospitalaria. En conclusión los síntomas depresivos son un factor importante para el pronóstico negativo ya que su presencia es fácilmente identificable lo que puede prevenir una recaída (Geddes, 1994).

A mediados de los años 80, el Grupo Escocés de la Investigación de Esquizofrenia realizó un proyecto en el que incluyeron a 49 pacientes en su primer episodio de esquizofrenia para establecer el curso de la enfermedad, comparar los diferentes métodos para categorizar la esquizofrenia, evaluar la eficacia del tratamiento, examinar los cambios intelectuales y los radiológicos, y medir el impacto de la enfermedad en los familiares del paciente (Scottish Group I, 1987). Los hombres, en general, eran solteros y jóvenes. Cuatro de los pacientes (8%) tenían un familiar de primer grado con el diagnóstico de esquizofrenia. Alrededor de 20% de la muestra presentó antecedentes de una probable disfunción neurológica; se registró el antecedente de abuso de sustancias en 5 pacientes. Durante la exploración física se detectaron algunos signos neurológicos en 20% de los pacientes (4 tenían reflejo plantar; 2, signos de incoordinación motora; 1, hipotonía y 3 tenían movimientos anormales para los que no habían recibido tratamiento). El hallazgo de los síntomas neurológicos es incierto ya que estos suelen presentarse en 10% de los niños normales, sin embargo si estos persisten pueden sugerir la existencia de un déficit. Desde el principio del estudio se estableció un tratamiento farmacológico doble ciego y con asignación aleatoria a dos grupos de tratamiento: uno con pimozide y el otro con decanoato de flupentixol; ambos grupos se

evaluaron periódicamente para medir su respuesta al tratamiento (Scottish Group II, 1987).

El funcionamiento cognoscitivo fue otro de los parámetros que se midieron en este estudio. La evaluación cognoscitiva se hizo durante los primeros 7 días de haber sido incluidos en el estudio. Se evaluó a 46 pacientes utilizando la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS) y las Matrices Progresivas de Raven. Se encontró un ligero deterioro cognoscitivo en los pacientes del estudio, observándose una mala ejecución verbal y un bajo rendimiento relacionado con los síntomas depresivos y ansiosos (Scottish Group III, 1987). En cuanto a la evaluación del medio ambiente familiar se encontró una alta prevalencia de síntomas ansiosos y poco ajuste social; lo que resulta en un alto nivel de disfunción y de ansiedad en los familiares (Scottish Group IV, 1987). Los pacientes fueron seguidos durante el primer año con evaluaciones cada tres meses para determinar su curso, índice de recaída y presencia tanto de síntomas extrapiramidales como movimientos involuntarios anormales. Todos los pacientes continuaron en el protocolo farmacológico doble ciego con pimozide y flupentixol, inicialmente la dosis de flupentixol fue oral (40 mg 2 veces al día) y con pimozide dos veces al día durante 2 semanas, posteriormente el tratamiento de mantenimiento fue con decanoato de flupentixol (50-100mg cada tres semanas) y pimozide oral cada semana (20-40 mg), se estableció un modelo "dummy" para mantener el doble ciego. Después de 12 meses no se observaron cambios significativos en su estado civil, se incremento el índice de desempleo (21% inicial vs 51% al año de seguimiento) y tres pacientes descendieron de nivel socioeconómico. El tiempo promedio de hospitalización fue de 11.8 semanas +/- 10, un paciente permaneció hospitalizado los 12 meses, se excluyeron a 2 pacientes que cambiaron de diagnóstico al ser revalorado (1 con epilepsia y otro con trastorno bipolar) y a 4 que se perdieron durante el seguimiento. De los 41 pacientes restantes solamente 32 no fueron rehospitalizados, 18 de estos pacientes continuaron con el esquema farmacológico establecido. De los 14 pacientes que no siguieron con el esquema se registró que 9 continuaron con antipsicótico, uno se nego a continuar con tratamiento después de tres meses, 2 no recibieron tratamiento y en los dos restantes no fue posible conocer el tratamiento que recibieron. Solamente 45% (n = 22) no

presentaron recaída, definida como el deterioro de los síntomas suficiente para retirar al paciente del esquema farmacológico establecido. El tratamiento con pimozide fue igual de efectivo que el decanoato de flupentixol, pero 2 pacientes tratados con pimozide presentaron disquinesia tardía. La evaluación neuropsicológica no demostró un declive de la función cognitiva y en el 40% de los familiares se estableció que continuaban con ansiedad persistente que se correlacionó con los síntomas de los pacientes y el funcionamiento social de estos familiares fue bajo con respecto una muestra de la comunidad (Scottish Group V, 1988).

El Scottish Group continuó el estudio de seguimiento durante 5 años, en el segundo año los pacientes que continuaban en el protocolo farmacológico establecido y que no habían experimentado recaída fueron incluidos en un estudio doble ciego de medicación activa (pimozide o flupentixol, de acuerdo al esquema de mantenimiento) vs placebo y el resto continuó con tratamiento establecido por el médico tratante. Se incluyeron 32 pacientes (8 con el esquema establecido y 7 con placebo, el resto con tratamiento fuera de protocolo). A los 24 meses de seguimiento 7 (22%) de estos pacientes presentaron síntomas positivos, 8 (25%) síntomas negativos y 9 (28%) sin síntomas de esquizofrenia; 17 (53%) sin ningún síntoma. Fueron rehospitalizados el 41% por lo menos una ocasión en el segundo año. Los pacientes se clasificaron en pacientes con buena respuesta (no readmisiones y sin síntomas positivos o negativos) y con mala respuesta (rehospitalización y presencia de síntomas positivos o negativos durante el seguimiento de 24 meses. La información se obtuvo en 38 pacientes y 14 presentaron una buena respuesta y 24 (63%) una mala respuesta. Se encontraron más hombres en el grupo de mala respuesta (63% vs 21%,  $p < 0.05$ ) y pacientes con predominio de síntomas negativos en el momento de su ingreso al estudio (39% vs 14%). En el grupo de buena respuesta se registraron más pacientes que respondieron durante las primeras 5 semanas al iniciar el tratamiento y que después pasaron a la fase de mantenimiento (79% vs 33%,  $p < 0.02$ ). Ninguno de los 8 pacientes que continuó con el tratamiento establecido fue rehospitalizado y de los 7 que recibieron placebo 4 (57%) fueron rehospitalizados durante el seguimiento a 24 meses. Los hallazgos en el ajuste psicológico de los familiares y el declive cognitivo permanecieron sin cambio con respecto al primer año de

seguimiento (Scottish Group VII, 1989). Al final del quinto año se evaluaron a 44 pacientes, solamente el 19% de los pacientes estaba trabajando, el desempleo se asoció a la recaída y solamente el 18% no presentó recaída durante el seguimiento, el tiempo promedio de tratamiento con antipsicóticos fue de 41 meses (+/- 18, 3-60 meses), las mujeres recibieron más tiempo el tratamiento (44 vs 39 meses). Solamente un paciente continuó con presencia de movimientos involuntarios anormales (Scottish Group VIII, 1992).

Antes los estudios de seguimiento de pacientes con esquizofrenia se hacía con pacientes que por lo menos alguna vez estuvieron internados, esto se planeaba así ya que se pensaba que tarde o temprano los esquizofrénicos se hospitalizaban, por lo menos en países desarrollados (Odegaard, 1952). Esto con el tiempo cambia ya que se tendió a manejar a los cuadros psiquiátricos agudos en la comunidad, incluyendo la esquizofrenia (Muijen, 1992) o en hospitales parciales (Creed, 1990), lo que evitaba la hospitalización. Estos cambios en la administración de los servicios disminuyó el número de camas y aumento la cantidad de esquizofrénicos que evitaron hospitalizarse (Jablensky, 1986). Esta es una de las explicaciones de la aparente baja de incidencia de esquizofrenia en las últimas tres décadas en el Reino Unido (Der, 1990), por lo que ahora se sabe poco sobre los pacientes que no acuden a hospitalizarse.

En Edimburgo se identificó a los pacientes con esquizofrenia que no habían sido admitidos al hospital, para investigar sus tendencias de distribución, comparar sus características clínicas con un grupo de esquizofrénicos hospitalizados mediante un estudio de caso-control y seguimiento del grupo índice, para describir su evolución clínica y social, y la utilización de los servicios de atención. La incidencia anual fue del 16.2 al 25.1%, que se ajustó para obtener una incidencia (Geddes JR., 1995).

Se identificaron 66 pacientes (37 hombres y 29 mujeres) de una edad media al recibir el diagnóstico de 33.1 +/- 12.4 años en los hombres, y 46.2 +/- 16.1 en las mujeres. A pesar de los reportes anteriores que indicaban el descenso en la admisión de pacientes con los primeros episodios de esquizofrenia entre 1969-1988 (Kendell, 1993),

esto no se encontró en este estudio. En promedio, 73% (rango 64-81%) fue hospitalizado, y sólo 6.7% de los pacientes estudiados durante un periodo de 11 años, no fue hospitalizado, lo que indica la poca tendencia al tratamiento externo. Este estudio no se puede generalizar ya que sólo se realizó en Edimburgo y sólo se incluyó a los pacientes que tuvieron contacto con los servicios de psiquiatría, pero se sabe que muchos pacientes con esquizofrenia son tratados en el primer nivel y no llegan a estos servicios de atención especializada. Se encontró que los pacientes que no fueron hospitalizados tendieron a tener cuadros psicóticos menos floridos y con menos conductas disruptivas (tuvieron menos agresividad, alucinaciones y negación). El desempleo es una variable que generalmente se correlaciona con la admisión psiquiátrica (Kammerling & O'Connor, 1993), pero en este estudio ocurrió lo contrario. Sólo hubo un suicidio, lo que dio un índice de 2%, que es más bajo que lo reportado en poblaciones hospitalizadas (10%) (Drake, 1985). El 50% se mantuvo en tratamiento antipsicótico y sólo el 7% con neurolépticos de depósito. En general acudieron a médicos generales para que los controlaran, pero 20% de estos pacientes requirieron de hospitalización aunque al principio se negaron a aceptarlo (Geedes JR., 1995).

Las investigaciones en las que se incluyen otros diagnósticos diferentes de la esquizofrenia suelen ser escasos. Destaca el realizado por Tohen y colaboradores, en el que se evaluó la recuperación y la recurrencia de los primeros episodios psicóticos. A los pacientes se les evaluó entre las 24 y 48 horas después de haber sido hospitalizados; el diagnóstico se obtuvo por medio de la entrevista estructurada para el DSM-III-R (SCID); se incluyeron los pacientes que habían ingresado por primera vez a tratamiento por un cuadro psicótico, y se excluyeron los que presentaran alguna evidencia de alteración orgánica. Para valorar su recuperación se tomaron en cuenta dos criterios: a. La recuperación sindromática, evaluada con la Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica (BPRS), b. La recuperación funcional evaluada mediante la medición del funcionamiento ocupacional, con escalas diseñadas para tal objetivo. En este estudio se incluyeron 102 pacientes (46.1% de mujeres y 53.9% de hombres) de 29 años de edad en promedio, 72% de los pacientes eran solteros, y presentaban la siguiente distribución diagnóstica: 59% trastorno bipolar con síntomas psicóticos; 15% depresión psicótica; 10%

esquizofrenia; 9% trastornos delirantes y 8% otro tipo de trastornos psicóticos. El tiempo promedio de hospitalización fue de 39 días (3-218 días); las mujeres habían tenido una estancia hospitalaria más larga que los hombres (45 +/- 32.3 días vs 35 +/- 19.6 días en los hombres). Los pacientes con psicosis no afectivas permanecieron más tiempo en el hospital y tuvieron bajos índices de recuperación funcional. Las mujeres mostraron mayor psicopatología al ingresar, pero una mejor recuperación funcional en comparación con los hombres (Tohen M, 1992).

La comorbilidad fue un factor importante en la mala evolución, con mayor peso en la depresión psicótica. En comparación con otros estudios, se observó que los pacientes eran mayores, y la relación entre hombres y mujeres fue cercana al 1:1, comparada con otros estudios en los que era mayor la proporción de hombres. Las diferencias se pueden deber a haber incluido una mayor proporción de pacientes con trastorno bipolar en fase maníaca con síntomas positivos (Tohen, 1992).

El Estudio Longitudinal de Iowa de Psicosis de Reciente Inicio incluye pacientes hospitalizados y ambulatorios con primer episodio psicótico sin remisión desde su inclusión y no mayores de 35 años. El tratamiento no fue controlado y el diseño del estudio es naturalístico. Inicialmente se incluyeron 41 pacientes y al año de seguimiento se mantuvieron en el estudio 35 pacientes, 4 se negaron a continuar en el estudio, uno se suicidó y el restante se descartó del estudio por presentar un diagnóstico diferente. Se incluyeron pacientes con diagnóstico dentro del espectro de esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor y psicosis inespecífica. La mayoría de los pacientes era virgen al tratamiento (71%), con prominentes síntomas positivos y negativos y con varios grados de deterioro psicosocial. El promedio de estancia hospitalaria fue de 37.2 días. Dos terceras partes de la muestra fueron hombres (66%) con una edad promedio de 24 años (+/-5-9). La mayoría era soltero (78%), aproximadamente la mitad estaba desempleada, el grado escolar fue de 12.1 (+/-1-7) años y la comorbilidad con abuso o dependencia a drogas y/o alcohol se encontró en 8 pacientes (22.85%). Al inicio del estudio 48.4% de los pacientes fue diagnosticado con esquizofrenia y el 72% del resto de la muestra tuvieron diagnósticos dentro del espectro de la esquizofrenia (Gupta, 1997).

Los pacientes diagnosticados al inicio con trastorno esquizofreniforme ( $n=11$ ), trastorno esquizoafectivo ( $n=1$ ) o trastorno esquizotípico ( $n=1$ ) fueron rediagnosticaron durante el seguimiento, el resto obtuvieron el diagnóstico de trastorno psicótico no especificado. Durante el seguimiento 94% de los sujetos tuvieron un diagnóstico dentro del espectro de la esquizofrenia, siendo 83% de ellos esquizofrénicos. Se observó la presencia de síntomas negativos en el inicio del episodio y su persistencia al año de seguimiento, se clasificaron la mayoría como primarios y no secundarios al uso de antipsicóticos, estos síntomas contribuyeron a un bajo desempeño laboral y psicosocial. Con respecto a la remisión se encontró que el 31.4% de los pacientes continuaba con síntomas positivos y el 57.1% con síntomas negativos. El criterio de remisión se definió como el periodo de por lo menos 12 semanas consecutivas sin síntomas con una severidad mayor a leve calificados con las escalas de síntomas positivos y de síntomas negativos. Fueron 7 los pacientes que presentaron recaída con síntomas positivos predominantemente y 5 con síntomas negativos, los factores asociados a la recaída fueron la falta de cumplimiento con el tratamiento y la utilización de dosis bajas de antipsicóticos. La recaída se definió como la presencia de una puntuación de 3 o más en las escalas respectivas después de un periodo de remisión de 12 semanas. Alrededor de la mitad de los pacientes ( $n=18$ , 51.4%) no fueron hospitalizados. La recuperación sindrómica no fue paralela a la recuperación del funcionamiento psicosocial, evaluada con una escala de calidad de vida, debido a que la mayoría reportó insatisfacción con su funcionamiento en el área laboral, relaciones familiares, actividad sexual y papel en actividades domésticas (Gupta, 1997).

El estudio de Iowa en el segundo año de seguimiento ha incluido a 50 pacientes que fueron hospitalizados con el diagnóstico de esquizofrenia, de los cuales el 64% fue virgen al tratamiento en el momento de su inclusión al estudio y el resto recibió en promedio tres meses de tratamiento antes de ser incluidos en el estudio ( el tiempo de exposición con antipsicóticos fue 0.8 años). La edad promedio al iniciar con los síntomas fue de 21.4 años ( $\pm 5.1$ ) y su edad promedio al ser hospitalizados fue de 23.9 años ( $\pm 5.7$ ). La mayoría fueron hombres (64%) y solteros (80%). Al segundo año de

seguimiento mejoraron en mayor proporción los síntomas psicóticos y deorganización en comparación con los síntomas negativos. El 60% de los pacientes continuo desempleado y el 64% se encontró con apoyo financiero por agencias, el 44% reportó incapacidad para desempeñar actividades domésticas. El nivel de su relación con la familia se calificó como bueno (promedio= 2.79 +/-0.75, en una escala de 5 puntos, donde los bajos valores indican un buen funcionamiento), por otro lado el 58% de los pacientes mostraron un bajo funcionamiento al relacionarse con amigos y el 48% no disfrutaba de actividades recreacionales. Al final del seguimiento el 60% de los pacientes tuvieron un marcado o severo deterioro en su ajuste social. La calificación de la escala de funcionamiento global (GAF) fue de 44.7 (+/-11.3) y el 50% de los pacientes se clasificaron con un desenlace pobre, el cual se definió como un marcado o severo deterioro en el nivel de ajuste social y una calificación del GAF de 40 o menor. La principal dimensión relacionada con un desenlace desfavorable fue la presencia y severidad de los síntomas negativos en el momento de su admisión. El tratamiento con antipsicóticos atípicos no modificó esta relación, probablemente por el tamaño de muestra y porque en general los pacientes con una severidad importante fueron tratados con antipsicóticos atípicos (Ho, 1998).

La evaluación de los síntomas negativos en pacientes no esquizofrénicos ha sido poco estudiada. El proyecto denominado MAP (Marcadores y Predictores de Psicosis) evaluó a un grupo de pacientes con un primer episodio de psicosis afectiva para determinar la prevalencia de los síntomas negativos y su estabilidad en el tiempo. Se incluyeron 52 pacientes que fueron seguidos durante 18 meses, 25 de ellos recibieron el diagnóstico de depresión mayor, con una edad promedio de 24.4 años (+/-6.9), la mayoría de ellos fueron hombres (68%) y sin pareja (71%). Los 27 pacientes restantes se diagnosticaron con trastorno bipolar y tuvieron una edad promedio de 27 años (+/-8.9), también predominaron los hombres (56%) y la mayoría sin pareja (56%). Ninguno de los participantes se encontraba sin tratamiento y el diagnóstico se confirmó al final del seguimiento. Al inicio del estudio se encontraron pocos síntomas negativos en ambos grupos diagnósticos. El síntoma negativo más frecuente fue el afecto aplanado (16% en el grupo de depresión y 11% en el trastorno bipolar). En los pacientes con depresión

mayor fueron frecuentes la falta de empatía y la dificultad para la conversación fluida (20% y 16%, respectivamente). Estos síntomas a los 18 meses de seguimiento disminuyeron significativamente en el grupo de depresión mayor y, la presencia de estos síntomas negativos en ambos grupos, no demostraron un valor pronóstico, sugiriendo que la persistencia de los síntomas negativos son específicos de la esquizofrenia (Husted, 1995).

Como parte del proyecto MAP se realizó un estudio longitudinal a 5 años, del curso del primer episodio psicótico, en donde inicialmente se incluyeron 175 pacientes, 34% de éstos de diagnosticaron con esquizofrenia, 42% con trastornos afectivos, 17% con trastorno esquizofreniforme y 7% con otras psicosis. Al quinto año de seguimiento, fueron evaluados únicamente 123 pacientes (71%) de los 175 sujetos de la cohorte inicial. El diagnóstico de trastorno esquizofreniforme verdadero se conservó en 7 de los 29 pacientes, 13 pacientes se clasificaron como trastorno esquizofreniforme sin recuperación, 36 con esquizofrenia, 55 con trastorno afectivo y 58 pacientes se clasificaron como asintomáticos. El diagnóstico de trastorno esquizofreniforme sin recuperación se asignó a los pacientes que presentaron múltiples recaídas pero no cumplieron el criterio de tiempo (6 meses) para esquizofrenia. Los pacientes con trastorno esquizofreniforme tuvieron un mejor funcionamiento en contraste con los otros grupos diagnósticos, el 40% de los pacientes con esquizofrenia y trastorno afectivo fueron rehospitalizados por lo menos una vez durante los 5 años de seguimiento y ninguno de los pacientes con trastorno esquizofreniforme verdadero reingresó. Sin embargo, los pacientes con trastorno esquizofreniforme verdadero, en el quinto año de seguimiento, aún presentaban algunos síntomas residuales, principalmente síntomas maníacos y positivos, con menor frecuencia, presentaron síntomas negativos, y 4 de estos pacientes continuaban recibiendo tratamiento farmacológico. Estos datos sugieren que la presencia de síntomas positivos determina las trayectorias en la búsqueda de atención, probablemente, los hace más propensos a la búsqueda de ayuda (Zhang-Wong, 1995).

En Suffolk, Nueva York se lleva a cabo un proyecto sobre la epidemiología de las psicosis y se ha evaluado a pacientes con trastorno psicótico que ingresan por primera

vez a un hospital por la presencia de síntomas psicóticos. Se les ha evaluado de una forma integral con el SCID para obtener el diagnóstico, con una evaluación neuropsicológica con el WAIS-R y otras pruebas, para conocer el funcionamiento premórbido se ha utilizado la PAS, se les ha aplicado una entrevista estructurada para evaluar la presencia de trastornos esquizotípicos, para cuantificar la psicopatología se ha utilizado la PANSS, la BPRS y la Escala de Depresión de Hamilton, además se han empleado escalas para la medición de la calidad de vida y para funcionamiento global. Se han incluido a 250 pacientes de 382 pacientes que fueron canalizados (50 pacientes no completaron la etapa basal, 61 se negaron a participar, 17 se perdieron en el seguimiento y 4 murieron) al excluir a los pacientes que murieron y los que no completaron la etapa basal el índice de respuesta fue del 76.2 %. La distribución diagnóstica fue así: 20.4 % esquizofrenia, 16.4% trastorno bipolar, 12 % depresión psicótica, 3.2 % trastorno esquizofreniforme, 4.8 % trastorno esquizoafectivo, 4 % trastorno delirante, 5.2 % psicosis orgánica y 7.6 % psicosis no específica. El promedio de edad fue de 29 años, siendo más jóvenes los hombres, no hubo diferencias entre los sexos en cuanto al intervalo de inicio del padecimiento y la búsqueda de atención así como en el riesgo suicida. No se encontraron diferencias clínicas entre los diagnósticos, pero el intervalo de inicio-búsqueda fue mayor en la esquizofrenia y el funcionamiento psicosocial fue mejor en los trastornos afectivos al compararlos con otros diagnósticos (Bromet, 1992).

A los seis meses de seguimiento del estudio de Suffolk se encontró que los pacientes con esquizofrenia presentaban un funcionamiento más bajo en comparación con el grupo de psicosis afectivas (Bromet, 1996). Este patrón se mantuvo a los 24 meses de seguimiento. Al final de este seguimiento se incluyeron 209 pacientes con esquizofrenia, 132 con trastorno bipolar y 81 con depresión psicótica. El 40% de los pacientes con esquizofrenia continuaron enfermos, el 46% alcanzó una remisión parcial y solamente el 13% alcanzó una recuperación total. En contraste, un tercio de los pacientes con trastorno bipolar presentó un episodio único, seguido de la remisión total y el otro 47% de estos pacientes presentó dos o más episodios psicóticos o no psicóticos seguidos de una remisión completa. Aunque el grupo de pacientes con depresión psicótica mostró

un mejor funcionamiento en comparación con los esquizofrénicos, éste no fue mejor en contraste con el funcionamiento de los pacientes con trastorno bipolar. A los 6 y 24 meses de seguimiento se aplicó la Escala de Calidad de Vida de Heinrichs que incluye 5 factores como el funcionamiento social, motivación, actividades de la vida diaria, desempeño de roles e intimidad familiar y con amistades. En las dos evaluaciones, los sujetos con esquizofrenia mostraron un bajo funcionamiento y los pacientes con trastorno bipolar tuvieron el mejor funcionamiento en las 5 subescalas ( $p < 0.001$ ). Las comparaciones entre las evaluaciones de calidad de vida a los 6 y 24 meses no indicaron cambios significativos en el grupo de esquizofrenia, y una mejoría importante en ambos grupos de los trastornos afectivos (Bromet, 1999).

Con cada grupo diagnóstico se utilizó un análisis de regresión para identificar los predictores del funcionamiento a los 24 meses. Los predictores de un bajo funcionamiento social evaluado con la escala de calidad de vida en esquizofrenia fueron el inicio insidioso, severidad de los síntomas positivos y un largo período de tratamiento. Para los pacientes con trastorno bipolar, el único predictor del funcionamiento social fue el ajuste premórbido entre los 12 y los 15 años y el antecedente de intento suicida predijo la presencia de recuperación total o la ausencia de ésta. Los predictores para el funcionamiento social de los pacientes con depresión psicótica fueron la forma de inicio de la enfermedad, el ajuste premórbido y los ítems de ansiedad y depresión de la BPRS y para la remisión en este grupo fue la forma de inicio de la enfermedad, el ajuste premórbido y el abuso de sustancias (Bromet, 1999). Uno de los hallazgos de este estudio destaca la importancia de la evaluación longitudinal de los pacientes con un primer episodio psicótico, en especial de los pacientes diagnosticados con trastorno delirante, ya que durante el seguimiento, al revalorar el diagnóstico, solamente el 57% de los pacientes diagnosticados con trastorno delirante mantuvieron este diagnóstico a los 24 meses (Fennig, 1996).

Existen pocos estudios que evalúan el desenlace a largo plazo de los trastornos psicóticos en diferentes grupos étnicos. Takei y colaboradores realizaron un seguimiento a 18 años de 34 afrocaribeños y 54 caucásicos con el diagnóstico de psicosis funcional en

su primera admisión. El 97% de la muestra original pudo ser evaluada al final del estudio, la mayoría de los afrocaribeños presentaron el diagnóstico de esquizofrenia al inicio y al final del estudio y presentaron menos síntomas negativos a los 18 años de seguimiento. Se encontraron diferencias entre los dos grupos étnicos con respecto a su experiencia con los servicios de atención psiquiátrica, por ejemplo, los afrocaribeños tuvieron más rehospitalizaciones, una mayor estancia hospitalaria y hospitalizaciones involuntarias. La conclusión de este estudio es que las experiencias insatisfactorias con los servicios de atención recibidos por este grupo étnico se deben a un tratamiento inapropiado más que a un prejuicio racial (Takei, 1998).

El trastorno esquizofreniforme ocupa una posición ambivalente en la psiquiatría, ya que algunos autores lo ubican como un trastorno único (Beiser, 1988) y otros sugieren que es una variante de la esquizofrenia o de un trastorno afectivo (Coryell, 1986). Por otro lado, se establece que el trastorno esquizofreniforme es distinto a los trastornos afectivos y, autores como Strakowski (1994) sugieren que el diagnóstico de trastorno esquizofreniforme, en especial aquellos que continúan con síntomas residuales, debe ser reemplazado por el de psicosis inespecífica.

El índice de recaída durante el primer año de seguimiento fue evaluado en 64 pacientes hospitalizados con primer episodio psicótico, el 80% de la muestra fue soltero y 63% del sexo masculino en el momento de la evaluación. El diagnóstico se realizó con los criterios del RDC (Research Diagnostic Criteria) y se formaron tres grupos: a) Esquizofrenia (18 con esquizofrenia paranoide, 18 con esquizofrenia indiferenciada); b) Psicosis afectivas (9 con trastorno esquizoafectivo, 7 con trastorno bipolar y 3 con depresión psicótica) y c) Psicosis funcionales o inespecíficas (Funcionales = 5 y otros trastornos = 4). En el grupo de esquizofrenia la edad promedio fue de 23 años, incluyéndose 25 hombres y 32 fueron solteros en el momento de la evaluación. La duración de la psicosis no tratada (presencia de los primeros signos de cambios conductuales al momento de su evaluación inicial) fue de 14.5 meses en promedio. En el grupo de los trastornos afectivos el promedio de edad fue de 26 años, 9 fueron hombres y 13 solteros, el promedio de la psicosis no tratada fue de 3.6 meses. En el tercer grupo el

promedio de edad fue de 29 años, 6 hombres y 6 solteros y el promedio de la psicosis no tratada fue de 1.47 meses. Al final de año se encontraron con remisión (definida como la ausencia de alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento y síntomas asociados a manía por lo menos durante tres meses) 51 pacientes, 71.4% de los pacientes con esquizofrenia (n=20), 71.4% de los pacientes con trastornos afectivos (n=10) y 77.8% en el tercer grupo (n=7). El resto de los pacientes presentó recaída, se dicotomizó a la muestra de acuerdo a su desenlace final en bueno (pacientes en remisión) y malo (pacientes con recaída o sin recuperación). El 55.6% de los pacientes con esquizofrenia presentaron un buen desenlace y 44.4% malo. El 52.6% de los pacientes en el grupo de trastornos afectivos mostró un buen desenlace y en el tercer grupo el 77.8%. Se encontró que 12 de los 14 pacientes (95.7%) que recayeron no habían tenido una adecuada adhesión al tratamiento farmacológico, el tiempo promedio sin tratamiento fue de 3.86 meses (1 semana-10 meses). Se observó que los pacientes con un desenlace inadecuado presentaron un periodo de psicosis no tratada prolongado y puntuaciones altas en la escala de ajuste social premórbido. En conclusión el no mantener el tratamiento, psicosis no tratada prolongada y pobre ajuste premórbido social se asociaron con un pobre desenlace, lo que indica que es importante evaluar la remisión y la recaída como factores predictores del pronóstico (Rabiner, 1986)

Un estudio comparativo de 150 pacientes hospitalizados con trastorno esquizoafectivo, y 95 pacientes con trastorno bipolar, mostró similitudes entre los dos grupos diagnósticos. La edad promedio de inicio del trastorno esquizoafectivo fue de 31.8 años y en los pacientes con trastorno bipolar fue de 34.7 años. Los pacientes con trastorno esquizoafectivo tuvieron una tendencia a no alcanzar la remisión completa, encontrando síntomas residuales en el 57% de los pacientes en comparación con el 24% del grupo con trastorno bipolar. La duración de la enfermedad, definida como el tiempo comprendido entre el inicio de los primeros síntomas hasta el último registro durante el seguimiento, fue de 22 años para el trastorno esquizoafectivo y 24 años para el trastorno bipolar. En el grupo del trastorno esquizoafectivo se observó un promedio de 9.1 episodios durante el transcurso del seguimiento, en comparación, el grupo con trastorno bipolar presentó una mayor frecuencia de episodios (12.3 en promedio) (Angst, 1980).

En un estudio de seguimiento con 227 pacientes de los servicios de la clínica de detección temprana (EPPIC, Early Psychosis Prevention and Intervention Center) y de otros estudios previos en Australia, se observó al igual que en otros estudios, un predominio de pacientes masculinos (n=146) y solteros (84%). La distribución diagnóstica de la muestra fue la siguiente: Esquizofrenia 36.1% (n=82), trastorno esquizofreniforme 22.5% (n=51), trastorno bipolar 12.8 (n=29), trastorno esquizoafectivo 11% (n=25), depresión mayor con síntomas psicóticos 8.4% (n=19), trastorno psicótico no especificado 6.6% (n=15), trastorno delirante 2.2% (n=5) y psicosis reactiva breve 0.4% (n=1). El 6.6% de los pacientes continuaron con síntomas en el doceavo mes de seguimiento. Al considerar solamente los diagnósticos de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y esquizoafectivo, el porcentaje de pacientes aumento a un 8.9%. Los pacientes con una recuperación tardía, presentaron una mayor duración de la psicosis no tratada, larga estancia hospitalaria, mayor presencia de síntomas negativos y mayor tendencia al abuso de sustancias. Además, presentaron una duración prolongada de los síntomas psicóticos durante su primera hospitalización, una mayor severidad de síntomas depresivos y un menor funcionamiento psicosocial a los doce meses de seguimiento. Las diferencias encontradas en el grupo con una recuperación temprana y con el de tardía con respecto a la duración de la psicosis no tratada y el ajuste premórbido, sugieren que esta duración de la psicosis no tratada (DPNT) favorece cierta resistencia al tratamiento y al no encontrar diferencias con el ajuste premórbido se puede establecer que tiene poca importancia en la recuperación tardía. Estos hallazgos sustentan la importancia de establecer servicios de detección y tratamiento oportuno (Edwards, 1998)

Los estudios de primer episodio psicótico en poblaciones no anglosajonas son escasos. Hay un proyecto de la Comunidad Autónoma de Cantabria en el que se estudia a los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que han tenido su primer contacto con algún servicio de salud mental. El desarrollo de este proyecto busca evaluar la incidencia y las características epidemiológicas de los primeros episodios de esquizofrenia. Para lograr estos objetivos se incluyó a los pacientes de entre 15 y 54 años, diagnosticados

con esquizofrenia, que hubieran tenido el primer episodio de esquizofrenia de acuerdo con los criterios del DSM-III-R y el CIE-9. Todos ellos fueron captados por los servicios de salud de Cantabria durante un período de dos años (Vázquez Barquero, 1995).

Se incluyeron a un total de 90 pacientes, pero se excluyeron 4 por no cumplir con los criterios al ser revisados por el investigador, por lo que quedaron 86 pacientes (43 hombres y 43 mujeres), de los cuales 71 (83 %) fueron hospitalizados. La incidencia es del 0.80 por 10,000 habitantes por año (0.84 hombres y 0.80 mujeres). El promedio de edad fue de 26 años, siendo mayor en las mujeres (27 años vs 24 años en los hombres). El 74% de los pacientes eran solteros, predominando los hombres, los cuales tendían a vivir con sus familiares. Las mujeres vivían con su esposo y con sus hijos. Los subtipos de esquizofrenia más frecuentes fueron la esquizofrenia positiva y la mixta (Vázquez-Barquero, 1995).

El 64% de los pacientes presentó algún antecedente familiar de enfermedad mental y, de éstos, 21 pacientes habían tenido familiares con algún padecimiento psiquiátrico pero no del tipo psicótico. Los pacientes habían tenido pocas enfermedades, pero tenían antecedentes de conductas anormales y consultas psiquiátricas, tanto en la adolescencia como en la niñez, por trastornos menores. Las mujeres tuvieron un mejor ajuste premórbido. El inicio de la enfermedad se clasificó y se distribuyó de acuerdo con la aparición de las primeras manifestaciones hasta el desarrollo completo de la enfermedad o del primer contacto con los servicios de salud: Como agudo, menos de 1 semana (n=27); subagudo, de 1 semana a un mes (n=15); e insidioso, más de un mes (n=19). Las mujeres estuvieron más tiempo hospitalizadas en comparación con los hombres (36.5 vs 23.6, respectivamente). El 53% de los sujetos estuvo hospitalizado de 15 días a un mes (Vázquez-Barquero, 1995).

La incidencia se presentó con la misma frecuencia en hombres que en mujeres, lo que concuerda con algunos reportes anteriores que hablan de una alta incidencia en los hombres debido a los sesgos de detección. El que la mayoría de los pacientes viviera con sus familiares parece indicar que tenían un buen apoyo familiar. Se encontraron

marcadas tendencias a un bajo nivel educacional, al desempleo, a un nivel socioeconómico bajo y a la vida urbana; estos hallazgos son similares a los de otros estudios. La gran frecuencia de síntomas positivos en estos pacientes parece confirmar la propuesta de que estos aparecen en etapas tempranas, mientras que los síntomas negativos aparecen en las etapas avanzadas de la enfermedad (Vázquez-Barquero, 1995). En este estudio se ha encontrado que el sexo femenino, la historia familiar de enfermedad mental y el pobre ajuste premórbido predicen la presencia de síntomas negativos (Vázquez- Barquero, 1996)

Recientemente se publicaron los resultados del estudio de seguimiento a tres años del estudio de Cantabria de primer episodio de esquizofrenia. Solamente se evaluaron 76 de los pacientes de la muestra inicial de 86, lo que resulta en un índice de 88.3% de seguimiento. Se reportó que el 23.6% de los pacientes no recayeron y el 31.6% presentaron recuperación después del primer o más episodios. Se encontró una alta prevalencia de trastornos depresivos (18.4%), indicando que la depresión es una característica común de la esquizofrenia post-aguda y al final del seguimiento predominaron los pacientes con esquizofrenia y síntomas negativos. El ajuste social fue bajo en los pacientes del sexo masculino, bajo nivel socioeconómico y pobre ajuste premórbido. En conclusión los hallazgos del estudio denotan una visión menos pesimista del curso de los pacientes con esquizofrenia (Vázquez- Barquero, 1999).

En los países en vías de desarrollo se tienen registrados dos estudios de primer episodio, sus muestras provienen del Estudio Piloto Internacional de Esquizofrenia que se llevó a cabo en estos sitios y que fueron auspiciados por la OMS. En Cali, Colombia se reportaron los hallazgos del estudio de seguimiento de 26 años. Inicialmente se incluyeron 101 pacientes esquizofrénicos la mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino (54 %), la edad promedio fue alrededor de los 24 años, el 66 % de los pacientes era soltero, únicamente 2 pacientes vivían solos, el 54 % de los pacientes presentaron un grado de escolaridad muy bajo (primaria incompleta), en general predominó el desempleo (80 %) y más de la mitad provenían del estrato socioeconómico bajo. El reporte final del estudio inciuye a 86 pacientes y se describen algunas variables

clínicas al final del periodo de observación, encontrando que el 75% de su muestra al final presentó un desenlace favorable, sin embargo no se establecieron variables predictivas (León CA, 1996). El otro estudio se realizó en Madras, India donde se incluyeron inicialmente 90 pacientes, con una distribución igual entre sexos, la edad de inicio fue menor de 24 años en 62 pacientes (68.9%). Alrededor del 33% tuvieron una escolaridad de secundaria, fueron solteros 53 pacientes y el 79% vivía en familiares nucleares y 10 pacientes estaban desempleados en el momento de la admisión. En el 80% de la muestra no se encontró antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica y el 54% de los pacientes presentaron un inicio insidioso del cuadro psicótico. El índice de seguimiento a 10 años fue de 84%, incluyéndose 76 pacientes, 9 pacientes murieron, 4 de ellos por suicidio y el resto no participó en la evaluación final. Los pacientes que se recuperaron y los que presentaron síntomas residuales se categorizaron con un desenlace favorable. Se identificaron síndromes mediante el PSE en la cohorte al final del décimo año y fueron el síndrome residual (14.5%), afecto aplanado (10.5%), delirios de persecución (13.2%), abandono (10.5%) y bajo funcionamiento social (10.5%). 9 pacientes tuvieron por lo menos uno de los tres síntomas positivos (alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento) por un periodo de 3 meses. Las alucinaciones fue el síntoma positivo más frecuente y el aislamiento social, abandono del autocuidado, afecto aplanado y apatía fueron los síntomas negativos más frecuentes. El 65.7% (n=50) de los pacientes en el momento de la evaluación estaban asintomáticos y de acuerdo a la categorización del desenlace se encontró que el 72.3% (n=55) presentó un desenlace favorable, el inicio insidioso de la enfermedad se asoció con desenlace desfavorable y los pacientes con este tipo de desenlace presentaron con mayor frecuencia afecto aplanado y delirios de grandiosidad, de contenido religioso, sexual o fantástico. Estos factores fueron predictores de un desenlace desfavorable, siendo el inicio insidioso el más poderoso (razón de momios de 5.80) y se observó que los hombres presentaron por más tiempo síntomas psicóticos (Thara, 1996).

En México, el primer reporte de un estudio sobre el primer episodio se llevó a cabo en el Instituto Mexicano de Psiquiatría, en donde se incluyeron 50 pacientes con distintas categorías diagnósticas de psicosis. Los principales objetivos de este estudio

fueron obtener la descripción de las características sociodemográficas y clínicas, y de las trayectorias seguidas para buscar atención. Además, se determinó la comorbilidad con el abuso de sustancias, el funcionamiento premórbido, el funcionamiento psicosocial y las características de la personalidad. El diagnóstico se obtuvo por medio de la entrevista diagnóstica semiestructurada (SCAN), y las diferentes variables estudiadas se evaluaron con instrumentos previamente validados o estandarizados en México (Apiquian, 1997).

Los diagnósticos del estudio mexicano sobre el primer episodio psicótico se agruparon en: Esquizofrenia (n = 18, 36%), psicosis afectivas (n = 17, 34%) y psicosis no afectivas (n = 15, 30%).

Entre los principales hallazgos clínicos del estudio mexicano sobre el primer episodio psicótico, se encontró una severidad importante en el cuadro clínico de los diferentes grupos diagnósticos, y que los síntomas extrapiramidales y la acatisia eran mayores en la categoría diagnóstica de la esquizofrenia y de la psicosis no afectiva. En la evaluación basal no se encontraron movimientos anormales en los pacientes con psicosis afectiva (Apiquian, 1997).

En relación con la trayectoria seguida en busca de atención especializada, se encontró que el intervalo entre el inicio del padecimiento y su primer contacto con los servicios de atención fue muy similar entre los 3 grupos diagnósticos. El 48% de la muestra total buscó los servicios de atención psiquiátrica desde el principio, pero el tiempo que transcurrió entre el inicio del padecimiento y la primera intervención farmacológica fue mayor en los pacientes con esquizofrenia (Apiquian, 1998).

Se encontró que en los pacientes con esquizofrenia disminuyó el funcionamiento premórbido durante la edad adulta, y el funcionamiento psicosocial entre los 3 grupos, en general, no fue bueno. La comorbilidad con el abuso de sustancias tendió a ser más frecuente en el grupo de esquizofrenia (n=8, 44%) y en el de psicosis no afectiva (n=7, 47%), al compararla con la del grupo de psicosis afectiva (n=4, 24%), sin embargo, no se encontraron diferencias significativas (Apiquian, 1997).

## **Personalidad y Psicosis**

Se le ha dado mucha importancia en la investigación psiquiátrica a la relación entre la personalidad y los trastornos psicóticos. Como se mencionó, hay varios estudios que sugieren que hay una relación genética entre ciertas características de la personalidad y la esquizofrenia, principalmente entre las de los trastornos esquizotípicos y paranoides de la personalidad. Sin embargo, se ha sugerido que la relación con los rasgos esquizotípicos no es exclusiva de la esquizofrenia, sino que parecen relacionarse, en general, con los trastornos psicóticos, ya que también se han observado en los pacientes con trastornos afectivos, y no son muy diferentes de los encontrados en los esquizofrénicos (Squires-Wheeler, 1989).

Los rasgos esquizotípicos y esquizoides premórbidos se encuentran con mayor frecuencia en los sujetos con esquizofrenia, al compararlos con los pacientes deprimidos, y suelen detectarse más en los hombres. Al parecer, hay una clara asociación entre el inicio temprano de la esquizofrenia y un mayor número de estos rasgos de personalidad. Se ha observado que cuando hay rasgos esquizotípicos y esquizoides premórbidos se presenta un deterioro en el funcionamiento social durante la adolescencia temprana (Foerster A., 1991).

Hay algunos reportes contradictorios en los que se indica que aunque los rasgos esquizotípicos suelen presentarse durante la adolescencia en los pacientes con esquizofrenia, se presentan con la misma frecuencia en ambos sexos, y no se asocian con el inicio temprano de la enfermedad. Por otro lado, la personalidad paranoide premórbida se ha relacionado con un inicio más tardío de los síntomas. Sin embargo se ha establecido que es muy probable que la personalidad premórbida moldee la expresión de la enfermedad (Dalkin T., 1994).

Para lograr una descripción adecuada de la personalidad se debe evitar hacer una categorización, ya que con esta metodología observamos que los individuos

frecuentemente presentan características de más de uno de los trastornos de personalidad. C. Robert Cloninger, presentó su teoría biosocial de la personalidad fundamentada en un sistema dimensional (Cloninger, 1986; 1987). Basándose en conocimientos biogénéticos sobre la estructura que modifica la respuesta adaptativa del individuo hacia el daño, evitación y recompensa, formuló un sistema que describe el temperamento del individuo según la interacción de estas dimensiones. Tiempo después Cloninger complementó esta descripción temperamental del individuo, con la descripción de otras tres dimensiones caracterológicas, centradas más en el aprendizaje consciente y social del individuo con su entorno (Cloninger, 1986; 1987).

Las dimensiones del temperamento se definieron en términos de las diferencias individuales en el aprendizaje asociativo en respuesta a la novedad, al peligro y al castigo o la recompensa.

El primer factor de temperamento, búsqueda de la novedad, es visto como un rasgo heredable que determina el inicio o activación de comportamientos, como la exploración en respuesta a una novedad, la toma de decisiones de manera impulsiva, o la extravagancia en búsqueda de una recompensa, así como también involucra a una rápida pérdida del temperamento, y a una evitación activa ante la frustración. El segundo factor del temperamento, evitación al daño, es visto como un rasgo heredable sobre la inhibición o terminación de comportamientos, tal es como una preocupación pesimista ante la anticipación de problemas futuros, conductas pasivas y evasivas como miedo a la incertidumbre, timidez ante desconocidos y facilidad para cansarse. El tercer factor de temperamento, dependencia a la recompensa, es visto como un rasgo heredable sobre el mantenimiento o continuación de comportamientos, y se manifiesta como sensibilidad, necesidad de vinculación social y dependencia en la aprobación de otras personas (Cloninger, 1988).

Después de confirmar la estructura genética de las cuatro dimensiones del temperamento, se realizaron otros estudios para identificar otros factores de la

personalidad que eran reportados y que no se correlacionaban con lo que era medido por el cuestionario tridimensional de la personalidad (TPQ) (Cloninger, 1991).

Estas observaciones sugirieron que los aspectos de la personalidad que no eran medidos por el TPQ, eran los que correspondían a las dimensiones del carácter relacionadas con la aceptación propia del individuo, con la aceptación de las demás personas, y con la aceptación de la naturaleza en general. Los individuos con personalidades maduras son seguros de sí mismos, cooperadores y capaces de trascender. En contraste aquellos con trastornos de personalidad tienen dificultades para aceptarse a sí mismos, son intolerantes y vengativos hacia los demás, y pueden llegar a sentirse vacíos y sin continuidad. Esto sugirió la hipótesis de que los subtipos de personalidad se pueden definir en términos de las variables del temperamento mientras que la presencia o ausencia de un trastorno de la personalidad se puede definir en términos de las dimensiones caracterológicas (Cloninger, 1987). El ITC evalúa siete rasgos de personalidad o de comportamiento de nivel superior. Estos incluyen cuatro dimensiones de temperamento de nivel superior, y tres dimensiones de carácter de nivel superior. Cada una de estos factores de temperamento y de carácter de nivel superior, son multidimensionales y están formados por rasgos de nivel inferior. En total se consideran veinticinco rasgos de nivel inferior, doce de temperamento y trece de carácter.

El temperamento se refiere a las respuestas emocionales y automáticas que el individuo presenta ante experiencias externas e internas. El temperamento es moderadamente heredable y estable a lo largo de la vida; las cuatro dimensiones del temperamento comprendidas en el ITC son: Búsqueda de la novedad, evitación al daño, dependencia a la recompensa, y persistencia (Cloninger, 1988).

En contraste el carácter se refiere a autoconceptos y diferencias individuales en metas y valores que guían elecciones y tienen influencia en el significado que el individuo le da a las experiencias de la vida. Las diferencias en el carácter se encuentran moderadamente influenciadas por el aprendizaje sociocultural y maduran de manera

progresiva a lo largo de la vida. Las tres dimensiones del carácter que el ITC maneja son: auto-dirección, cooperatividad, y autotranscendencia. Cada uno de estos aspectos de la personalidad interactúan para promover una adaptación a las experiencias de la vida y a la vez guardan influencia en la susceptibilidad del individuo hacia trastornos emocionales y del comportamiento (Cloninger, 1988).

Al analizar la concordancia entre el modelo dimensional de la personalidad de Millon y Cloninger, se encontraron cuatro tipos de personalidad que correlacionaron con la Auto-transcendencia. Estos son el tipo narcisista, histriónico, límite y paranoide de la personalidad. Los individuos con este tipo de personalidades tienen una prevalencia más elevada a padecer episodios psicóticos breves (Baron, 1985, Kendler, 1985). Estos hallazgos sustentan la hipótesis de la asociación entre la presencia de síntomas psicóticos, como son las ideas delirantes, y puntuaciones elevadas en la subescala de Autotranscendencia. Una disminución en las subescalas caracterológicas de Autodirección y Cooperatividad pueden predecir trastornos de la personalidad (Cloninger, 1993). Una personalidad madura y creativa se asocia con una puntuación de la subescala de Autotranscendencia aumentada y las otras dos dimensiones del carácter no presentan variaciones. Sin embargo, cuando la Autotranscendencia presenta una puntuación elevada y las escalas de Autodirección y Cooperatividad se encuentran también disminuidas se puede asociar con la presencia de un cuadro psicótico.

En el estudio mexicano sobre el primer episodio psicótico se evaluó la personalidad con el modelo dimensional propuesto por Cloninger, utilizando el Inventario de Temperamento y Carácter (Cloninger, 1991; Svrakic, 1993; Sánchez de Carmona, 1996). Se encontró que los pacientes con el primer episodio psicótico tendieron a presentar una puntuación más elevada en la Subescala de Temperamento de Evitación del Daño. En la Subescala de Autodirección, correspondiente a la Escala del Carácter, presentaron una puntuación menor, y en la Subescala de Autotranscendencia, que también es parte de la Escala del Carácter, los pacientes con el primer episodio psicótico obtuvieron mayor puntuación en relación con la población general (Apiquian, 1997). De acuerdo con estos hallazgos y con lo descrito por Cloninger en su teoría, los pacientes en este estudio

presentan las tendencias propias de un temperamento denominado como “evitación al daño”, debido a que los pacientes con una puntuación elevada en dicha subescala, tienden a ser temerosos, tensos, aprensivos, nerviosos, tímidos, indecisos, desanimados, inseguros, pasivos, negativos o pesimistas, aún en las situaciones que no le preocuparían a otras personas. Estos individuos tienden a ser inhibidos y tímidos ante la mayoría de las situaciones sociales. Su nivel de energía tiende a ser bajo y se sienten crónicamente cansados o se fatigan con mucha facilidad. Como consecuencia de todo esto, necesitan de mayor aliento y estímulo en comparación con el resto de las personas. Una puntuación menor en la Escala de Autodirección es propia de las personas inmaduras, débiles, frágiles, acusadoras, destructivas, poco efectivas, irresponsables, poco confiables y poco integradas. Parecen carecer de un principio de organización interna, por lo cual se les dificulta definir, establecer y perseguir metas significativas. En cambio, hacen pequeños proyectos, variados y cortos, y ninguno lo desarrollan hasta el punto de que se convierta en una realización con significado personal. En la Escala de Autotrascendencia se obtuvieron altas puntuaciones; según Cloninger, este tipo de individuos son brillantes, pacientes, creativos, desinteresados, espirituales, poco pretenciosos y se sienten satisfechos. La descripción de las características de la Escala de Autotrascendencia no parece concordar con la estructura de la personalidad del un paciente psicótico, la cual tiende a ser muy primitiva y no llegar a alcanzar las metas mencionadas por Cloninger en esta escala. Las preguntas de esta escala en ocasiones se refieren a cuestiones parecidas al pensamiento mágico, que es una característica propia de los pacientes psicóticos, lo que podría explicar la elevada puntuación que obtuvieron en esta escala.

El instrumento desarrollado por Cloninger ha demostrado su utilidad en el estudio del enlace entre la personalidad y los factores biológicos. Esto se ve reflejado en el artículo publicado por Epstein, en donde un polimorfismo del alelo del receptor para dopamina D4 (DRD4-R4), marcó diferencias en la escala de búsqueda de la novedad del ITC (Epstein, 1996).

## Comorbilidad y Primer Episodio Psicótico

Existe un alto índice de comorbilidad de abuso de sustancias y esquizofrenia, en estudios epidemiológicos se ha descrito que el 47% de las personas con esquizofrenia tienen el diagnóstico de abuso de sustancias (Regier, 1990, Rosenthal, 1998). Los efectos negativos de la comorbilidad con abuso de sustancias en el curso y desenlace del tratamiento en la esquizofrenia han sido descritos ampliamente. Shaner y colaboradores (1995), recientemente demostraron que el uso de cocaína en los pacientes con esquizofrenia no solamente se correlaciona con el incremento de los síntomas positivos, sino que también, probablemente, es causa de la exacerbación de la enfermedad. Hay la controversia sobre si el abuso de sustancias se debe a una secuela del deterioro psicosocial crónico o a que es un factor precipitante de la enfermedad (Tsuang, 1982). La tendencia de una alta comorbilidad se mantiene en otros trastornos psicóticos diferentes a la esquizofrenia, por ejemplo, el estudio de Cantwell (1999) en donde se incluyeron a 168 pacientes con primer episodio psicótico (esquizofrenia, trastorno delirante, psicosis aguda, trastorno esquizoafectivo, psicosis afectivas, etc.), se observó que la prevalencia del trastorno por abuso de sustancias en la muestra, fue del 37%, después de un año de seguimiento, la prevalencia para el abuso de alcohol fue del 11.7% y de otras drogas de 19.5%. El abuso de sustancias se asoció con un inicio temprano de la psicosis, sexo masculino y grupo étnico distinto al afro-caribeño.

Mediante la aplicación de una entrevista estructurada a un grupo de pacientes con primer episodio psicótico, se evaluó la comorbilidad entre los diferentes grupos diagnósticos. La comorbilidad psiquiátrica se correlacionó con una menor edad, una mala evolución, menor índice de recuperación de las psicosis afectivas y un mayor tiempo de hospitalización por las psicosis no afectivas. El diagnóstico de abuso de sustancias fue el diagnóstico comórbido más frecuente. Este diagnóstico aumentó en los pacientes crónicos, y el abuso de alcohol fue muy común en los pacientes con psicosis afectivas, en especial con el trastorno bipolar con síntomas mixtos (Strakowski SM., 1993). Al examinar la asociación del antecedente de abuso de alcohol y otras drogas con la edad de inicio del trastorno bipolar y el tiempo de hospitalización en una muestra de 59 pacientes

con primer episodio de trastorno bipolar con síntomas psicóticos, se encontró que 12 (20%) pacientes presentaron el antecedente de abuso de alcohol, y 19 (32%), abuso de otras drogas. El antecedente de abuso de alcohol se asoció con un inicio tardío del trastorno bipolar y los pacientes con el antecedente de trastorno por abuso de sustancias requirieron una hospitalización más temprana, estos hallazgos sugieren que en los pacientes con trastorno bipolar, el abuso de alcohol es necesario para precipitar el inicio de un trastorno afectivo, sin embargo, el abuso de sustancias condiciona una hospitalización más temprana (Strakowski, 1995).

Los individuos que presentan síntomas tempranos de esquizofrenia tienden a abusar de las sustancias ya que éstas les permite enfrentarse a la enfermedad, sin embargo, también presentan un mal funcionamiento psicosocial y tienden a tener un inicio más temprano del padecimiento (Addington J., 1998).

Al evaluar el inicio y el curso de la enfermedad en una muestra de 232 pacientes con primer episodio de esquizofrenia, se encontró que el abuso de sustancias precede al primer síntoma de esquizofrenia en el 27.5% de estos pacientes. Tanto el alcohol como el abuso de otras drogas preceden el desarrollo de los síntomas positivos en la mayoría de los individuos (Hambrecht, 1996). Al analizar la asociación del uso de cannabis y rasgos esquizotípicos de la personalidad en sujetos normales, se encontró que las personas que utilizaban cannabis presentaban una mayor frecuencia de rasgos esquizotípicos, por lo que el uso de cannabis puede estar relacionado con una dimensión de la personalidad que predispone a la psicosis (Williams, 1996).

En trabajos anteriores, se ha sugerido que ciertos factores del temperamento incrementan el riesgo para desarrollar un trastorno por abuso de sustancias, Van Ammers y colaboradores (1997) exploraron las dimensiones del temperamento propuestas por Cloninger en un grupo de 28 hombres con esquizofrenia, encontrando una correlación entre la dimensión denominada búsqueda de la novedad y el antecedente de abuso de alcohol, cannabis y cafeína. Con respecto a las diferencias del uso de sustancias entre hombres y mujeres con esquizofrenia, se ha encontrado que el sexo masculino, antes de

su admisión, presenta con mayor frecuencia abuso de sustancias, condicionando el abandono prematuro del tratamiento y, en consecuencia, un pobre pronóstico (Miner, 1997).

Kovasnay y colaboradores (1997) encontraron un bajo funcionamiento y mayor severidad sintomática en pacientes con primer episodio de esquizofrenia y abuso de sustancias en un seguimiento a seis meses, sin embargo, el apego al tratamiento no estuvo influenciado por esta comorbilidad.

En los pacientes esquizofrénicos se han encontrado síntomas depresivos. Este hallazgo fue reportado en un grupo de 70 pacientes en su primer episodio de esquizofrenia. Se observaron síntomas depresivos concurrentes con el cuadro psicótico en 48 pacientes (75%), pero tendieron a desaparecer al remitir los síntomas psicóticos. Al parecer, tiende a ser mayor la prevalencia de síntomas depresivos en los pacientes con el primer episodio psicótico, lo que se puede deber a la descompensación producida por los síntomas psicóticos (Koreen AR., 1993). En los pacientes con el primer episodio de esquizofrenia, la depresión es un problema común al principio de la fase aguda y durante el primer año de la enfermedad. Se ha establecido que estos pacientes presentan altos niveles de depresión (los cuales se evalúan con la Escala de Calgary para la depresión en la esquizofrenia) en comparación con los pacientes con múltiples episodios (Addington, 1998). Debido a la alta prevalencia de depresión en el primer episodio de esquizofrenia, es importante reconocerla y tratarla oportunamente para evitar un mayor deterioro del paciente, así como algunas consecuencias, como la agresión y el suicidio. Un indicador importante de la depresión es la desesperanza, que se ha reportado con una alta prevalencia en los pacientes con primer episodio psicótico al ser evaluada con una escala específica. La presencia de desesperanza se correlacionó con síntomas negativos y sujetos jóvenes, además de predecir un pobre pronóstico (Aguilar, 1997)

## **Ajuste premórbido y funcionamiento psicosocial en el primer episodio psicótico**

Todos conocemos que la esquizofrenia causa grandes problemas en el funcionamiento psicosocial de un individuo. Por lo que la evaluación de este funcionamiento psicosocial ha sido útil en el área de investigación pero es confusa por el proceso de la esquizofrenia en sí. Sin embargo, varias investigaciones han enfocado su atención en la evaluación de este funcionamiento antes de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad, es decir el período premórbido ( Kendler KS, 1982).

La evaluación de los síntomas negativos en diversas investigaciones ha revelado su relación con una pobre adaptación social premórbida, la cual a su vez se ha correlacionado con otras variables negativas, tales como el pobre pronóstico, una mala respuesta al tratamiento y con ciertas anormalidades en la tomografía computarizada. (Kelley ME, 1992).

Fenton y McGlashan estudiaron a una población de esquizofrénicos egresados entre los años de 1950 y 1975 del hospital Chesnut Lodge y a un grupo de pacientes hospitalizados durante esa época. Dentro de sus hallazgos encontraron que la esquizofrenia con mayor número de síntomas negativos se relacionó con un mal funcionamiento premórbido, con instalación insidiosa, remisiones nulas o parciales durante los primeros años de la enfermedad y, en muchos casos, con un curso progresivo con deterioro permanente. En contraste, la esquizofrenia con pocos síntomas negativos se relacionó con un buen funcionamiento premórbido, instalación aguda, curso temprano intermitente y en más de la mitad de los casos con un mejor pronóstico a largo plazo (Fenton WS II, 1991).

La correlación de los síntomas negativos con el funcionamiento premórbido ha demostrado que los pacientes con síntomas negativos presentan niveles menores de funcionamiento premórbido durante la adolescencia tardía y un deterioro marcado durante la infancia y la adolescencia temprana. Al parecer una reducción en el funcionamiento intelectual y social entre la infancia y la adolescencia se asocia al

desarrollo de síntomas negativos en la esquizofrenia, por lo que el deterioro premórbido puede ser el prodrómo temprano del padecimiento, sin embargo se requieren de más estudios con un diseño prospectivo para la comprobación de dichos hallazgos (Bilder RM, 1992).

En un estudio con 86 pacientes esquizofrénicos en donde se utilizó la escala de ajuste premórbido se encontró que los pacientes con múltiples hospitalizaciones o con un mayor tiempo de estancia hospitalaria presentaron un peor ajuste premórbido, el promedio de la escala fue de 0.46 puntos en estos pacientes indicando un deterioro premórbido. Al comparar a los pacientes de acuerdo al tipo de inicio del padecimiento se observó que los pacientes con un inicio insidioso un ajuste premórbido pobre y en los sujetos con esquizofrenia paranoide tuvieron un mejor ajuste en comparación con los otros subtipos de esquizofrenia (Cannon-Spoor E, 1982).

Para determinar las características de los pacientes que atraviesan por el primer episodio esquizofrénico, Haas y colaboradores estudiaron a 71 pacientes con diagnósticos dentro del espectro de la esquizofrenia con sintomatología psicótica y en su primera hospitalización. La evaluación se llevó a cabo por medio de una entrevista estructurada para hacer el diagnóstico, y con escalas para medir la severidad de los síntomas psicóticos y establecer el funcionamiento premórbido de los sujetos bajo observación. Se comprobó que el ajuste premórbido adecuado puede predecir un inicio tardío de la enfermedad; en cambio un bajo ajuste premórbido se asoció con un mayor intervalo entre el principio de los síntomas psicóticos y la hospitalización; con un mayor índice de síntomas negativos y con el sexo masculino. En promedio, la edad de inicio fue de 25.3 +/- 8.1 años; en 21 % de los sujetos el deterioro fue progresivo y estuvo asociado con síntomas negativos al momento de ingresar al hospital. El 67 % de los sujetos no había recibido tratamiento antipsicótico, y cuando lo recibió fue después de un intervalo prolongado entre el inicio de los síntomas y la admisión hospitalaria. Al parecer, los sujetos crónicamente deteriorados son mejor tolerados por su familia; posiblemente ésta sea la razón por la que tardan en buscar tratamiento especializado (Haas, 1992).

En un estudio donde se incluyeron a 73 pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia o psicosis afectiva se aplicó la escala de ajuste premórbido encontrando que los pacientes con esquizofrenia presentaron un marcado deterioro en su ajuste premórbido; siendo mayor este deterioro durante la adolescencia tardía. Lo que indica al parecer que un ajuste premórbido pobre en la adolescencia es más frecuente en la esquizofrenia y que aunque se detectan desde la infancia algunos rasgos esquizoides y esquizotípicos en los esquizofrénicos estas alteraciones provocan un pobre ajuste premórbido que se manifiesta hasta la adolescencia. También se observó que los hombres presentaron un mayor deterioro en su ajuste premórbido al compararlo con el de mujeres y los pacientes que presentaron un pobre ajuste premórbido tendieron a tener a ser más jóvenes en el momento de su primer contacto con algún servicio de psiquiatría (Foerster A, 1991).

El ajuste premórbido también ha sido evaluado en pacientes con depresión y se encontró que el pobre ajuste premórbido social particularmente durante la adolescencia se asocia a la presencia de síntomas psicóticos, hallazgo que parece confirmar que la presencia de alteraciones en el funcionamiento en las etapas tempranas del ciclo vital predisponen a la aparición de cuadros psicóticos (Sands JR, 1995).

La hipótesis que propone una relación entre el estigma negativo de los individuos con un primer episodio psicótico y la duración e intensidad de las alteraciones conductuales previas a la primera hospitalización fueron evaluadas en un estudio que incluyó a 45 pacientes con primer episodio de esquizofrenia. Se encontró que los pacientes con esquizofrenia recibieron más "etiquetas" negativas (flojo, débil, desesperanzado, etc) en comparación con sujetos sanos y estas atribuciones negativas se asociaron con una edad mayor de inicio del padecimiento, un largo periodo de deterioro antes del inicio de la psicosis y pobre funcionamiento ocupacional previo a la enfermedad (Bean, 1996).

Al analizar el ajuste premórbido en un grupo de pacientes con el primer episodio de esquizofrenia, se encontró que los hombres habían tenido un ajuste premórbido peor que el de las mujeres, y su deterioro había sido mucho más rápido, especialmente alrededor de la época en la que se inició el padecimiento. Aunque la psicosis no tratada duró más tiempo en los hombres, no se encontró correlación entre su duración y el mal ajuste premórbido en los hombres; en cambio, se encontró una clara asociación entre los síntomas negativos y el inicio insidioso del padecimiento con un mal ajuste premórbido (Larsen TK., 1996).

En un estudio de seguimiento de 3 años se incluyeron a 163 pacientes con primer episodio de esquizofrenia, se encontró que el ajuste premórbido fue un predictor importante del desenlace y este ajuste se asoció con la presencia de síntomas negativos y discapacidad social. El pobre funcionamiento social premórbido implica un deterioro social de la enfermedad. Las mujeres mostraron un mejor funcionamiento premórbido. Un adecuado funcionamiento premórbido se asoció con el inicio agudo de la enfermedad y el pobre ajuste premórbido con el inicio insidioso. Este estudio propone dos diferentes fenotipos de la esquizofrenia: El primero se caracteriza por un pobre ajuste premórbido, inicio insidioso y un bajo funcionamiento social durante el curso de la enfermedad y presencia de síntomas negativos estables. El segundo fenotipo se caracteriza por un buen ajuste premórbido, inicio agudo y buen funcionamiento social sin síntomas negativos estables (Bailer, 1996).

Un grupo de 17 pacientes esquizofrénicos con recuperación total (sin diagnóstico actual de esquizofrenia, sin hospitalización los últimos 5 años, con un funcionamiento psicosocial normal, GAF=65 y sin tratamiento con antipsicóticos) fue comparado con 33 pacientes con esquizofrenia y síntomas presentes para evaluar si el ajuste premórbido y el género predicen el pronóstico. Se encontró que las mujeres presentaban un mejor funcionamiento premórbido y psicosocial, sin embargo no se encontraron diferencias en los grupos con respecto al funcionamiento premórbido y no fue posible establecer esta variable como factor predictivo, por otro lado se observó que las ideas suicidas, los

delirios y los síntomas desorganizados fueron predictores de un desenlace desfavorable (Torgalsboen, 1999).

Como parte del Suffolk County Mental Health Project, estudio de primer episodio psicótico se reportaron los hallazgos de 52 pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia a los seis meses de seguimiento. Se incluyeron 30 hombres con una edad promedio de 29 años (+/-9), el 70% con educación hasta preparatoria y el 83% fue soltero. Además de 22 mujeres con una edad promedio de 31 años (+/-7), 86% con escolaridad de preparatoria y el 59% de estas mujeres estaba sin pareja. Los hombres presentaron mayor afecto aplanado en las evaluaciones iniciales y al sexto mes. Se encontró que los hombres presentaron un mayor deterioro en su funcionamiento sexual y social premórbido durante la adolescencia tardía. Los pacientes con síntomas negativos de moderados a severos en la evaluación inicial y al sexto mes tuvieron un pobre funcionamiento premórbido en las relaciones con compañeros en la infancia y adolescencia temprana, así como un bajo funcionamiento sexual-social premórbido en la adolescencia temprana. Estos hallazgos sustentan que el género no está asociado con los síntomas negativos y el funcionamiento premórbido en general, si no en síntomas y áreas de funcionamiento específicos (Fennig, 1995).

Uno de los estudios con mayor impacto es que realizó Malmberg y colaboradores (1998) en Suecia, ya que se evaluó la personalidad premórbida y su ajuste social en un grupo de 50054 hombres que ingresaron al ejército a la edad de 18 años. La evaluación se realizó mediante instrumentos autoaplicables y después de 15 años mediante el análisis de registros hospitalarios se identificaron los pacientes que habían desarrollado esquizofrenia. Se identificaron 195 casos de esquizofrenia y 193 con otros trastornos psicóticos, las variables asociadas con esquizofrenia fueron el tener no más de dos amistades cercanas, preferencia por socializar en grupos pequeños, sentirse más sensibles que otros y el no tener una noviazgo estable. Los pacientes que presentaron juntas estas cuatro variables presentaron un mayor riesgo para desarrollar esquizofrenia (razón de momios 30.7, 95% IC 12.9-73.8). Estas variables no se asociaron con otro tipo de trastornos psicóticos. Las limitaciones del estudio son la aplicación de cuestionarios

autoaplicables, la generalización de los resultados para poblaciones de pacientes que no se hospitalizan y en mujeres, sin embargo el estudio establece la presencia de un bajo funcionamiento premórbido como predictor (Malmberg, 1998).

En un análisis de la competencia social del esquizofrénico realizado por Bellack y colaboradores en un estudio realizado con 21 pacientes con síntomas predominantemente negativos, 37 pacientes con esquizofrenia sin síntomas negativos, 33 con trastorno afectivo y 20 controles sanos, a los cuales se les aplicaron pruebas de habilidades sociales y escalas de funcionamiento social, se encontró un mayor deterioro social en los pacientes con síntomas negativos (Bellack AS, 1990).

Se ha relacionado la presencia de síntomas negativos con un deterioro en el funcionamiento social, se describen a la anhedonia, anergia, avolición y el afecto aplanado como síntomas negativos asociados con deterioro en el funcionamiento psicosocial y se ha propuesto al aislamiento social como el reflejo de este deterioro y no como un factor causal (Crow TJ, 1985). Johnstone ha descrito que los pacientes con síntomas predominantemente negativos tienen frecuentemente asociados un daño cerebral estructural con un muy bajo rendimiento social y un pobre pronóstico (Johnstone EC, 1979). Liddle y colaboradores han encontrado que en este tipo de pacientes existe la tendencia de un pobre funcionamiento social premórbido con gran deterioro en sus relaciones interpersonales (Liddle PF, 1987). Estos hallazgos han sido también comprobados por Mueser y su equipo encontrando una alta asociación entre un pobre funcionamiento psicosocial y la presencia síntomas negativos (Mueser KT, 1991).

Se ha propuesto un modelo para el desarrollo social adecuado en donde debe de existir una función cognitiva y una percepción adecuada con una motivación apropiada para que se tenga la capacidad de responder a ciertas demandas (McFall RM, 1982). Al parecer en el esquizofrénico esto no existe por un déficit en estas capacidades probablemente por una falla en el aprendizaje previo o la pérdida posterior de estas por períodos prolongados de aislamiento social o por hospitalizaciones largas. En la literatura se encuentran los reportes del deterioro en el funcionamiento premórbido, aunque la

mayoría son retrospectivos y por esto no hay aún conclusiones claras a la falta de un desarrollo social (Bellack AS, 1993). En base a lo descrito por Fallon en donde postula que para el desarrollo social adecuado es necesario una percepción correcta de las señales sociales para que el individuo pueda seleccionar las apropiadas respuestas a cada situación (Falloon JRH, 1984) se ha fundamentado que los esquizofrénicos tienen dificultad para iniciar una conducta social adecuada debido a su falla para procesar su información por lo que tienen en consecuencia un desarrollo social bajo (Allen H, 1990). Además se ha demostrado que el entrenar y enseñar a estos pacientes las habilidades sociales que tienen alteradas se incrementa su funcionamiento psicosocial, esto apoya la hipótesis de un desarrollo social alterado aun que es difícil establecer si el funcionamiento psicosocial mejorado no es resultado de un nuevo aprendizaje (Morrison RL, 1988).

Se ha observado que los esquizofrénicos tienen una menor adaptación a las demandas de la comunidad en donde viven, siendo más aparente en pacientes crónicos, lo que podría funcionar como un factor predisponente para un bajo rendimiento psicosocial (Serban G, 1991). Sus relaciones interpersonales son pobres y esta pobre adaptación a su medio puede existir también en la fase aguda de la enfermedad y aumenta al remitir la enfermedad con una tendencia a la mejoría de este funcionamiento con los contactos sociales positivos. Esta alteración en su capacidad para relacionarse puede existir incluso en pacientes en su primer episodio. También se han descrito conductas sociales premórbidas alteradas y en algunos estudios se describen diferencias en estas conductas entre los sexos, por ejemplo los niños presentan conductas antisociales, rebeldes y son emocionalmente inmaduras, mientras que las niñas tienden a ser pasivas e introvertidas, sin embargo esto aún no ha podido establecerse (Watt NF, 1978). La presencia previa de alteraciones en su capacidad para relacionarse se podría tomar como un factor predictivo para el funcionamiento psicosocial posterior, lo anterior aún no está comprobado y solo se ha observado que un funcionamiento previo a una hospitalización, sobre todo en el área laboral si se relaciona con un funcionamiento laboral posterior (Strauss JS, 1977). A pesar de lo anterior es muy importante tomar en

cuenta este funcionamiento psicosocial para establecer estrategias a futuro en el manejo de estos pacientes (Wallace C, 1984).

En el estudio de marcadores y predictores de psicosis de la universidad de British Columbia se observó que los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia presentan una menor satisfacción en sus relaciones sociales en comparación con pacientes con psicosis afectivas. Las relaciones familiares fueron un predictor de un desenlace desfavorable en los pacientes con esquizofrenia (Erikson, 1989).

Actualmente existe la tendencia de la rehabilitación cognitiva del paciente esquizofrénico para enseñarle a manejar estos déficits de su desarrollo social y los programas de intervención familiar se han dirigido a educar tanto al paciente y a su familia para que se entienda el papel de cada quien en esta enfermedad, haciendo énfasis en la presencia de síntomas negativos y en la metas a lograr para elevar el funcionamiento psicosocial, la calidad de vida y el apego al tratamiento. Este tipo de tratamientos han generado una mejor adaptación y entendimiento de la enfermedad (Bellack AS, 1993).

El efecto de los antipsicóticos en el funcionamiento social es complejo, se ha reportado que pacientes que no han presentado recaídas tienen el mismo funcionamiento comparados con pacientes que están en tratamiento activo y placebo. Reportes preliminares refieren que con dosis menores hay un mejor funcionamiento psicosocial comparado con las dosis utilizadas comúnmente (Diamond R, 1985). Hasta ahora se ha hecho una asociación entre la presencia de síntomas extrapiramidales y una pobre calidad de vida y un bajo rendimiento laboral (Meltzer HY, 1990).

En general, el mal desempeño laboral y el deterioro social se utilizan como predictores de un pronóstico desfavorable (Johnstone EC, 1990). En un estudio en el que se evaluó el rendimiento laboral de 33 pacientes con esquizofrenia en su primer episodio psicótico, de 31 pacientes con psicosis afectiva y de 46 sujetos sin antecedentes de enfermedad psiquiátrica, se encontró que al hacer la primera evaluación, los pacientes con

esquizofrenia habían tenido un mal rendimiento laboral, mientras que los sujetos sanos habían tenido el mejor; el grupo de pacientes con psicosis afectiva presentó un mejor rendimiento en comparación con los esquizofrénicos, pero inferior al de los sujetos sanos. Los dos grupos con diagnóstico presentaron un declive progresivo de su rendimiento laboral durante el periodo de observación de 18 meses. Los pacientes que tuvieron un mejor rendimiento laboral tuvieron un mejor pronóstico (Beiser M., 1994).

### **La neurobiología del primer episodio psicótico**

El modelo del neurodesarrollo en la esquizofrenia se basa en el hecho de que el trastorno psicótico comienza en la adolescencia, pero el paciente esquizofrénico presenta alteraciones neurofuncionales después de haberse iniciado el padecimiento, por lo que se sugiere que el trastorno empieza en la infancia. Varios investigadores (Murray & Lewis, 1987; Weinberger, 1987) han argumentado que se debe a un defecto del neurodesarrollo temprano (intrauterino o perinatal). Una hipótesis alterna propone que la esquizofrenia es el resultado de una alteración en el desarrollo de la muerte sináptica programada durante la adolescencia (Feinberg, 1983). La densidad sináptica disminuye en la corteza prefrontal en un 40% durante la adolescencia (Huttenlocher, 1979). El metabolismo cortical (Chugani, 1987), el sueño delta (Feinberg, 1974) y la síntesis en la membrana sináptica de la corteza prefrontal, evaluada con resonancia magnética, también disminuyen durante la adolescencia (Minschew, 1992). Estos cambios reflejan el proceso de la programación de la muerte sináptica que ocurre en el periodo postnatal del desarrollo (Feinberg, 1990).

Los pacientes en los que se inició la esquizofrenia recientemente presentan una reducción del volumen cortical, principalmente de la materia gris (Keshavan, 1994). Esta reducción en el volumen cortical se correlaciona con el grado de deterioro neurológico (Pieri, 1995). En los pacientes con esquizofrenia se reduce la síntesis de la membrana sináptica, lo que se demuestra por la reducción de los precursores de la membrana, por ejemplo, de los fosfomonoésteres en la corteza prefrontal (Pettegrew, 1991). También se ha demostrado un déficit en el sueño delta en los sujetos con esquizofrenia (Keshavan, 1995). En conjunto, parece que la esquizofrenia está relacionada con cambios neurobiológicos

muy similares a los que ocurren durante la adolescencia (tabla 1). Basándose en estas observaciones, se ha propuesto que la muerte sináptica que ocurre durante la adolescencia puede presentarse de igual forma en la esquizofrenia (Keshavan, 1994). Los estudios de imagenología y de sueño sugieren que en la esquizofrenia hay una reducción en el metabolismo neuronal que resulta del neurodesarrollo anormal postnatal, principalmente de las sinapsis corticales (Keshavan, 1998). Los datos neuropatológicos recientes sugieren que en las personas con esquizofrenia disminuye el metabolismo neuronal cortical y aumenta la densidad neuronal (Selemon, 1995).

**Tabla 1**

**Los cambios neurobiológicos en la esquizofrenia comparados con los cambios normales en la adolescencia**

<b>Dominio</b>	<b>Cambios normales en la adolescencia</b>	<b>Cambios en los pacientes esquizofrénicos comparado con los de los sujetos sanos</b>
Anatomía Densidad sináptica Volumen de la materia gris	Disminución en la sinapsis corticales Disminución	Incremento en la densidad neuronal Disminución total
Metabolismo frontal (PET, Xenon, SPECT) Síntesis en la membrana	Disminución del metabolismo de la corteza prefrontal y de su flujo sanguíneo Disminución de los fosfomonoesteres (MRC) en la corteza prefrontal	Disminución del metabolismo de la corteza prefrontal y de su flujo sanguíneo Disminución de los fosfomonoesteres (MRC) en la corteza prefrontal
Electrofisiología EEG de sueño	Disminución del sueño delta	Disminución del sueño delta

PET: Tomografía de Emisión por Positrones.

SPECT: Tomografía Computarizada por Emisión Simple de Fotones.

MRS: Resonancia Magnética Espectroscópica.

EEG: Electroencefalograma.

En un total de 38 pacientes con primer episodio de esquizofrenia antes del tratamiento se les tomó una tomografía computarizada por emisión de positón único (SPECT) y se les comparó con un grupo de sujetos sanos, encontrándose una reducción del flujo sanguíneo en los pacientes con esquizofrenia, principalmente en la región frontal con patrones asimétricos, después de 6 semanas de tratamiento se repitió el SPECT persistiendo

una hipofrontalidad (Scottish Schizophrenia Research Group, 1998). En un estudio con 26 pacientes que cursaban con su primer episodio psicótico se evaluó la correlación del tratamiento antipsicótico con las anomalías estructurales cerebrales, los pacientes fueron tratados con haloperidol en dosis ascendentes y se observó que los pacientes que respondieron con 2 mg de haloperidol presentaron un mayor volumen de la materia gris cortical en comparación con los que recibieron dosis mayores (Zipursky, 1998). Se han reportado anomalías estructurales cerebrales en la esquizofrenia temprana, y que éstas no se deben a factores como el tratamiento o la cronicidad, lo que sugiere una alteración en el neurodesarrollo. Las alteraciones que se han reportado con mayor consistencia son el alargamiento de los ventrículos (Lieberman, 1992; Degreef, 1992) aumento de los surcos corticales (Weinberger, 1982), reducción del volumen del hipocampo (Bogerts, 1990), que se ha correlacionado con una larga duración de la enfermedad sugiriendo un trastorno neurodegenerativo después del inicio de la enfermedad o una predicción de la cronicidad (Velakoulis, 1999), y disminución del volumen del lóbulo frontal (Nopoulos, 1995). Estos hallazgos han sido encontrados en personas con alto riesgo para desarrollar esquizofrenia (familiares de primero y segundo grado) (Lawrie, 1999; Keshavan, 1997).

Los estudios neurobiológicos en los pacientes con primer episodio psicótico suelen ser contradictorios, sin embargo sustentan la hipótesis de que hay una alteración en el neurodesarrollo. La incógnita que queda por resolver es el período en el que se presenta esta alteración en el neurodesarrollo (La tabla 2 muestra en forma resumida los datos neuropatológicos registrados en pacientes que han cursado con un primer episodio psicótico).

**Tabla 2**  
**Hallazgos neurobiológicos durante el primer episodio de esquizofrenia**

<b>Cerebro</b>	
<b>Anormalidades estructurales</b>	<b>Anormalidades funcionales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alargamiento de los ventrículos que sugiere disminución del volumen del tejido cerebral.</li> <li>• Disminución del volumen cerebral y de la materia gris.</li> <li>• Reducción del tálamo.</li> <li>• Reducción del núcleo caudado.</li> <li>• Después de iniciado el tratamiento se encuentra un aumento en los ganglios basales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipofrontalidad</li> <li>• Alteraciones en el circuito temporo-límbico que intervienen en el origen de las alucinaciones</li> <li>• Disminución del sueño delta.</li> </ul>

### **Evidencias de la psicosis no tratada**

Algunas personas que desarrollan esquizofrenia jamás son detectadas (Helgason, 1990) y otros son detectados y tratados tardíamente (Larsen, 1996). Las razones son varias, una de ellas es que los pacientes no quieren recibir tratamiento (Amador, 1994); otra, es que no se ofrece un tratamiento (Lincoln & McGorry, 1995) o no necesitan el tratamiento. El problema de la motivación para aceptar una evaluación y recibir un tratamiento se relaciona con el concepto personal de bienestar y necesidad de ayuda (McGlashan & Johannesssen, 1996). Un estudio Islandés demostró que el 20% de los pacientes esquizofrénicos sin tratamiento detectados entre 1966 y 1967, después de 20 años de seguimiento continuaban sin tratamiento (Helgason, 1990). En general los familiares son

los que reconocen los primeros síntomas prodrómicos (Herz, 1985). La investigación reciente ha establecido que la psicoeducación en etapas tempranas de la enfermedad aumenta la motivación para buscar tratamiento y aceptar el seguimiento (Leff, 1990). La mayoría de los casos de esquizofrenia en las etapas iniciales son evaluados por médicos generales u otros servicios de salud, sin establecer adecuadamente el diagnóstico y retardando el inicio del tratamiento que tiene implicaciones en el pronóstico (Lieberman, 1993). La forma más común para la búsqueda de ayuda en los servicios especializados es por autoreferencias, representando el 39.4% del total de las referencias, seguidas por los servicios de primer nivel. Los pacientes psicóticos buscan, con menor frecuencia, por sí mismos una atención especializada (Hansson, 1997).

En la última década el interés se ha concentrado en pacientes con primer episodio psicótico, este tipo de estudios permitieron establecer un nuevo y potencial determinante del curso de la esquizofrenia. Este parámetro se denomina duración de la psicosis no tratada (DPNT) y se refiere al período comprendido entre el tiempo en que inician los primeros síntomas psicóticos y el tiempo en que se inicia el tratamiento adecuado. Para sorpresa de muchos la DPNT es muy largo representando en la actualidad un problema de salud pública.

Existen estudios, en los que se demuestra que en pacientes que presentan su primer episodio de esquizofrenia pasa algún tiempo antes de que se inicie el tratamiento (Loebel AD., 1992; Johnstone, 1986). Al parecer, la esquizofrenia presenta dos fases: la primera fase se caracteriza por un período prodrómico previo al inicio de los síntomas psicóticos, y la segunda fase está representada por síntomas psicóticos que no han sido diagnosticados, y mucho menos tratados adecuadamente. En la esquizofrenia, la primera fase dura dos años en promedio, y la segunda fase, en la que aún no se inicia ningún tipo de tratamiento, dura un año aproximadamente (Loebel AD., 1992). Al parecer, este retraso para iniciar el tratamiento es menor en otro tipo de psicosis, aunque también se presenta. El retraso para iniciar la atención especializada produce más nerviosismo entre los familiares del paciente, y aumenta el deterioro del funcionamiento psicosocial del paciente (Jones, 1993), lo que refuerza sus conductas negativas y acrecienta su

desesperanza por no encontrar atención especializada. También aumenta el riesgo de que se autolesione y la probabilidad de que se presenten problemas legales como resultado de su conducta violenta. Además, este retraso en el tratamiento puede ser la causa de que la psicosis avance y empeore, y puede resultar en un daño biológico del que sólo podrá recuperarse hasta cierto punto. También produce una cierta resistencia al tratamiento farmacológico (Wyatt, 1991). Estas consecuencias se han relacionado con un mecanismo excitatorio neuronal desenfrenado que puede dañar las neuronas por la vía excitotóxica (Stahl, 1994).

La información que se pueda obtener del periodo comprendido entre el principio del padecimiento y la primera hospitalización es muy importante, ya que si se sabe cómo se inició la enfermedad, se pueden comprender algunos de sus mecanismos descompensatorios (Yung, 1996). Se estudió a un grupo de 101 pacientes con esquizofrenia al ingresar a su primera hospitalización, y se encontró que, aproximadamente 20% había estado sintomático dos años antes de ser hospitalizados y sólo 28% lo había estado menos de una semana. Los pacientes con altos niveles de síntomas paranoides permanecieron más tiempo en la comunidad antes de que los hospitalizaran, mientras que los que tenían un marcado deterioro de su funcionamiento permanecieron menos tiempo sin tratamiento. Estos resultados parecen indicar que los pacientes que tienen más síntomas paranoides, tienen un mejor funcionamiento, lo que les permite adaptarse mejor (Gift T., 1981).

En otro estudio en el que se incluyeron 72 pacientes con esquizofrenia, 30 con depresión psicótica y 39 con trastorno bipolar complicado con síntomas psicóticos, se encontró que el tiempo que transcurrió entre la aparición de los primeros síntomas prodrómicos y el establecimiento del cuadro psicótico fue muy variable, ya que tuvo un rango de 0 a 20 años, con un promedio de 38 semanas. En el grupo de pacientes con esquizofrenia pasó más tiempo desde que aparecieron los síntomas hasta que buscaron atención especializada. Esperaron 168 semanas, en promedio, en comparación con el grupo de pacientes con trastornos afectivos, que esperaron 125 semanas. El retardo para iniciar el tratamiento fue un poco más prolongado en los pacientes con trastorno bipolar,

comparado con el de los deprimidos (133 vs 119 semanas). En los hombres con esquizofrenia aparecieron mucho antes los síntomas prodrómicos que en las mujeres que tenían el mismo padecimiento. También en los hombres con depresión psicótica se estableció el padecimiento mucho más temprano que en las mujeres. La tendencia a autolesionarse fue más marcada en los pacientes con psicosis afectivas, lo que motivó que buscaran atención más rápidamente. En los pacientes con esquizofrenia, fueron sus conductas agresivas las que llevaron a la familia a buscar atención para ellos (Beiser, 1993).

La duración del período comprendido entre la aparición de la enfermedad y la búsqueda de tratamiento en un grupo de esquizofrénicos, fue de 155 semanas en promedio. Aunque la diferencia entre los dos sexos no fue significativa, en los hombres tendió a ser más largo el tiempo que pasó entre la iniciación del padecimiento y la iniciación del tratamiento, que fue de 165 semanas, en comparación con las 131 semanas que tardaron en recibirlo las mujeres. Además, la edad a la que se inició el padecimiento fue más temprana en los hombres (22 vs 24 años). En general, el retraso para iniciar el tratamiento se relacionó con una mala respuesta al tratamiento (Loebel AD., 1992).

En estudios previos en Inglaterra se reportó que los pacientes afrocaribeños presentaban con mayor frecuencia admisiones continuas y su referencia a los servicios de salud era a través de la policía (Moodley, 1991). En un estudio comparativo de grupos étnicos con primer episodio psicótico se encontró que los pacientes de raza negra no difirieron de otros pacientes en estas dos variables. Los factores más importantes para el retraso en la búsqueda de ayuda fueron la ausencia del médico general y un bajo apoyo social (Cole, 1995). Es posible que la etnicidad sea una variable importante para el uso de servicios, una vez que el paciente realizó el primer contacto con un servicio de psiquiatría (Cole, 1995; Burnett, 1999).

La asociación de la duración de la psicosis no tratada con otras variables se estudió en un grupo de 43 pacientes con el primer episodio de esquizofrenia. La muestra se tomó de un proyecto noruego de investigación en el cual se encontró que los hombres

tendían a ser solteros, a provenir de un nivel socioeconómico bajo, a presentar un inicio temprano de la enfermedad (24 vs 29 años) y a mostrar un nivel de funcionamiento muy bajo durante el año previo a su hospitalización. El tiempo que pasó antes de que recibieran tratamiento fue, en promedio, de 114 semanas y por lo menos la mitad de la muestra (46%) tardó en promedio un año en recibir tratamiento. Este período fue mayor en los hombres (154 vs 39 semanas). La prolongación de este período se asoció con un mal desempeño laboral y social, y con un mal funcionamiento global en el año previo a su hospitalización. También se relacionó con el inicio insidioso de la enfermedad y con un mayor número de síntomas negativos en la primera evaluación clínica; estos hallazgos fueron independientes del sexo (Larsen TK, 1996). El retraso para iniciar el tratamiento, según el Estudio Mexicano sobre el Primer Episodio Psicótico, fue de 56 semanas, y es similar a lo reportado en otros estudios (Apiquian, 1998).

El promedio de la DPNT en los diferentes estudios es de uno a dos años, la mediana es alrededor de los 6 meses. La mayoría de las distribuciones de la DPNT son bimodales con altas frecuencias alrededor de los 3 meses y 2 años. Los pacientes pueden acudir a recibir atención en semanas a meses posteriores al inicio o pueden permanecer sin ser atendidos y completamente desconectados por años, esto se puede evidenciar por las amplias desviaciones estándar de la DPNT. Por lo tanto la mediana parece ser la mejor medida estadística para la DPNT por su poca normalidad (McGlashan, 1999).

Al analizar las trayectorias en 34 pacientes con esquizofrenia de primer episodio se observó que la DPNT fue de 130 semanas en promedio (54 semanas de mediana). Los pacientes con una DPNT >54 semanas presentaron un mayor deterioro en la fase premórbida y un bajo apoyo social. Los pacientes con una DPNT prolongada tendieron a ser hombres, presentaron un ajuste premórbido bajo en la adolescencia tardía y en la etapa adulta y mayores síntomas negativos en comparación con los pacientes con una DPNT corta (Larsen, 1998).

En un estudio de seguimiento a 6 meses de 74 (46 hombres y 28 mujeres) pacientes con primer episodio de esquizofrenia y vírgenes a tratamiento se evaluó el efecto de la

psicosis no tratada en el desenlace de la esquizofrenia. La DPNT se definió de dos formas: 1) el tiempo entre el inicio de los primeros síntomas y el inicio del tratamiento antipsicótico y, 2) el tiempo entre el inicio del síndrome positivo completo y el inicio del tratamiento antipsicótico. El primer síntoma incluye la presencia de síntomas positivos (delirios, alucinaciones, conductas bizarras, trastornos del pensamiento y conductas catatónicas), así como los síntomas prodrómicos que pueden ser variaciones leves tanto de síntomas positivos como de síntomas negativos (por ejemplo, aislamiento social, deterioro psicosocial, conductas extrañas, deterioro en la higiene y aseo, afecto aplanado, discurso vago o disgregado, pensamiento mágico o extraño y percepciones inusuales como las ilusiones). El síndrome positivo completo se refiere a la presencia de cualquiera de los 5 síntomas positivos con un nivel de severidad de moderado a grave. La edad de inicio se definió como la edad en la cual el sujeto presentó los primeros síntomas. Los resultados de este estudio no mostraron una correlación de la DPNT con la remisión de los síntomas positivos o una disminución en la calidad de vida a los 6 meses de seguimiento. Se encontró una asociación entre un inicio temprano y una DPNT prolongada. La explicación de estos hallazgos es la forma de evaluación, que fue poco frecuente, ya que solamente se evaluaron al inicio y a los seis meses, y el corto período de seguimiento. Como conclusión del estudio, se sugiere que la definición del síndrome positivo completo puede ser más relevante en los estudios del efecto de la DPNT, el tiempo mínimo y la mediana entre el inicio del síndrome positivo completo y el comienzo del tratamiento fue de 50 semanas y más de dos años respectivamente (Ho, 2000). En otros estudios, se ha reportado que los pacientes con una DPNT mayor a 28 días tienen un pobre desenlace a los 12 meses de seguimiento (una remisión leata de los síntomas psicóticos, una mayor severidad de los síntomas y una menor calidad de vida), en comparación con los pacientes con una DPNT menor a 28 días. Sin embargo, el 40.5% de estos pacientes se diagnosticaron con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, el 24% con trastorno esquizofreniforme y el resto, con psicosis afectiva. La importancia de este estudio, fueron las diferencias en la DPNT entre las categorías diagnósticas: La mediana de la DPNT en la esquizofrenia fue de 122 días, en el trastorno esquizofreniforme fue de 10.5 y en el resto, de 14 días. El hallazgo del efecto de la DPNT en el desenlace en este estudio puede estar confundido por el diagnóstico debido a que los pacientes con psicosis afectivas tienen, en general, una DPNT

más corta y un mejor desenlace en comparación con los pacientes esquizofrénicos (McGorry, 1996). Por otro lado, Waddington (1995) y Scully (1997) encontraron que la DPNT larga se asocia con una mayor presencia de síntomas negativos y disfunciones cognitivas en una cohorte de pacientes con esquizofrenia crónica con una DPNT extremadamente larga (promedio 13.9 y 17.1 años, respectivamente).

En un estudio con 62 pacientes de primer episodio psicótico, evaluados con la versión modificada de la Forma de Contactos elaborada por la OMS, se encontraron un total de 307 contactos con varios profesionales. De éstos, el 50% (n=154) fue hecho con profesionales de salud mental, el 16.9% (n=52) involucró al médico general, 10.4% (n=32) involucró a un hospital general. El 7.2% (n=22) de los contactos fue realizado con otros profesionales y el 6.2% (n=19) y el 2.9% (n=9) involucraron a la policía y servicios religiosos, respectivamente. El promedio de contactos registrados fue de 4.9 (+/- 2.8, mediana 4.5, rango 1-17). Aproximadamente, el 55% de los pacientes tuvieron de 4 a 6 contactos, cerca de la tercera parte (29%) tuvieron de 1 a 3 contactos y 16% tuvieron más de 6 contactos. El 40% de los entrevistados buscaron ayuda por sí mismos. En los últimos contactos realizados, las principales fuentes de referencia de estos pacientes fueron los familiares y los servicios de salud. La principal fuente de referencia en los contactos iniciales fueron en el 6.2% (n=19), los amigos, familiares y servicios no profesionales, en donde se dificulta la identificación del inicio del padecimiento, retrasando el inicio de la búsqueda de ayuda especializada. Este estudio confirma que las trayectorias seguidas en la búsqueda de ayuda especializada varían de una persona a otra y que los médicos generales son un punto importante para la identificación de los signos y síntomas de la enfermedad mental, especialmente, en los contactos iniciales debido a que el 50% de estos pacientes en algún momento consultó a un médico general. El 50% de los pacientes presentaban síntomas psicóticos en el momento de su primer contacto, además de ideación suicida. En 10 pacientes, se encontraron reportes de conductas de autoagresión, 7 pacientes intentaron suicidarse en los doce meses previos a su admisión, lo que originó en más de la mitad de estos pacientes, su admisión directa a un servicio de psiquiatría. Para los 62 pacientes entrevistados, el promedio de días entre los primeros síntomas y el primer contacto fue de 112 días (+/-169), con una mediana de 31 días. El promedio de días entre el inicio de los

síntomas y el comienzo del tratamiento fue de 272 días (+/-510 días) con una mediana de 120 días (Lincoln, 1998)..

En 1988, la OMS realizó un estudio multicéntrico para evaluar las trayectorias seguidas por los pacientes psiquiátricos y su familia, en busca de atención. En el estudio intervinieron diversos países con distintas culturas, incluyendo México. Se observó que el retraso para buscar atención fue menor en los países que cuentan con servicios descentralizados de psiquiatría y fue mayor en los lugares en los que hay más curanderos y se recurre a la medicina alternativa. Las principales fuentes de referencia fueron los médicos generales y los hospitales de segundo nivel. El 80% de los pacientes acudió primero a los médicos generales, al hospital, a los curanderos o a los sacerdotes. El retraso para buscar atención especializada también se asoció con los síntomas somáticos inespecíficos, que suele ser la forma más común en la que se presentan los trastornos mentales. Esto sugiere que es necesario impartirle a la población una mejor educación en salud mental, y entrenar mejor a los médicos generales. En México, estos pacientes tardan, en promedio, 32 semanas en buscar atención. Los pacientes con un trastorno psicótico tardan un poco menos (Gater R., 1991). En nuestro país el estudio demostró que las causas principales para el retraso en la búsqueda de ayuda fueron la carencia de recursos económicos y atención con algún otro profesional (Psicólogo y Trabajador Social) diferente al psiquiatra principalmente en los pacientes provenientes del Centro de Salud. Los pacientes del Seguro social mostraron retraso en el contacto con el psiquiatra debido a tratamientos inadecuados y retraso en la canalización a la interconsulta al servicio de psiquiatría. En el Centro de Salud la sintomatología que originó el primer contacto estuvo compuesta por síntomas físicos inespecíficos y en el Seguro Social por síntomas depresivos y neuróticos por lo que en este sitio se tendió a iniciar manejo con sedantes ( Caraveo J, 1990).

En un reporte efectuado sobre los caminos de búsqueda de atención por pacientes psiquiátricos en Cantabria en donde también se utilizó la entrevista de la OMS para evaluar dichos contactos se encontró que la mayoría de los pacientes fueron referidos por médicos generales (54%) y por médicos de hospitales generales (26%), siendo poco

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

frecuente el contacto directo (10%). En el estudio se evaluó un centro rural y otro urbano; siendo en este último más frecuente el contacto directo. Las mujeres que tendieron a solicitar atención presentaron con mayor frecuencia trastornos afectivos o neuróticos, en cambio los hombres presentaron abuso de sustancias y problemas orgánicos con mayor frecuencia. Las causas que motivaron la búsqueda fueron variadas, siendo la más frecuente la presencia de síntomas físicos inespecíficos, después los depresivos (18%), síntomas de ansiedad (17%), problemas conductuales (8%), síntomas psicóticos (7%) y por último tendencias suicidas (7%). El promedio para buscar ayuda fue de 4 semanas aproximadamente, la mayoría recibió algún tipo de tratamiento principalmente sedantes y antidepressivos con más frecuencia en las mujeres (Vázquez-Barquero JL, 1993).

En nuestro país se realizó un estudio con una muestra de hogares a nivel nacional, fue realizado por Medina-Mora y colaboradores sobre la utilización de servicios formales e informales de salud. Se encontró que los familiares y amigos (54%) constituyen el primer recurso al que acude la población cuando padece problemas emocionales-síntomas depresivos e ideación suicida; la automedicación fue el segundo recurso (15%); y los sacerdotes el tercero (10%). Las razones más importantes por las cuales las personas no han solicitado ayuda, son de tipo personal y tienen que ver con prejuicios y con el desconocimiento del servicio especializado en salud mental. En cuanto a la atención, domina el uso de los psicofármacos y en algunos casos los consejos; en un número mínimo se práctica la psicoterapia (Medina-Mora, 1992).

En un análisis de los datos considerando las variables el género y escolaridad, Lara y colaboradores encontraron que las mujeres con depresión severa acuden menos con amigos y familiares y más en busca de ayuda profesional que los hombres, mientras que estos buscan más el primer tipo de ayuda. Las mujeres tendieron a acudir más a centros de salud mental de seguridad social y los varones con especialistas privados y a centros de salud especializados. Algunas de las razones para no solicitar ayuda con mayor frecuencia que dieron las mujeres fueron la vergüenza, sentir que no fueran comprendidas, sensación de que nadie les podía ayudar, la falta de disponibilidad del

servicio y el no tener quién le cuidara a los hijos. Se detectó que las mujeres con una baja escolaridad y presencia de depresión moderada tienden a buscar ayuda en servicios no especializados, solicitan menos ayuda de amigos y familiares, con mayor frecuencia perciben que los servicios no están disponibles, reciben casi siempre tratamiento farmacológico y cuentan con menos ayuda para que les cuiden a sus hijos. Los hombres deprimidos y de baja escolaridad no solicitan ayuda por desconocer a dónde acudir y consideran que tiene un alto costo este tipo de atención (Lara, 1996).

La utilización de los servicios de salud mental en el área rural es muy limitado debido a la carencia de estos en esos sitios. Se suelen utilizar servicios alternativos, como la ayuda de amigos, el apoyo del sacerdote y el empleo de remedios caseros. La búsqueda de ayuda es en medios alternativos ya que la causa del padecimiento se atribuye a hechos diferentes al problema real (Salgado de Snyder, 1995)

### **Genética y Psicosis**

La genética molecular se ha utilizado como herramienta para poder definir la posible participación de factores genéticos en los distintos trastornos psiquiátricos (Nicolini, 1995; Ginsburg, 1996). La evidencia más sólida de que una enfermedad es genética es la localización de su locus dentro del mapa genómico. Los estudios de asociación se utilizan cuando se desconoce el modo de transmisión y existen varios loci involucrados, para su realización se comparan marcadores genéticos entre una muestra de pacientes con un grupo de sujetos sanos. En la actualidad se ha intentado buscar una asociación de los diferentes genotipos D2, D3, D4 y 5-HT2 con variables clínicas como predictores del tratamiento o del curso de la esquizofrenia (Dollfus, 1996). Por ejemplo, el genotipo del receptor 5-HT2 se ha asociado con la respuesta al tratamiento, encontrando hallazgos contradictorios (Arranz, 1996). Uno de los alelos del gen D3 se ha asociado con la aparición de disquinesia tardía (Steen, 1997). Así como los genes D2 y D4 con la fisiopatología de la esquizofrenia (Johnsson, 1996).

Los estudios familiares, de gemelos y de adopción sugieren que una susceptibilidad entre 65% y 85% para la esquizofrenia puede ser atribuida a los genes (Gottesman, 1987; Tsuang, 1991)

La presencia de alteraciones cromosómicas que se presentan en forma concomitante con algunos trastornos psiquiátricos ha dado un buen indicio con respecto a cuáles pudieran ser los sitios más probables donde se debiera iniciar la búsqueda de estos genes. Tal es el caso de la esquizofrenia donde se reportó una alteración en el cromosoma 5 que cosegregaba con la enfermedad (Basset, 1988) y debido a este hallazgo, se procedió a llevar el mapeo con marcadores ADN para esta región. Poco tiempo después se encontró evidencia significativa de enlace génico en un grupo de familias (Sherrington, 1988), pero hasta el momento, y después de una gran cantidad de estudios similares, no ha sido posible reproducir estos hallazgos (Kennedy, 1988). Por más de una década se ha propuesto que un gen en los cromosomas sexuales está involucrado en el desarrollo de la esquizofrenia, sin embargo aún no se han obtenido resultados definitivos (DeLisi, 1999). A pesar de esto, múltiples síndromes de retraso mental han sido mapeados en el cromosoma X (Schwartz, 1993) y estudios con individuos que presentan alteraciones en el cromosoma X se asocian a alteraciones cognitivas similares a las que se encuentran en pacientes con esquizofrenia (Robertson, 1997). El cromosoma X al parecer contiene genes responsables del crecimiento cerebral y el desarrollo de funciones cognitivas a nivel cortical. La esquizofrenia puede resultar de una variación en uno de estos genes del desarrollo cerebral necesarios para el desarrollo cognitivo completo, particularmente en las habilidades verbales. Crow (1997) ha tomado esta noción proponiendo que la esquizofrenia y algunos de sus síntomas se desarrollan por una variación en las características genéticas que hacen al ser humano único como especie y se relacionan con el lenguaje. Entonces, esta condición es específica de los humanos y parece estar dentro de la región del cromosoma X (probablemente Xq21.3) y su gen homólogo en el cromosoma Y (Crow, 1997). En otros estudios se han reportado hallazgos positivos en otras regiones cromosómicas que incluyen el 5q32, 6q, 2p, 13q, 18p y otras (DeLisi, 1999). Más recientemente, estudios más amplios han añadido la probable participación de las regiones cromosómicas 6p, 8p y 22q (Gill, 1996; Levinson, 1996). Un estudio de 22 familias con altos índices de esquizofrenia encontró evidencia sólida de la

participación del cromosoma 1 en la esquizofrenia, particularmente las regiones 1q21-q22, con un índice lod de 6.50 (Brzustowicz, 2000). En conjunto estos hallazgos no apoyan la hipótesis de un gen único para el desarrollo de la esquizofrenia, por lo que es necesario realizar estudios multicéntricos para identificar las regiones cromosómicas con genes de mayor susceptibilidad para la esquizofrenia (Levinson, 1998).

La dopamina ha sido el neurotransmisor comúnmente asociado con la patógenesis y los síntomas de esquizofrenia, lo que generó la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia que postulaba un aumento del tono dopaminérgico (Snyder, 1976; Seeman, 1987). Esta hipótesis es sustentada por el hallazgo de un incremento en el número de los receptores D4, específicamente DRD4 en el cuerpo estriado y núcleo acumbens en estudios post-mortem de cerebros de esquizofrénicos (Seeman, 1993; Murray, 1995). Por otro lado los antipsicóticos bloquean los receptores dopaminérgicos, específicamente la Clozapina, antipsicótico atípico, que es un antagonista de los receptores D4 y de serotonina 5-HT<sub>2a</sub>, con una afinidad 10 veces mayor para los receptores DRD4 comparada con los receptores D2 y D3 (Sanyal, 1997). El receptor dopaminérgico D4 tiene propiedades interesantes para la genética. Se ha descrito un polimorfismo en el tercer exón del gen DRD4 (Cromosoma 11p15.5) que consiste en la repetición imperfecta de 2 a 10 veces de una secuencia de 48 pares de bases (2R, 3R, 4R, 5R, 6R, 7R, 8R, 9R y 10R). Este polimorfismo de repeticiones variables codifica para la tercer asa citoplasmática del receptor D4 (Van Tol, 1992) y se ha demostrado in vitro que ciertas variantes con un mayor número de repeticiones (VTNR) (por ejemplo 7R) tienen una mayor afinidad por clozapina comparada con variantes de menos repeticiones (Van Tol, 1991). Este polimorfismo funcional DRD4 puede estar relacionado a los mecanismos mediadores de respuesta a clozapina en pacientes con síntomas psicóticos (Hwu, 1998). La frecuencia del alelo DRD4-4R en pacientes psicóticos de raza caucásica es del 56% (Rao, 1994) y en estudios realizados en nuestro país con controles sanos se reporta una frecuencia del 66% (Cruz, 1997)

Otros estudios han buscado un posible enlace y/o asociación genética entre el polimorfismo DRD4 y la psicosis. Varios de estos estudios no encontraron resultados positivos (Shaikh, 1994; Macciardi, 1994; Jonsson, 1996). Sin embargo otros encontraron

asociaciones interesantes. Por ejemplo Weiss y colaboradores (1996) reportaron un predominio del alelo DRD4-7R asociado a esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos. Petronis (1995) documentó una tendencia hacia la misma asociación, pero solo en esquizofrénicos. Serreti (1998) reportó la asociación del DRD4-7R con la presencia de delirios en pacientes psicóticos y una disminución en la frecuencia de delirios en sujetos con trastornos afectivos que presentaron el alelo DRD4-4R. Manki y colaboradores (1996) encontraron una asociación significativa entre la reducción del alelo DRD4-4R y trastornos afectivos. Estos hallazgos sugieren que la presencia del alelo DRD4-4R confiere protección contra la presencia de delirios, sustentando lo anterior Hwu y colaboradores (1998) reportaron que los pacientes homocigotos para el alelo DRD4-4R presentaron una buena respuesta al tratamiento antipsicótico durante la fase aguda y menor frecuencia de síntomas negativos en la remisión.

Diversas líneas de investigación sugieren anomalías en la serotonina que se le asocia con la fisiopatología de las psicosis, particularmente en la presencia de alucinaciones (Malhotra, 1998). Los agonistas parciales de serotonina como el dietilamida del ácido lisérgico (LSD) produce síntomas psicóticos como ideas delirantes de persecución y alucinaciones en sujetos sanos (Fischman, 1983). Mientras que el agonista de serotonina, la m-clorfenilpiperazina (mCPP) produce un aumento de los síntomas psicóticos en la esquizofrenia (Krystal, 1993). Estudios postmortem han revelado alteraciones en las densidades del receptor 5HT<sub>2</sub> en las regiones límbica y prefrontal de pacientes con esquizofrenia (Burnet, 1996). Finalmente, la clozapina tiene un efecto potente en varios de los receptores de serotonina (Meltzer, 1989).

La recaptura de serotonina juega un papel importante en la regulación de neurotransmisión de serotonina. El transportador de serotonina termina la acción sináptica de la serotonina por medio de una recaptura sodio-dependiente en la terminal presináptica. Recientemente Lesch y colaboradores (1996) han identificado y caracterizado funcionalmente un polimorfismo del transportador de serotonina, este polimorfismo consiste en una inserción de 44 pares de bases (alelo largo "L") o una delección (alelo corto "S"). Al parecer, los individuos con el genotipo LL tienen significativamente mayores

puntuaciones en las calificaciones en las escalas de ansiedad en comparación con los sujetos con genotipos *ll* y *ss*; lo que parece influir para el desarrollo de trastornos afectivos (Lesch, 1998). En la esquizofrenia se ha asociado una mayor intensidad de las alucinaciones en pacientes con el genotipo *ll* para el transportador de serotonina (Malhotra, 1998).

Actualmente se sabe que existe un tono dopaminérgico disminuido en la región prefrontal que condiciona hiperactividad dopaminérgica a nivel mesolímbico que esta asociado a la aparición de síntomas positivos o productivos y una alteración en la neurotransmisión serotoninérgica relacionada con la aparición de síntomas negativos en la esquizofrenia (Andreassen, 1994). Por otro lado se buscan en la actualidad los factores genéticos que al parecer se relacionan con los errores en el neurodesarrollo y formación de conexiones sinápticas y la implicación de factores ambientales que interactúan con los factores genéticos para la presencia de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Los principales factores ambientales propuestos son las complicaciones durante el embarazo y el parto como hipoxia neonatal, infecciones y desnutrición (Tsuang, 2000).

Dada la evidencia que involucra al sistema dopaminérgico y serotoninérgico en la etiopatogenia de la esquizofrenia, los genes de las enzimas y receptores de estos sistemas resultan ser buenos candidatos para el mapeo molecular de esta enfermedad.

## **JUSTIFICACION**

El término psicosis comprende un conjunto de trastornos que se caracterizan por presentar alteraciones en la percepción, forma y contenido del pensamiento, que se acompañan de alteraciones conductuales y afectan en forma grave el funcionamiento del sujeto, en ocasiones en forma crónica, representando un alto costo social y económico. Al hablar de psicosis se engloban numerosos trastornos que difieren en su forma de presentación, en su curso y por lo tanto en el pronóstico.

Es importante conocer las características de estos trastornos desde su inicio, por lo que la investigación actual se dirige hacia el estudio de los sujetos con primer episodio psicótico, definiéndose éste como el inicio del síndrome psicótico que se caracteriza por alucinaciones, delirios, alteraciones conductuales y deterioro en el funcionamiento global, principales manifestaciones de dicho síndrome, entendiendo que cada trastorno psicótico tiene sus características particulares. Hay que tomar en cuenta que un primer episodio puede continuar varios años después de iniciado, ya que generalmente la búsqueda de atención es prolongada por lo que no existe una remisión de los síntomas.

Como se mencionó anteriormente existen diversas estrategias para evaluar pacientes con primer episodio psicótico, en las que se incluyen los estudios comunitarios y los estudios de alto riesgo. Estas dos estrategias son poco utilizadas por su alto costo y su poca reproducibilidad, por lo que para este estudio se utilizó la estrategia de incluir a pacientes que tienen su primera admisión a un servicio de atención psiquiátrica debido a la presencia de síntomas psicóticos.

La estrategia establecida por Sartorius (1986) de incluir a pacientes psicóticos en el momento de su primera admisión ha resultado ser la más accesible, representando un menor costo y siendo efectiva para obtener grandes muestras de pacientes con primer episodio psicótico para la descripción adecuada y completa de las características demográficas y clínicas propias de estos trastornos; sirviendo como base para continuar con estudios prospectivos de estos pacientes para evaluar los factores pronósticos del curso de los trastornos psicóticos. Sin embargo, se corre el riesgo de incluir a pacientes con múltiples episodios utilizando esta estrategia, por lo que se siguieron las recomendaciones de Keshavan & Schooler, descritas en los antecedentes.

Después de revisar los antecedentes encontramos que existen varios estudios en donde se pretende estudiar la naturaleza de los trastornos psicóticos incluyendo a pacientes con diferentes niveles de cronicidad y con diferentes etapas de tratamiento por lo que los resultados suelen ser variados. Debido a esto es necesario hacer la separación de pacientes

con múltiples episodios psicóticos de los que experimentan su primer episodio psicótico para evaluar apropiadamente el curso y los factores pronósticos.

En la mayoría de las investigaciones de primer episodio psicótico se enfoca la atención al diagnóstico de esquizofrenia dejando de lado otro tipo de trastornos psicóticos, por lo que la información de estos últimos suele ser escasa. Por otro lado es muy importante también poder evaluar la comorbilidad existente entre este tipo de trastornos ya que generalmente se excluyen a pacientes con abusos de sustancias o con enfermedades físicas perdiendo la oportunidad de evaluar el impacto de esta comorbilidad en el curso y pronóstico de estas alteraciones.

Es importante la realización de estudios de primer episodio psicótico en donde se incluyan a pacientes que por primera vez sean admitidos y tratados en un servicio especializado de psiquiatría para que puedan ser evaluados de forma integral. La evaluación genética se hace obligada en estos pacientes ya que al investigar la posible asociación de los distintos genotipos con variables clínicas se podría determinar un predictor de pronóstico que nos permitiera implementar mejores estrategias terapéuticas. La posible asociación del temperamento y carácter con algunos genotipos involucrados en los trastornos psicóticos hace posible que estas variables puedan ser también utilizadas como predictores del curso clínico y pronóstico en este tipo de trastornos.

Debemos de tomar en cuenta que cualquier tipo de trastorno psicótico representa un alto costo social y económico, así como la implicación de alteraciones interpersonales y familiares importantes por lo que además de tomar en cuenta las consideraciones anteriores es necesario implementar un proyecto que nos permita ampliar el conocimiento de la naturaleza de estos trastornos y de esta forma mejorar nuestros recursos diagnósticos para brindar una mejor y oportuna atención. Además de que en nuestro país el desarrollo de este tipo de estudios es escaso por lo que tenemos poca información de como se comportan nuestros pacientes con alguna alteración psicótica, desconociendo el impacto social y económico en nuestro medio.

## HIPÓTESIS

•H1. Las psicosis no afectivas mostrarán una recuperación sindromática y funcional significativamente menor a las psicosis afectivas en función del período no tratado de la enfermedad.

•H0. Las psicosis no afectivas no mostrarán una recuperación sindromática y funcional significativamente menor a las psicosis afectivas en función del período no tratado de la enfermedad.

•HA. Las psicosis no afectivas mostrarán una recuperación sindromática y funcional significativamente mayor a las psicosis afectivas en función del período no tratado de la enfermedad.

•H2. Las psicosis no afectivas mostrarán una recuperación sindromática y funcional significativamente menor a las psicosis afectivas en función a una mayor evitación al daño (temperamento).

•H0. Las psicosis no afectivas no mostrarán una recuperación sindromática y funcional significativamente menor a las psicosis afectivas en función a una mayor evitación al daño (temperamento).

•HA. Las psicosis no afectivas mostrarán una recuperación sindromática y funcional significativamente mayor a las psicosis afectivas en función a una mayor evitación al daño (temperamento).

•H3. Las psicosis no afectivas mostrarán una recuperación sindromática y funcional significativamente menor a las psicosis afectivas en función a un genotipo particular.

•H0. Las psicosis no afectivas no mostrarán una recuperación sindromática y funcional significativamente menor a las psicosis afectivas en función a un genotipo particular.

•HA. Las psicosis no afectivas mostrarán una recuperación sindromática y funcional significativamente mayor a las psicosis afectivas en función a un genotipo particular.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Determinar la asociación entre el curso clínico, la personalidad y la presencia de los genotipos moleculares de D<sub>4</sub> y 5HTT en un grupo de pacientes con primer episodio psicótico durante un año de seguimiento.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Describir las características Clínicas y sociodemográficas de los pacientes con primer episodio psicótico
2. Establecer los caminos en la búsqueda de atención que siguen los pacientes con primer episodio psicótico.
3. Determinar el funcionamiento premórbido y psicosocial de los pacientes con primer episodio psicótico
4. Determinar la agregación de los alelos y la distribución de los genes estudiados con los pacientes de primer episodio psicótico y su comparación con las reportadas en población mexicana.
5. Evaluar el curso y pronóstico en un tiempo de un año de seguimiento en un grupo de pacientes con primer episodio psicótico.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño del Estudio**

El diseño del estudio es observacional de tipo cohorte incipiente.

### **Población**

Se estudiaron pacientes del Instituto Mexicano de Psiquiatría de los servicios de urgencias, consulta externa y hospitalización con los siguientes criterios:

### ***Criterios de Inclusión***

- Diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, episodio depresivo mayor con síntomas psicóticos, trastorno bipolar con síntomas psicóticos y otros trastornos psicóticos de acuerdo a los criterios del DSM-IV.
- Ambos sexos.
- Edad entre 15 a 45 años.
- Haber sido esta su primera admisión en la vida a un servicio de atención psiquiátrica para recibir tratamiento específico debido a la presencia de síntomas psicóticos.
- Cooperación para el estudio.

### ***Criterios de Exclusión***

- Pacientes que tengan antecedentes previos de hospitalización o tratamiento psiquiátrico debido a problemas similares al actual.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento farmacológico específico para el manejo del cuadro psicótico en un período mayor de un mes y que se haya administrado en algún servicio especializado de atención psiquiátrica.
- Pacientes con retraso mental, demencia, delirium, trastornos psicóticos secundarios a condición médica o abuso de sustancias y con dificultad para comunicarse y cooperar.
- Pacientes con más de 5 años de evolución.

### ***Criterios de Eliminación***

- Pacientes que no completen la evaluación basal del estudio.

Debido a que algunos trastornos psicóticos tienen una baja prevalencia, se agruparon en dos grupos diagnósticos de acuerdo a sus características clínicas. El grupo 1 se integró por pacientes con el diagnóstico de psicosis no afectivas (esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, psicosis reactivas breves, y psicosis inespecífica) y el grupo 2 lo formaron las psicosis afectivas (trastorno bipolar y depresión mayor con síntomas psicóticos).

## **Descripción de las Escalas y Entrevistas Utilizadas**

- **Cuestionarios para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría ( Schedules for the Clinical Assessment in Neuropsychiatry, SCAN)**

Para el diagnóstico de los pacientes se utilizó el sistema SCAN, denominado en la lengua española "Cuestionarios para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría" que surgió de la entrevista psiquiátrica "Examen del Estado Actual" (Present State Examination, PSE). El sistema SCAN ha demostrado ser un instrumento confiable de evaluación y diagnóstico psiquiátrica (valores de kappa  $>.70$ ) en estudios de campo desarrollados tanto a nivel internacional como en nuestro país (Vázquez-Barquero JL, 1992 ; Caraveo J, 1988).

- **Formato de Datos Clínico-Demográficos (FDCD)**

El formato de datos clínico-demográficos diseñado previamente (Anexo 1) se compone de ocho secciones que a su vez están conformadas de distintos reactivos en donde se registra y concentra la información necesaria para contar con las principales características demográficas y clínicas de cada uno de los pacientes evaluados. Para la aplicación de este formato es necesario realizar un interrogatorio dirigido tanto al paciente como al familiar (es) que tenga un contacto estrecho y mayor conocimiento de la evolución de la enfermedad del paciente en estudio.

La sección de "Datos Generales" contiene la ficha de identificación del paciente, aquí es importante señalar que para valorar el nivel socioeconómico se tomaron en cuenta los parámetros que se utilizan en el Instituto Mexicano de Psiquiatría. En esta sección además encontramos el reactivo correspondiente al de "Familiar de Referencia" en donde se tienen que registrar los datos completos de por lo menos uno de los familiares, el objetivo de este reactivo es permitir una búsqueda del paciente en caso de perderlo durante el seguimiento.

La sección de "Diagnóstico y Tratamiento" se completó con los datos arrojados de la entrevista diagnóstica semiestructurada administrada y con la información completa del tratamiento propuesto para cada uno de los pacientes.

Para evaluar la sección de "Antecedentes Heredofamiliares" se utilizó una guía de preguntas, que provienen del Método de Historia Familiar (FH-RDC) (Andreasen NC, 1977) y se complementó con otras preguntas para evaluar trastornos que no se incluyen en el FH-RDC. Esta guía fue utilizada para obtener información de los familiares del sujeto índice (incluyendo al cónyuge). Se registró la información de familiares de primer grado únicamente.

En la sección de "Antecedentes Obstétricos" se diseñaron una serie de preguntas para recabar la información adecuada sobre las condiciones del embarazo, del parto y del período postnatal.

En la sección de "Antecedentes de Enfermedades Previas" también fueron diseñadas previamente un conjunto de preguntas para establecer la presencia anterior tanto de enfermedades médicas como psiquiátricas. Se investigó la edad en que se presentó la enfermedad, su tratamiento principal y sus posibles complicaciones.

Para completar la sección de "Antecedentes de Abuso de Sustancias" se utilizó la información que se obtuvo durante la aplicación de la entrevista diagnóstica semiestructurada, la cual también cuenta con un apartado de este tipo de trastornos.

En la sección de "Contactos Previos con Servicios de Salud Mental" se llevó a cabo una entrevista semiestructurada que tiene su origen en la Cédula de Entrevista diseñada por la OMS para establecer las trayectorias que se siguen en la búsqueda de atención (Gater R, 1991). Se registran los profesionales que fueron consultados durante esta búsqueda, el tiempo que transcurrió entre el inicio del padecimiento y el contacto con cada uno de los servicios consultados, los problemas que motivaron la búsqueda de

atención y el tratamiento recibido en cada contacto establecido. Se registraron para el estudio los 4 principales contactos con los diferentes servicios de asistencia.

La última sección denominada "Características del Cuadro Actual" se compone por una serie de preguntas previamente elaboradas con la finalidad de recabar la información de las principales características clínicas del padecimiento; como la edad de inicio, tiempo de evolución, inicio de los principales síntomas, intervalo entre el inicio del padecimiento y el comienzo del tratamiento.

- **Escala de Síntomas Positivos y Negativos de Esquizofrenia (PANSS)**

La PANSS fue diseñada con el propósito de mejorar algunos aspectos de otras escalas como son la evaluación de la de la severidad de los síntomas, la falta de equilibrio de los reactivos para evaluar los síntomas positivos y negativos, la falta de sensibilidad para evaluar los cambios producidos por el tratamiento farmacológico y la falta de medición de la psicopatología general y su influencia en la gravedad de los síndromes positivo y negativo (Kay SR, 1988).

La PANSS consta de 30 reactivos, de los cuales 7 constituyen la Escala Positiva formada por reactivos que califican síntomas tales como delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, grandiosidad, suspicacia / persecución y hostilidad; 7 de la Escala Negativa que evalúan el afecto adormecido o embotado, la retirada emocional, empatía limitada, retirada social apática / pasiva, dificultad para pensar en abstracto, dificultad para conversación fluida y pensamiento estereotipado y 16 reactivos que componen la Escala de Psicopatología General que valora síntomas variados como ansiedad, desorientación, preocupación, etcétera. Cada apartado es calificado en grados de severidad que van del 1 (ausente) al 7 (extremadamente severo) y se ha establecido el punto de corte en 60 puntos, a partir del cual indica la presencia de síntomas psicóticos importantes. La PANSS incluye un manual de aplicación que contiene preguntas sugeridas para explorar cada síntoma y sus respectivos grados de severidad. Se han examinado las propiedades de esta escala encontrándose correlaciones interobservadores para las tres escalas del PANSS y el total que van de 0.83 a 0.87 con

alto grado de significancia ( $p < 0.0001$ ) ( Kay SR, 1988). Esta escala ha sido traducida a otros idiomas como el español ( Kay SR, 1990) y el sueco (Knorrning L, 1992) y ha sido modificada para su utilización en niños y adolescentes (Kiddie-PANSS) (Fields JH, 1994).

Kay y Sevy usando la PANSS realizaron un análisis factorial con los datos de 240 pacientes esquizofrénicos para evaluar la validez interna de las categorías de síntomas de la esquizofrenia: encontraron siete componentes principales que contribuían con el 64.7% de la varianza total. Se confirmó la presencia de síndromes positivo y negativo no relacionados que contribuían con la mayor parte de la varianza (36.1 %). Estos dos componentes, junto con el tercero llamado depresivo forman al ser localizados en una gráfica un triángulo dentro del cual se incluye todo el rango de síntomas (Kay SR, 1990). En otro estudio al evaluar los datos de los reactivos individuales de la PANSS de 70 esquizofrénicos se encontraron cinco factores que contribuían con el 68.7 % de la varianza total. Estos componentes fueron negativo, hostil / excitado, pensamiento alterado, delirante / alucinatorio y depresivo (Kawasaki Y, 1994).

Los resultados del análisis factorial de los síntomas medidos a través de la PANSS de 90 pacientes del Instituto Mexicano de Psiquiatría revelaron que un modelo de tres factores explica el 53.9% de la varianza, estableciendo una agrupación de síntomas específicos; el primero corresponde al síndrome negativo y el segundo al síndrome positivo. Estos dos factores coinciden con la mayor parte de los estudios publicados en cuanto a la presencia de las dimensiones positivo/negativo. El tercer factor tuvo una carga importante en los reactivos de preocupación somática, ansiedad, tensión y preocupación de la subescala de psicopatología general. Este tercer factor, conformado por síntomas indicadores de ansiedad no se había encontrado en análisis realizados en otras poblaciones. Para confirmar la presencia de este factor será necesario realizar análisis de factores con datos obtenidos en más pacientes (Ortega HA, 1995).

- **Escala de Calgary para la Depresión en la Esquizofrenia (CDS)**

Addington y colaboradores desarrollaron una escala para evaluar los síntomas depresivos en los pacientes esquizofrénicos; el comportamiento de esta escala en su versión en el idioma inglés ha resultado muy satisfactorio ya que puede identificar la presencia de síntomas depresivos asociados en la esquizofrenia y diferenciarlos de los síntomas negativos y síntomas extrapiramidales (Addington D, 1993).

En México se llevó a cabo su traducción y validación al estudiar a 103 pacientes del Hospital Fray Bernardino Álvarez y del Instituto Mexicano de Psiquiatría con el diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-III-R. A cada uno de los pacientes se les aplicó la escala de Calgary, el Inventario de Beck para depresión (IDB) y la escala de DiMascio de síntomas extrapiramidales. La mitad de los pacientes se les aplicó además la PANSS y a la mitad restante se les aplicó la Escala de Calgary en dos días diferentes en una misma semana por diferentes evaluadores. Se observó una correlación significativa entre las puntuaciones totales de la Escala de Calgary y las del IDB ( $r=0.72, p < 0.0001$ ). No se encontró ninguna correlación entre las puntuaciones de la escala de Calgary, la de DiMascio y la subescala de síntomas negativos de la PANSS. La correlación entre las puntuaciones de la escala de Calgary en el grupo de pacientes que fueron evaluados en dos ocasiones distintas resultó ser bastante aceptable ( $r=0.80, p < 0.001$ ). Estos resultados obtenidos indican que la Escala de Calgary para evaluar depresión en la esquizofrenia tiene una validez concurrente satisfactoria y su reproductibilidad también es muy aceptable, permitiendo el estudio de síntomas depresivos en la esquizofrenia (Ortega HA, 1994).

Recientemente se llevó a cabo un estudio en el Instituto Mexicano de Psiquiatría para determinar la especificidad de la escala de Calgary en un grupo de 62 pacientes con esquizofrenia. Para establecer el diagnóstico de depresión en los pacientes del estudio se utilizó una entrevista psiquiátrica estructurada (CIDI) (Robins, 1988) y la severidad de los síntomas depresivos se midieron con la escala de Calgary. El CIDI diagnosticó depresión en 39 pacientes (57.4 %) y el Calgary se aplicó en 58 pacientes en los cuales se obtuvo un promedio 5.3 +/- 4.9 puntos con un rango de calificaciones de 0 a 21 puntos.

La correlación entre el Calgary y el diagnóstico de depresión del CIDI fue significativa ( $t= 2.13$ , 15 gl,  $p =0.03$ ). Se registraron diversos puntos de corte de acuerdo al puntaje obtenido en la escala de Calgary y se compararon con el diagnóstico de depresión obtenido mediante el CIDI en una curva ROC de sensibilidad y especificidad. Mediante este procedimiento se determinó que el puntaje de 8 en la escala de Calgary tiene una especificidad del 90 % indicando por lo tanto la presencia de un episodio depresivo mayor (Ulloa RE, 1996).

- **Escala Hamilton de Depresión (HAM-D)**

Esta escala se encuentra diseñada para medir la severidad de los síntomas depresivos presentes en un cuadro depresivo, se compone de 24 reactivos que pueden ser calificados de acuerdo al grado de severidad de 0 al 4 o del 0 al 2 en algunos casos. Un puntaje de 18 puntos se ha relacionado con la presencia de depresión moderada y el puntaje de 11 con una depresión leve. Estas calificaciones se obtienen mediante una entrevista clínica con el paciente. El clínico evalúa las respuestas que proporciona el paciente a preguntas acerca de sentimientos de culpabilidad, suicidio, patrones de sueño y otros síntomas. Existe una entrevista estructurada con las preguntas necesarias para cubrir cada uno de los apartados de la escala, sin embargo es importante contar con un adecuado entrenamiento en psiquiatría clínica para obtener una evaluación completa. En nuestro país esta escala tiene una amplia difusión y es muy utilizada en diversos ensayos clínicos (Hamilton M, 1967, Berrios G, 1990).

- **Escala de Evaluación de Manía (EEM)**

La EEM consta de 11 apartados cada uno de los cuales se califica con puntajes de 0 a 4 de acuerdo a la severidad de los síntomas. La elección de los apartados se realizó en base a las descripciones clínicas de los síntomas de la fase maniaca, del trastorno bipolar (Carlson GA, 1973). La escala esta diseñada para que se aplique en un tiempo de 15 a 30 minutos por personas con entrenamiento clínico y la calificación de cada uno de los apartados se asigna basándose en el informe subjetivo del paciente. Cuatro de los apartados (5,6,8,9) son calificados dándoles un doble peso a fin de compensar la pobre cooperación de los pacientes severamente enfermos ( Young RC, 1978).

La validación de esta escala fue evaluada con la correlación que se realizó con otras escalas de manía, encontrando que la EEM presentaba una alta correlación con la escala de Petterson (0.89) y una baja pero aceptable correlación con la escala de Biegel (0.71). Al valorar la sensibilidad se encontró que la EEM diferenciaba los puntajes pre-tratamiento y post-tratamiento ( $p=0.005$ ). La confiabilidad interevaluadores fue muy buena (0.93), con un rango de confiabilidad del 0.66 para el apartado de conducta agresiva a un 0.95 para el apartado de sueño, todas las correlaciones fueron significativas ( $p=0.001$ ). Al revisar estos resultados se puede concluir que la EEM es una escala explícita y definida al compararla con sus antecesoras (Young RC, 1978).

Para evaluar la validez y confiabilidad de la EEM en nuestro país se reclutaron pacientes del servicio de consulta externa del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez con los diagnósticos de trastorno bipolar en fase maníaca o de esquizofrenia. De la muestra seleccionada se conformaron dos grupos de tipo independiente y mutuamente excluyente. El grupo considerado como experimental o de trabajo se denominó Grupo I y se integró con 26 pacientes con el diagnóstico de episodio maníaco y el Grupo II considerado como control se formó con 28 pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia. A cada uno de los grupos se les aplicó el CIDI, siendo esta entrevista utilizada como la regla de oro y la EEM en dos ocasiones con un intervalo de 48 horas de diferencia con la finalidad de tener un Test-Retest por evaluadores independientes, médicos psiquiatras con un entrenamiento previo para la aplicación de ambos instrumentos. Los puntajes de la EEM en el grupo I (T. bipolar en fase maníaca) oscilaron entre 23 y 56 puntos, promediando para el Test 41.15 +/- 7.87 y para el Retest de 41.46 +/- 8.04 teniendo una correlación de  $r=0.98$ . En el grupo II (Esquizofrenia) el puntaje fue sensiblemente inferior al compararlo con el del grupo I, obteniéndose de 5 a 27 puntos, promediando el Test de estos pacientes 15.1 +/- 7.60 y para el Retest 14.6 +/- 7.44 obteniéndose un coeficiente de correlación  $r=0.90$ . Estos resultados demuestran que la EEM tiene una adecuada validez y confiabilidad por lo que puede ser utilizada en nuestro medio (Apiquian R, 1997).

### • Escala de Dimascio de Síntomas Extrapiramidales

La escala de Dimascio es muy sencilla y evalúa tanto el síndrome parkinsoniano (expresión facial, temblor, aquinesia y rigidez muscular) como la acatisia y la distonía. Los grados de severidad de cada síntoma están definidos operacionalmente y van del 0 que representa la ausencia del síntoma al 3 representando el grado de mayor severidad. Se considera que el puntaje de 4 puntos en el apartado "A", que corresponde a la evaluación de síntomas extrapiramidales, se relaciona con un síndrome parkinsoniano importante y cuando sobrepasa dicho puntaje es recomendable reducir la dosis del neuroléptico. La escala cuenta con instructivo detallado para su aplicación y exploración de cada uno de los síntomas extrapiramidales, debe de ser aplicada por clínicos con experiencia (DiMascio A, 1976).

En México se realizó un estudio de reproductibilidad interobservador de la escala al ser aplicada por 8 diferentes evaluadores a 5 pacientes psiquiátricos del Hospital Fray Bernardino Alvarez; los evaluadores ignoraban el diagnóstico y el tratamiento farmacológico de los pacientes evaluados. Las evaluaciones siempre se efectuaron por las mañanas y de manera independiente. Se calcularon los coeficientes de correlación intraclase y fueron de 0.5 a 0.79, el apartado que obtuvo un mejor porcentaje máximo de acuerdo fue el de distonía y el que obtuvo el menor fue el que evalúa la expresión facial ( 88 % y 67% respectivamente). En general, las 6 variables que incluye esta escala tuvieron un alto grado de acuerdo. Los coeficientes de correlación de Pearson fueron más altos en los evaluadores con mayor experiencia ( $r= 0.80$ ) y el promedio entre todos los evaluadores fue de  $r= 0.70$ . La validez se evaluó en un estudio doble ciego, en el que se comparó el efecto antipsicótico de la carbamazepina (anticonvulsivante que no produce síntomas extrapiramidales) en 19 pacientes y el haloperidol en un grupo de 20 pacientes. Se contrastaron los puntajes totales iniciales y finales de ambos grupos de tratamiento en la escala de DiMascio. En la evaluación basal no existieron diferencias significativas entre los puntajes de ambos grupos y al final del estudio los pacientes que estuvieron expuestos al haloperidol tuvieron síntomas extrapiramidales más severos, corroborando la validez de la escala. Por lo que se concluyó que la escala de DiMascio es recomendable para aquellos casos en los que interesa una evaluación global de todos los

sintomas extrapiramidales agudos, por su brevedad, facilidad de aplicación, su adecuada confiabilidad interevaluator e inclusión de apartados que evalúan las distonias de torsión y la acatisia (Ortega HA, 1991).

- **Escala Barnes de Acatisia**

La escala de acatisia de Barnes fue diseñada con la finalidad de evaluar los diferentes componentes de la acatisia, ya que en otras escalas en donde se incluye este síntoma solamente se le evalúa de una forma global. La escala evalúa el componente objetivo en donde se califica la presencia y severidad de los movimientos de las extremidades inferiores, se incluye también el componente subjetivo en donde se evalúa el grado de inquietud percibida por el paciente debido a la presencia de los movimientos característicos de la acatisia; existe otro apartado donde se evalúa el grado de ansiedad relacionada a la inquietud. Cada uno de estos apartados tiene una calificación que va de la ausencia del síntoma al grado más severo y se califica con un puntaje que va del 0 al 3. Al final de la escala se tiene otro apartado donde se hace la evaluación clínica global de la acatisia en cuanto a su severidad. La escala se acompaña de un instructivo de aplicación y de los diferentes criterios para evaluar cada uno de los apartados antes mencionados (Barnes TRE, 1989).

- **Escala de Movimientos Anormales Involuntarios (AIMS)**

La escala de movimientos anormales involuntarios es un instrumento útil para evaluar la presencia y severidad de los síntomas que aparecen en la disquinesia tardía. Se compone por distintos apartados. En los primeros tres apartados se evalúa la severidad de los movimientos en la región oro-facial, en las extremidades y en el tronco. Después se hace una evaluación global donde se califica la severidad de los movimientos, el grado de incapacidad y de percepción del paciente de estos movimientos anormales. Por último se evalúa el estado dental, ya que los pacientes con disquinesia tardía suelen presentar problemas dentales debido a la presencia de movimientos anormales en la región oro-facial. La escala también se acompaña de un manual de aplicación en donde se dan las indicaciones para una correcta exploración en la búsqueda de movimientos anormales y tiene la descripción de cada uno de los criterios de severidad de los diferentes apartados

de la escala, que se califican con puntajes que abarcan desde el "0" (ausencia de movimientos) hasta el "4" (mayor grado de severidad). Se considera que un puntaje de 2 en dos diferentes áreas del cuerpo o un puntaje de 3 o más en una sola área corporal indica la presencia de disquinesia tardía; el grado de severidad y la incapacidad se evalúan en los restantes apartados de la escala (National Institute of Mental Health, 1976).

La confiabilidad y validación de esta escala han sido estudiadas por diferentes autores, pero aún no se hacen este tipo de estudios en nuestro medio. Se ha reportado que la escala tiene una confiabilidad test-retest en promedio de 0.57 para la calificación total y para cada ítem un rango de correlación entre 0.4 a 0.8 (Smith JM, 1979; 1981). La confiabilidad interevaluador reportada por distintos autores es de 0.90 en promedio (Smith JM, 1979; 1981; Chien CP, 1977). Para su validación se compararon los diferentes puntajes de distintas escalas y el AIMS con registros obtenidos de los músculos bucolingualesmasticatorios mediante un electromiografo, encontrando que la escala que mejor se comportó fue la AIMS, por lo que su validación concurrente fue adecuada (Chien CP, 1977).

- **Escala de Ajuste Premórbido para Pacientes con Esquizofrenia (EAP)**

La EAP está diseñada para evaluar el nivel de funcionamiento en cuatro aspectos de las diferentes etapas del ciclo vital del sujeto: socialización y aislamiento, relaciones de amistad y compañerismo, capacidad para funcionar fuera del núcleo familiar y capacidad para la vinculación sociosexual. Los cuatro periodos del ciclo vital evaluados son la infancia (hasta los 11 años), la adolescencia temprana (12-15 años), adolescencia tardía (16-18 años) y la edad adulta (19 años en adelante). En la sección final de la escala encontramos una valoración general de aspectos globales de funcionamiento general que pretenden estimar el nivel más alto de funcionamiento alcanzado por el sujeto antes de enfermarse. El objetivo de la escala es la medición del funcionamiento premórbido definido como lo sucedido en los 6 meses previos a la primera hospitalización psiquiátrica, al primer contacto con atención psiquiátrica, o bien a la evaluación de los seis meses previos a la presencia de síntomas psicóticos bien definidos. Las evaluaciones

se pueden basar en la información obtenida de los expedientes clínicos, de familiares o bien del mismo paciente cuando las condiciones clínicas lo permitan. Cada sección de la escala se compone de áreas de funcionamiento descritas con diferentes enunciados y cada uno de éstos tiene una calificación específica, el rango es de 0 a 6, el "0" corresponde al nivel más de calificación y el "6" representa el nivel más bajo (Cannon-Spoor E, 1982).

Para validar la EAP se compararon los resultados de sus totales en un grupo de controles normales y en un grupo de pacientes esquizofrénicos, encontrando que los normales fueron significativamente diferentes en cada subescala, así como el puntaje promedio de la puntuación de pacientes, los cuales tuvieron un funcionamiento premórbido más bajo. La confiabilidad interevaluador de la EAP se evaluó en un estudio en donde dos evaluadores estaban familiarizados con el uso de la EAP y tenían experiencia en su uso, los cuales, calificaron a 11 pacientes. Ambos revisaron las gráficas de los pacientes para sus historias psicosociales. El coeficiente de relación intraclase para los dos fue de  $r=0.85$  ( $p=0.0001$ ) (Cannon-Spoor E, 1982).

Recientemente se realizó la validación de la EAP en nuestro medio al estudiar a un grupo de 30 pacientes esquizofrénicos reclutados del Hospital Fray Bernardino Alvarez y a un grupo control de 30 sujetos sanos obtenidos del personal de la misma institución. El diagnóstico de esquizofrenia se confirmó mediante la aplicación del CIDI y a ambos se les aplicó la EAP. La consistencia interna (alfa Cronbach) del instrumento fue de 0.76. Los casos de esquizofrenia tuvieron puntajes significativamente menores en todas las dimensiones de la EAP que los controles sanos. Por lo que se concluyó que la traducción al castellano de la EAP se comportó con una consistencia interna adecuada y discrimina en forma similar al instrumento original entre los casos con esquizofrenia y los controles sanos (López M, 1996).

#### • Escala de Funcionamiento Psicosocial (EFPS)

La escala de funcionamiento psicosocial se compone de una ficha de identificación, algunos datos sociodemográficos y cinco áreas de evaluación:

ocupacional, social, económica, sexual y familiar. La escala comprende un total de 35 reactivos y un sistema de clasificación que incluye 5 niveles: 1, muy satisfecho; 2, satisfecho; 3, neutral-indiferente; 4, insatisfecho y 5, muy insatisfecho. Por lo general se utiliza al paciente como informante, pero también se puede considerar a un familiar como informante clave acerca del funcionamiento del paciente. El periodo de evaluación puede variar de acuerdo al tipo de estudio que se pretenda realizar. La escala se desarrolló en forma de una entrevista semiestructurada que incluye preguntas que sirven como guía al entrevistador, dándole al mismo tiempo la oportunidad de hacer otras preguntas adicionales para obtener toda la información necesaria. Para la calificación de la escala se obtiene un promedio de cada área y uno global, el promedio de "1" indica un adecuado funcionamiento y el de "5" indica un mayor deterioro en el funcionamiento psicosocial estudiado (Valencia M, 1989).

La validación de la escala se realizó en un estudio con 320 pacientes que acudieron a un centro de salud solicitando atención médica. Se encontró un alto grado de confiabilidad y validez de la escala. Las correlaciones de todas las áreas fueron superiores de 0.80 ( $p=0.01$ ). De la misma forma el análisis factorial arrojó cinco factores para la validez de constructo; los reactivos de la misma área cargaron con un solo factor. Esto explicó el 52 % de la varianza. Por lo que se recomienda el uso de esta escala, ya que cuenta con alta validez y confiabilidad para ser aplicada en países de habla hispana (Valencia M, 1989).

#### • **Inventario De Temperamento y Carácter (ITC)**

El instrumento desarrollado por Cloninger ha demostrado su utilidad en el estudio del enlace entre la personalidad y los factores biológicos. Esto se ve reflejado en el artículo publicado por Epstein, en donde un polimorfismo del alelo del receptor para dopamina D4, marcó diferencias en la escala de búsqueda de lo novedoso del ITC (Epstein RP, 1996).

Para su estandarización en nuestro país se utilizó una muestra de población tipo censo por disponibilidad de 269 sujetos de ambos sexos, mayores de 18 años de edad.

Una parte de esta muestra (125 sujetos), fue obtenida del grupo de alumnos que aspiraron a la Escuela de Medicina de la Universidad Anáhuac durante la convocatoria de 1995. La otra parte (144 sujetos) fue obtenida de un grupo de personas que asistieron de manera abierta a un centro cultural de la Ciudad de México ( Sánchez de Carmona M, 1996).

Para la traducción del ITC se contó con la versión original de la prueba diseñada para mayores de 18 años de edad y que consta de 240 ítems. La traducción del inglés al español fue realizada por un médico psiquiatra, para después ser vuelta a traducir al inglés por otra persona igualmente capacitada, corroborando que no se llegara a perder la idea original del instrumento. Posteriormente se realizó un estudio piloto con una muestra de veinte médicos y personal hospitalario y veinte pacientes psiquiátricos de consulta externa del Instituto Mexicano de Psiquiatría. A partir de estas versiones preliminares se conformó la traducción final México ( Sánchez de Carmona M, 1996).

En este estudio se reportan los promedios y desviaciones estándar para la población mexicana de cada una de las subescalas del ITC. Se determinó la consistencia interna del instrumento global y de cada una de sus escalas y subescalas mediante el  $\alpha$  de Cronbach. Los resultados de la consistencia interna de las subescalas de temperamento y de carácter fueron similares a los reportados por Cloninger. El valor más bajo de las  $\alpha$  de Cronbach encontradas correspondió a las subescala de carácter C3, mientras que el resto se mantuvo dentro del rango descrito por los autores del ITC. La traducción al castellano del inventario de Temperamento y Carácter se comportó, desde el punto de vista psicométrico, en forma similar a la reportada para la versión original. Como puede apreciarse los promedios y desviaciones estándar de las subescalas no fueron diferentes. Pensamos que a pesar de las obvias diferencias culturales, el instrumento conserva de una manera bastante sólida la consistencia descrita por sus autores. Al realizar la traducción del ITC, se temía que los reactivos referentes a las subescalas de carácter fueran a perder su valor. Ya que en especial los que cubren la escala de autotranscendencia manejan material relacionado con religión y moral, y se pensaba que en México se comportarían de manera diferente. Sin embargo la correlación de la

subescala con el resto de las subescalas de carácter, se comportó de manera similar a la descrita por Cloninger México ( Sánchez de Carmona M, 1996).

La versión traducida al castellano del ITC ha sido usada en diferentes trabajos de investigación clínica en nuestro medio con resultados congruentes. Ortiz reportó que la escala de búsqueda de la novedad fue significativamente más elevada en pacientes neumópatas deprimidos que en neumópatas no deprimidos (Ortiz MP, 1996). Armendariz encontró diferencia en las escalas de persistencia y autotranscendencia entre mujeres con trastorno disfórico premenstrual y controles ( Armendariz V, 1996).

Para el análisis de los resultados obtenidos con este instrumento es necesario contrastarlos con los que reporta Cloninger y debido a que la estandarización en nuestro país (Anexo 2) fue adecuada obteniéndose resultados similares a los del autor original del instrumento, tenemos la posibilidad de contrastar los resultados de la estandarización en población mexicana con los que se obtengan en otros estudios que se realicen en nuestro medio utilizando el ITC.

## **Procedimiento**

Para comenzar el estudio es necesario contar con definiciones claras de primer episodio. En este estudio definimos primer episodio psicótico como la primera admisión a un servicio de atención psiquiátrica para recibir tratamiento específico debido a la presencia de síntomas psicóticos. Se considerará primera admisión como el ingreso a un servicio de atención psiquiátrico donde se inició un tratamiento específico para los síntomas psicóticos y que fue aceptado por el paciente, por lo que en este lugar continuó su tratamiento en hospital o en la consulta externa. El tratamiento específico se define como el manejo con antipsicóticos continuo (una dosis promedio de 5 mg. de haloperidol durante 4 semanas continuas) que permita la adecuada evaluación del paciente debido a una mejoría de los síntomas psicóticos, definiendo a estos últimos como la presencia de ideas delirantes, alucinaciones y alteraciones conductuales. Dicha mejoría clínica es

definida más adelante, ya que se utilizará como indicador para poder evaluar adecuadamente a los pacientes.

Para la realización del estudio se captaron pacientes que acudieron a los servicios de consulta externa, urgencias o que fueron hospitalizados en el Instituto Mexicano de Psiquiatría. A todos los posibles candidatos referidos de los servicios anteriormente mencionados se les realizó una entrevista inicial para corroborar que cumplieran con los criterios establecidos y se solicitó su aceptación para participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento escrito (Anexo 3). Posteriormente se les citó para iniciar las evaluaciones programadas.

El diagnóstico inicial se realizó con los Cuestionarios para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría (SCAN), se decidió utilizar este instrumento por tener el acceso de su versión en español y porque se cuentan con datos de su confiabilidad (Vázquez-Barquero, 1992) Los datos obtenidos con las entrevistas se registraron en hojas de codificación del SCAN y se procesaron en el programa CATEGO 5, programa informático diseñado para la calificación del SCAN que arroja categorías diagnósticas del CIE-10 y DSM-III-R (Wing, 1990).

En una entrevista subsecuente se registraron los datos clínico-demográficos de cada uno de los pacientes en el Formato de Datos Clínico-Demográficos (FDCD), instrumento "ad hoc" diseñado previamente (Apiquian, 1997). Para el llenado correcto se utilizó una guía semiestructurada basada en otros instrumentos y la recolección de los datos se hizo mediante un interrogatorio directo con el paciente y familiar (es) con un contacto estrecho y pleno conocimiento de la evolución del padecimiento y del paciente. En el FDCD se registraron las trayectorias de los pacientes en búsqueda de atención de acuerdo a los contactos que realizaron durante dicha búsqueda. El contacto se definió como la aproximación que hace un paciente en la búsqueda de atención con distintos servicios.

Al terminar de llenar este formato se procedió a evaluar la severidad de la psicopatología de cada una de las condiciones diagnósticas incluidas en el estudio mediante escalas clínicas, las cuales cuentan con una validación en nuestro medio (Apiquian, 2000), se entrenó a los investigadores involucrados para que pudieran aplicar las diferentes escalas y se determinó la confiabilidad interevaluador entre los investigadores que participaron en el proyecto.

Se valoró a todos los pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia y diagnósticos afines (Esquizofreniformes, esquizoafectivos, psicosis reactivas breves y trastornos delirantes) con la Escala de Síntomas Positivos en Negativos de Esquizofrenia (PANSS) (Kay, 1990) y para explorar la presencia de síntomas depresivos en estos pacientes se utilizó la Escala de Calgary de Depresión en Esquizofrenia (Ortega, 1994).

A los pacientes con cuadros de depresión mayor complicados con síntomas psicóticos se les evaluó con la PANSS y la Escala de Hamilton de Depresión (Hamilton, 1968). En cuanto a los pacientes con el diagnóstico de Trastorno Bipolar en fase maníaca con síntomas psicóticos se les aplicó la PANSS y la Escala de evaluación de Manía (Apiquian, 1997).

Durante esta entrevista también se evaluó la presencia de síntomas extrapiramidales y de acatisia, por lo que se les aplicó a todos los pacientes las escalas de síntomas extrapiramidales de DiMascio (Ortega, 1991) y la Escala de acatisia de Barnes (Barnes, 1989). Para terminar con esta sesión se procedió a investigar la presencia de movimientos anormales involuntarios utilizando la Escala de movimientos anormales (AIMS) (NIMH, 1976). Después, se obtuvo el porcentaje de mejoría que se utilizó como indicador para continuar con el resto de las evaluaciones en donde se necesitó la cooperación del paciente, como por ejemplo en los cuestionarios autoaplicables; el porcentaje de mejoría se fijó en un 20 % de reducción en la PANSS. Para obtener este

porcentaje de mejoría se aplicó la siguiente fórmula:  $[\text{PANSS basal} - \text{PANSS actual}] / [\text{PANSS basal}] \times 100$ .

En la siguiente sesión se evaluó tanto el funcionamiento premórbido de cada paciente mediante la Escala de funcionamiento premórbido (EAP) (López, 1996) y el funcionamiento psicosocial mediante una escala diseñada específicamente para tal medición (Valencia, 1989).

Para cumplir con el objetivo de la valoración del temperamento y carácter se utilizó el Inventario de Temperamento y Carácter (ITC) (Cloninger, 1994), que es un cuestionario autoaplicable que se les entregó a los pacientes para que lo contestaran en casa y después lo regresaran para ser calificado mediante un programa informático, previamente elaborado.

En todos los pacientes se obtuvo una muestra sanguínea para el análisis de los genotipos, para determinar su distribución, frecuencia y se comparó con la reportada en población mexicana (Cruz C, 1997; Rinetti G, 2001) por lo que se siguieron los siguientes procedimientos:

- Extracción de ADN genómico:

Se obtuvo una muestra de sangre (30 cc en tubos vacutainer con EDTA como anticoagulante) de cada uno de los probandos. La muestra se congeló a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento. Se extrajo el ADN a partir de los linfocitos mediante la técnica Lahiri y colaboradores (1991) modificada por nuestro grupo. Las muestras se disolvieron a una concentración apropiada en buffer Tris-EDTA, almacenándose a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

- Análisis del gene del DRD4.

Polimorfismo VNTR/DRD4. Se realizó de acuerdo al protocolo descrito por Lichter (1993). La amplificación PCR (reacción en cadena de la polimerasa) se realizó en reacciones de 50 µl que contenían 100 ng de ADN genómico, DMSO al 10%, 200 µM, dATP, TTP y dCTP, 100 µM dGTP y 100 µM deaza-dGTP, 1 µM de cada primer, 1 x Buffer Taq Pol ( 10 mM tris-8.3, 50 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 µM EDTA, 0.01% de gelatina) y 3 unidades ampliTaq (Cetus). Los primers utilizados fueron D4-3 y D4-42. El ADN fue desnaturalizado a 99°C durante un minuto antes de añadir los otros componentes. Una vez obtenidos los genotipos, se procedió a secuenciar, mediante secuenciación directa de productos de PCR biotinilados. Se reamplificó la región polimórfica de los sujetos que fueron portadores del alelo de interés utilizando en este caso uno de los primers acoplado a una molécula de biotina (Lichter, 1993).

- Análisis de polimorfismos en genes a receptores serotoninérgicos.

Polimorfismo del transportador de serotonina (5-HTT). La amplificación PCR se realizó utilizando 2 primers U: 5' GGCGTTGCCGCTCTGAATGC 3' y L: 5' GAGGGACTGAGCTGGACAACCAC 3'. La mezcla para el PCR contenía 100 ng de ADN genómico, 0.1 uM de primers, 40uM dNTPs, 20 uM deaza dGTP y 1 U de ampliTaq con el buffer apropiado. Técnica descrita por Malhotra (1998).

La evaluación de cada paciente se completó antes de un mes para evitar los efectos de la cronicidad, hospitalización y tratamiento farmacológico, el cual fue establecido por psiquiatras ajenos al proyecto. El tratamiento farmacológico inicial y el subsecuente fueron registrados. Debido a que se utilizaron diversos antipsicóticos, las dosis de éstos se transformaron en su equivalencia en miligramos de clorpromazina.

- Seguimiento.

El seguimiento de los pacientes fue mensual con la finalidad de tener un contacto estrecho para evitar pérdidas. Cada mes se les aplicó las escalas para evaluar la severidad

clínica y la presencia de síntomas extrapiramidales y acatisia. Además se les aplicó la escala de impresión clínica global (CGI) para evaluar el curso del padecimiento.

A los 6 meses de seguimiento se les aplicó, además de la evaluación mensual rutinaria, las escala de AIMS para evaluar presencia de movimientos anormales y la escala de funcionamiento psicosocial.

A los 12 meses de seguimiento se les aplicó su evaluación mensual, la escala de AIMS, de funcionamiento psicosocial y la entrevista semiestructurada SCAN para evaluar la estabilidad diagnóstica.

Para determinar el curso clínico y el pronóstico de los pacientes se aplicaron en cada evaluación los criterios de recaída y recuperación descritos en los antecedentes (Tohen, 1992; Frank, 1991)

#### • **Análisis Estadístico**

La descripción de las características demográficas y clínicas se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviación estándar (+/-) para las variables continuas. Como pruebas de hipótesis en la comparación de los distintos grupos diagnósticos se utilizaron la Chi Cuadrada ( $X^2$ ) para contrastes categóricos, determinando el riesgo relativo con intervalos de confianza al 95% para la asociación entre antecedentes familiares y abuso de sustancias con los grupos diagnósticos. Se realizó un análisis de varianza simple (ANOVA) con corrección de Bonferroni para las variables continuas, utilizando el grupo diagnóstico como variable independiente. La Prueba Exacta de Fisher se utilizó cuando las frecuencias esperadas fueron menor a cinco. La comparación entre hombres y mujeres y el contraste de las puntuaciones de las escalas del ITC entre la población general y la muestra del estudio, ajuste premórbido y otras variables clínicas se realizó con la "t" de Student. Para el análisis de la correlación entre las distintas variables continuas se utilizó el coeficiente de

correlación de Spearman ( $r$ ) de dos vías. El nivel de significancia se fijó con una  $p < 0.05$ . Para evaluar el índice de recaída y recuperación se realizó un análisis de sobrevivencia y la determinación de variables asociadas a la recuperación y recaída se realizó con una regresión de Cox con intervalos de confianza al 95%

### **CONSIDERACIONES ETICAS**

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución en donde se realizó, a todos los pacientes se les informó verbalmente de los procedimientos a realizar y se solicitó su consentimiento para la participación en el estudio de forma escrita, guardando su confidencialidad y aprobación para reportar los resultados (Anexo 3).

## RESULTADOS

### Características Demográficas y Clínicas en la fase inicial del estudio

En la fase inicial del estudio se incluyeron 80 pacientes, 43 hombres (53.8%) y 37 mujeres (46.3%), con edad promedio de 27.6 +/- 8.9 años y escolaridad promedio de 10.9 +/- 2.7 años. Cincuenta y ocho (72.5%) de estos pacientes no tenían pareja, la mayoría pertenecían al nivel socioeconómico medio y bajo (n =38,47.5% y n = 40,50% respectivamente), 32 pacientes (40%) no tenían ninguna ocupación. El resto de los pacientes se ocupaban en el hogar (n=8,10%), estudiaban (n= 13, 16.3%), en empleos no calificados (n= 17, 21.3%), en empleos calificados (n=3,3.8%) y solamente 7 pacientes eran profesionistas (8.8%), estos dos últimos se consideraron como de alto rendimiento. El 48.8% (n=39) de los pacientes fue hospitalizado. El diagnóstico inicial de una paciente con Depresión psicótica se cambió a Trastorno esquizoafectivo y 2 pacientes con trastorno esquizofreniforme al revalorar el diagnóstico se clasificaron con esquizofrenia paranoide. La distribución diagnóstica se muestra en la grafica 1. Para facilitar el análisis la muestra se dividió en dos grupos diagnósticos, de acuerdo a lo planteado en el método. En el grupo de psicosis afectivas se incluyeron 23 pacientes (28.8%) y en las psicosis no afectivas 57 pacientes (71.3%).

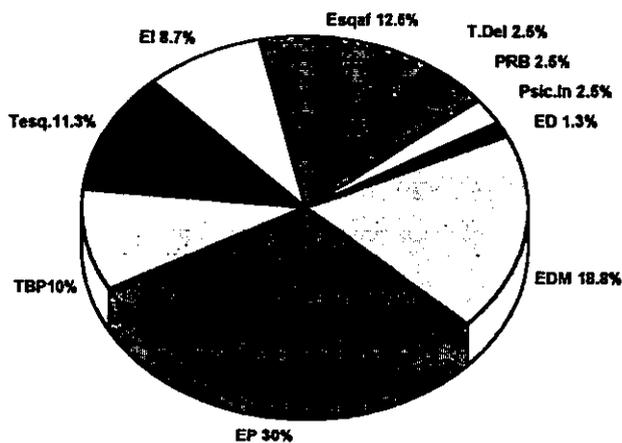
Para la medición de la severidad del cuadro clínico se utilizaron escalas de severidad, con cada una de ellas se realizó un ensayo de confiabilidad interevaluador en 21 pacientes. Estos fueron entrevistados de manera independiente por cada una de los investigadores involucrados en el estudio que recibieron un entrenamiento previo para la correcta utilización de cada escala, además de que cada uno de ellos contó con el manual de aplicación antes del entrenamiento y se evaluó la confiabilidad con el coeficiente de correlación intraclase. Se encontró una confiabilidad adecuada en las distintas escalas (PANSS 0.88, Calgary 0.80, DiMascio 0.91, Barnes- acatisia 0.92 y AIMS 0.98). La severidad del cuadro clínico fue grave en los 80 pacientes estudiados, por ejemplo la PANSS total promedio fue de 91.3 +/- 16.7 puntos ( rango: 52-137). El resto de las escalas de severidad tuvieron una puntuación que se asocia con síntomas afectivos severos, en

contraste las escalas para evaluar síntomas extrapiramidales, acatisia y movimientos anormales registraron puntuaciones bajas (Tabla 3).

Al evaluar los antecedentes obstétricos de los pacientes se encontró que 9 pacientes (15.8%) del grupo de las psicosis no afectivas nació por cesárea y ninguno del otro grupo diagnóstico ( $X^2=4.09$ , 1 gl,  $p=.05$ ). Se determinó que 11 (19.2%) pacientes del grupo de psicosis no afectivas tuvieron un parto distócico. Las principales causas de la distocia fueron hipoxia neonatal ( $n=5$ , 8.8%), circular de cordón ( $n=5$ , 8.8%) y trabajo de parto prolongado ( $n=1$ , 1.8%). Durante la etapa prenatal se registraron complicaciones en 7 (12.3%) pacientes del grupo de psicosis no afectivas; la principal causa fue la amenaza de aborto ( $n=3$ , 5.3%). A diferencia, en el grupo de psicosis afectivas se encontraron sólo 3 (13%) pacientes con antecedentes de parto distócico (hipoxia neonatal  $n=1$ , 4.3%; trabajo de parto prolongado  $n=2$ , 8.7%)

Gráfica 1

## DISTRIBUCIÓN POR DIAGNÓSTICO



EP= Esquizofrenia Paranoide (n=24)

EI= Esquizofrenia Indiferenciada (n=7)

ED= Esquizofrenia Desorganizada (n=1)

Esqaf= Trastorno esquizoafectivo (n=10)

Tesq= Trastorno esquizofreniforme (n=9)

PRB= Trastorno psicótico breve (n=2)

T.Del= Trastorno Delirante (n=2)

Psic.In= Trastorno psicótico no especificado (n=2)

EDM= Depresión Mayor con síntomas Psicóticos (n=15)

TBP= Trastono Bipolar con Síntomas Psicóticos (n=8)

**Tabla 3. Características Clínicas de la Muestra en el inicio del estudio**

PANSS	
Positivo	24.1 +/- 5
Negativo	20.9 +/- 7.5
General	45.9 +/- 8.7
Total	91.3 +/- 16.7
Calgary Total*	5.6 +/- 4.3
E.Hamilton-Depresión**	29.5 +/- 5.6
E. Evaluación de Manía***	35.8 +/- 7.7
Escala de Barnes de Acatisia Total	1 +/- 2.8
AIMS Total	0.23 +/- 1.5
Edad de Inicio	26.5 +/- 9 años
Duración de la Psicosis no tratada	60.3 +/- 74.3 semanas
Antipsicótico	
Atípico	n= 20 (25)
Típico	n= 60 (75)

(%)

\* La escala de Calgary se aplicó a 54 pacientes.

\*\* La Escala Hamilton se aplicó a 16 pacientes

\*\*\*La escala de Manía se aplicó a 10 pacientes

El ajuste premórbido total de la muestra presentó un promedio 0.31 +/-0.14, con un patrón de deterioro progresivo a través de las diferentes etapas del ciclo vital, en la infancia fue de 0.21 +/- 0.16, en la adolescencia temprana 0.26 +/-15, en la adolescencia tardía 0.32 +/-19 y el promedio en la vida adulta de 0.38 +/- 0.22. La subescala de ajuste premórbido general tuvo un promedio de 0.40 +/- 0.18, recordando que valores cercanos a la unidad representan un deterioro del ajuste premórbido. Al dividir a la muestra en ajuste premórbido bajo y alto de acuerdo al promedio del ajuste premórbido total (Ajuste premórbido bajo  $\geq 0.31$ ) se encontró que 33 pacientes (34%) presentaron un ajuste premórbido bajo. Con respecto al funcionamiento psicosocial el área con mayor deterioro

fue la ocupacional con un promedio de 4.2 +/-1.06, seguida por las áreas sexual 3.6 +/- 1.09, económica 3.5 +/- 0.97, social 3.3 +/- 0.85 y familiar 2.5 +/- 0.91.

El registro de antecedentes heredo-familiares se realizó con el FH-RDC incluido en el Formato de Datos Clínico-Demográficos, se registraron en 48 pacientes (60%) algún tipo de antecedente familiar de enfermedad psiquiátrica. El antecedente con mayor frecuencia registrada fue el de abuso de sustancias presentándose en 27 familiares (33.8 %), las diferentes frecuencias de diagnósticos psiquiátricos en familiares de la muestra total se muestran en la tabla 4. Los pacientes con psicosis afectivas presentaron una mayor frecuencia de antecedentes familiares de abuso de sustancias en comparación con los pacientes con psicosis no afectivas. En la tabla 5 se muestran las frecuencias y el riesgo de la presencia de antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos de cada grupo diagnóstico.

Tabla 4. Frecuencia de Antecedentes Heredofamiliares en la Muestra Total

DIAGNÓSTICO / FAMILIARES AFECTADOS	FRECUENCIA (%)
<b>Abuso de Sustancias</b> n= 27	33.8
Padre (n=11)	13.8
Madre (n=1)	1.3
Hermanos (n=4)	5
Tío (n=6)	7.5
Primo (n=2)	2.5
Otros (n=3)	3.8
<b>Depresión</b> n= 16	20
Madre (n=6)	7.5
Hermanos (n=5)	6.3
Tío (n=3)	3.8
Otros (n=2)	2.5
<b>Esquizofrenia</b> n= 11	13.8
Padre (n=1)	1.3
Hermanos (n=3)	3.8
Tío (n=2)	2.5
Primos (n=3)	3.8
Sobrino (n=1)	1.3
Otros (n=1)	1.3
<b>Otras Enfermedades*</b> n=7	8.8
Padre (n=1)	1.3
Madre (n=3)	3.8
Hermanos (n=1)	1.3
Primos (n=1)	1.3
Otros (n=1)	1.3
<b>T. Ansiedad</b> n=5	6.3
Madre (n=1)	1.3
Hermanos (n=3)	3.8
Tíos (n=1)	1.3
<b>Suicidio</b> n= 3	3.8
Padre (n=1)	1.3
Tíos (n=1)	1.3
Otros (n=1)	1.3
<b>T. Personalidad</b> n=2	2.5
Padre (n=1)	1.3
Madre (n=1)	1.3
<b>T. Bipolar</b> n=2	2.5
Hermano (n=1)	1.3
Primos (n=1)	1.3

\* Otras enfermedades= trastornos de alimentación y trastorno por déficit de atención.

**Tabla 5. Frecuencias de Diagnósticos en Familiares entre los Distintos Grupos de Primer Episodio**

Antecedente Familiar	Psicosis Afectiva n (%)	Riesgo (I.C. 95%)	Psicosis no Afectiva n (%)	Riesgo (I.C. 95%)	Prueba Exacta de Fisher
Abuso de Sustancias Presente No Presente	12 (52.2) 11 (47.8)	2.1 (1.1 - 4.2)	15 (26.3) 42 (73.7)	0.70 (0.48 - 1.09)	0.03
Depresión Presente No Presente	8 (34.8) 15 (65.2)	2.1 (1.1 - 4.1)	8 (14) 49 (86)	0.65 (0.39 - 1.1)	0.06
Esquizofrenia Presente No Presente	3 (13) 20 (87)	0.94 (0.33 - 2.6)	8 (14) 49 (86)	1 (0.69 - 1.5)	1
Trastorno Bipolar Presente No Presente	2 (8.7) 21 (91.3)	3.7 (2.5 - 5.3)	0 57 (100)		0.08
Suicidio Presente No Presente	1 (4.3) 22 (95.7)	1.1 (0.22 - 6)	2 (3.5) 55 (96.5)	0.93 (0.41 - 2.1)	1
Ansiedad Presente No Presente	2 (8.7) 21 (91.3)	1.4 (0.46-4.4)	3 (5.3) 54 (94.7)	0.83 (0.40 -1.7)	0.62

En la fase inicial del estudio se determinaron las diferencias clínicas entre ambos grupos diagnósticos. En el grupo de la psicosis no afectivas predominaron los hombres, solteros, desempleados y un mayor nivel escolar. La presencia de movimientos anormales y la severidad de síntomas negativos fue mayor en este grupo (tabla 6). Al evaluar el ajuste premórbido se encontró un mayor deterioro en en pacientes con psicosis no afectivas y con un patrón de deterioro progresivo. En ambos grupos se registró un bajo funcionamiento psicosocial, pero con mayor deterioro en el área sexual en las psicosis no afectivas (tabla7).

**Tabla 6. Diferencias Demográficas y Clínicas entre Grupos Diagnósticos de Primer Episodio**

	Psicosis no Afectiva (n=57) n (%)	Psicosis Afectiva (n=23) n (%)	Estadísticas	p
<b>Género</b>				
Hombres	36 (63)	7 (30)	$\chi^2=7.05$	<0.01
Mujeres	21 (37)	16 (70)		
<b>Solteros</b>	46 (80.7)	12 (52.2)	$\chi^2= 6.6$	0.01
<b>Desempleados</b>	27 (47.4)	5 (21.7)	$\chi^2= 4.4$	0.03
<b>NSE**</b>				
Alto	0	2 (9)	$\chi^2= 5.09$	0.07
Medio	28 (49)	10 (43)		
Bajo	29 (51)	11 (48)		
	X (de)	X (de)		
<b>Edad en años</b>	27.3 (7.9)	28.3 (11.4)	t=0.46	0.64
<b>Escolaridad en años</b>	11.4 (2.9)	9.7 (1.8)	t=3.2	<0.01
<b>Edad de Inicio</b>	26.1 (7.8)	27.5 (11.6)	t=0.50	0.61
<b>DPNT***</b>	62.7 (74.5)	53.1 (75.1)	t=0.52	0.60
<b>PANSS</b>				
Escala Positiva	24.6 (4.7)	22.9 (5.6)	t= 1.3	0.17
Escala Negativa	22.4 (7.7)	17.3 (5.5)	t= 2.8	<0.01
Escala General	46.3 (8.4)	45 (9.5)	t= 0.57	0.56
Total	93.3 (16.7)	86.3 (16)	t= 1.7	0.08
<b>E.Dimascio</b>	0.67 (1.5)	0.57 (1.6)	t= 0.25	0.79
<b>E.Acatisia</b>	1 (2.8)	1 (3.1)	t= 0.00	1
<b>AIMS Total</b>	0.32 (1.8)	0	t= 1.2	0.20

\*\* NSE= Nivel Socioeconómico

\*\*\*DPNT= Duración de la Psicosis no Tratada

**Tabla 7. Ajuste Premórbido y Funcionamiento Psicosocial en Pacientes con Primer Episodio Psicótico**

	<b>Psicosis no Afectiva</b> (n= 57) x (de)	<b>Psicosis Afectiva</b> (n=23) x (de)	t	p
<b>EAP *</b>				
Infancia	0.23 (0.17)	0.14 (0.11)	2.6	0.01
Adolescencia Temprana	0.29 (0.15)	0.18 (0.12)	3.04	<0.001
Adolescencia Tardía	0.37 (0.19)	0.19 (0.11)	4.7	<0.001
Adulthood	0.45 (0.21)	0.17 (0.10)	6.8	<0.001
General	0.44 (0.19)	0.30 (0.12)	3.9	<0.001
Total	0.35 (0.14)	0.20 (0.79)	5.9	<0.001
<b>EFPS**</b>				
Ocupacional	4.4 (0.98)	3.9 (1.2)	0.7	0.08
Social	3.4 (0.82)	3.07 (0.86)	2.04	0.04
Económica	3.6 (0.93)	3.4 (1.08)	0.7	0.48
Sexual	3.9 (1.03)	3.09 (1.04)	3.1	<0.01
Familiar	2.5 (0.82)	2.6 (1.1)	0.6	0.49

\*EAP = Escala de Ajuste Premórbido.

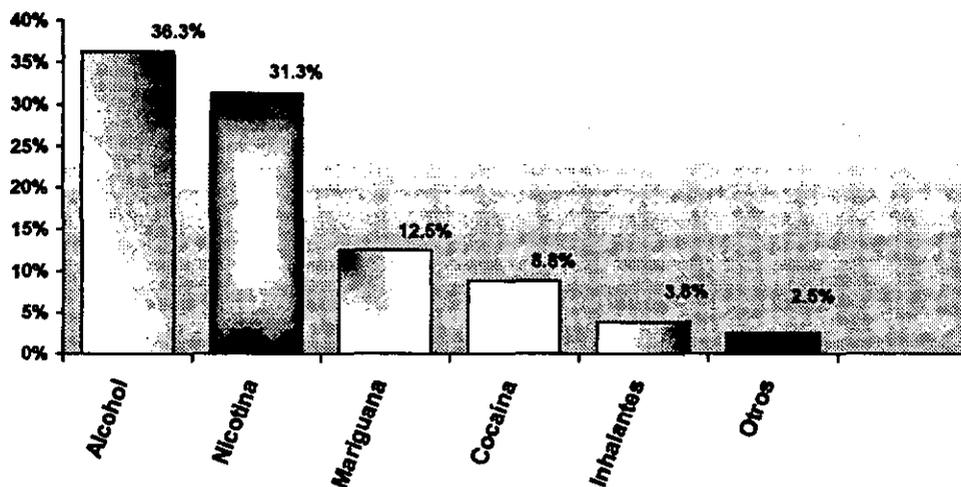
\*\*EFPS = Escala de Funcionamiento Psicosocial

### **Comorbilidad con abuso de Sustancias**

La comorbilidad con el abuso de sustancias se presentó en el 43.8% (n=35) de los pacientes, siendo el abuso de alcohol el más frecuente y el abuso de otras sustancias con alucinógenos la de menor frecuencia (2.5%, n=2). En la gráfica 2 se muestran las diferentes frecuencias.

Al comparar los dos grupos diagnósticos con respecto a la comorbilidad con el abuso de sustancias se encontró que los pacientes con psicosis no afectivas mostraron un mayor abuso de sustancias, sin ser significativo (Psicosis no afectivas= 27 pacientes, 47.4% vs Psicosis afectivas= 8, 34.8%), excepto para el abuso de marihuana, ya que en se registró en 10 pacientes (17.5%) y ninguno en el grupo de psicosis afectivas (Prueba exacta de Fisher=0.05, con un riesgo de 1.4, 1.2 - 1.7 intervalos de confianza de 95%). La comorbilidad con abuso de alcohol fue mayor sin ser significativa en las Psicosis no afectivas=24, 42.1% vs Psicosis afectivas=5, 21.7% (Prueba exacta de Fisher= 0.12). El abuso de cocaína, inhalantes y alucinógenos se registró solamente en los pacientes con psicosis no afectivas ( n=5,.8.8%; n=3, 5.3%; n=2, 3.5% respectivamente). El abuso de nicotina fue similar en ambos grupos diagnósticos ( Psicosis no afectivas=19,33.3% vs Psicosis afectiva=6,26.1%, Prueba exacta de Fisher= 0.60).

**Gráfica 2. Comorbilidad con Abuso de Sustancias en Pacientes con Primer Episodio Psicótico.**



### Dimensiones de Temperamento y Carácter

El inventario de temperamento y carácter se aplicó solamente a 74 pacientes, debido a que 6 se negaron a contestarlo. No se encontraron diferencias entre las variables de temperamento y carácter entre los pacientes con psicosis no afectivas y los pacientes con psicosis afectivas (Búsqueda de la novedad: 18.5 +/-4.2 vs. 19.2 +/-4.7; evitación del daño: 17.6 +/-6 vs. 19.1 +/- 6.2; dependencia a la recompensa: 12.8 +/-3.7 vs. 14.2 +/-4; persistencia: 4.5 +/-1.4 vs. 4.8 +/-1.5; autodirección: 25.3 +/-7.5 vs. 24.1 +/-8.1; cooperatividad: 27.6 +/-5.9 vs. 28.1 +/- 4.1 y autotranscendencia: 17.8 +/- 6.7 vs. 17.7 +/- 4.6). Los promedios de estas variables de temperamento y carácter de la muestra en conjunto se contrastaron con los promedios obtenidos en el estudio de estandarización del ITC (Tabla 8).

**Tabla 8. Dimensiones del ITC entre pacientes de primer episodio y la muestra empleada en la estandarización del instrumento.**

	<b>Pacientes de Primer Episodio (n =74 ) x (de)</b>	<b>Población Control (n =269) x (de)</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
Búsqueda de la Novedad	18.7 (4.3)	20.2 (5.1)	2.9	0.005
Evitación al Daño	18.04 (6.1)	12.6 (7.1)	7.6	<0.001
Dependencia a la Recompensa	13.2 (3.8)	13.9 (4.1)	1.3	0.16
Persistencia	4.6 (1.4)	4.7 (1.8)	0.29	0.76
Autodirección	25 (7.7)	29.9 (10.8)	5.4	<0.001
Cooperatividad	27.7 (5.4)	28.2 (9.9)	0.69	0.48
Auto-trascendencia	17.8 (6.1)	16.4 (6.2)	1.9	0.05

### **Trayectorias en la Búsqueda de Atención**

Las trayectorias seguidas en búsqueda de atención por los pacientes, los problemas que originaron la búsqueda y el tratamiento recibido en cada contacto se muestran en las tablas 9,10 y 11 respectivamente. Los contactos con los diferentes servicios se dividieron en servicios de psiquiatría, medicina general, psicólogos y otros que incluyen a la medicina alternativa, enfermeras, trabajadoras sociales, policía y servicios religiosos. Los problemas que originaron la búsqueda de atención se definieron como los síntomas que motivaron al paciente y a su familia a buscar ayuda; estos se dividieron en la presencia de síntomas psicóticos (alucinaciones y delirios), síntomas afectivos y ansiosos, alteraciones conductuales (intentos suicidas, agresión y conducta desorganizada) y otros donde se incluyen síntomas inespecíficos (por ej. Dolor, resfriado, etc). Finalmente, el tratamiento se definió como el inicio de un antipsicótico, en el resto de los tratamientos se consideraron antidepresivos, benzodiazepinas, anticonvulsivos, psicoterapia, etc.

Se registraron para cada grupo diagnóstico el tiempo que tardaron en realizar los diferentes contactos sin encontrar diferencias significativas entre grupos. Los promedios de tiempo en semanas que los grupos de psicosis no afectivas y afectivas tardaron respectivamente fueron: Primer contacto 31.32 +/-49.9 vs. 17+/-32.7; segundo contacto 35+/-61.1 vs. 24.2+/-53; tercer contacto 25.2+/-54.3 vs. 33.22+/-75.4 y cuarto contacto 17.8+/-50.4 vs. 17.8+/-47. En la gráfica 3 se muestra, en un análisis de sobrevivencia, el tiempo que tardaron los pacientes de cada grupo en realizar su primer contacto con un servicio de psiquiatría, siendo mayor en las psicosis no afectivas, sin ser significativo. La principal fuente de referencia fueron los familiares (25%), seguida por las amistades (18.8%), otras referencias (11.3%), médicos privados (10%), servicios médicos de primer nivel (10%), psicólogos (8.8%), medios de comunicación (6.3%), autoreferencia (6.3%) y servicios médicos de segundo nivel (3.8%).

**Tabla 9. Trayectorias en la búsqueda de atención de Pacientes con Primer Episodio Psicótico**

	<b>Psicosis No Afectiva</b> n= 57	<b>Psicosis Afectivas</b> n = 23
	n (%)	n (%)
<b>Primer Contacto</b>		
Servicio Psiquiátrico	26 (45.6)	9 (39.1)
Médico General	13 (22.8)	8 (34.8)
Psicólogo	14 (24.6)	4 (17.4)
Otros	4 (7)	2 (8.7)
<b>Segundo Contacto</b>		
Servicio Psiquiátrico	24 (42.1)	5 (21.7)
Médico General	8 (14)	1 (4.3)
Psicólogo	3 (3.3)	4 (17.4)
Otros	6 (10.3)	5 (21.7)
<b>Tercer Contacto</b>		
Servicio Psiquiátrico	14 (24.6)	9 (39.1)
Médico General	3 (5.3)	2 (8.7)
Psicólogo	3 (5.3)	1 (4.3)
Otros	2 (3.5)	1 (4.3)
<b>Cuarto Contacto</b>		
Servicio Psiquiátrico	11 (19.3)	5 (21.7)

**10. Principales Problemas que originaron la búsqueda de ayuda en Pacientes con Primer Episodio Psicótico**

	<b>Psicosis No Afectiva</b> n= 57 n (%)	<b>Psicosis Afectivas</b> n = 23 n (%)
<b>Primer Contacto</b>		
Síntomas Psicóticos	34 (59.6)	7 (30.4)
Síntomas Afectivos y Ansiosos	12 (22.1)	11 (47.8)
Alteraciones Conductuales	9 (15.8)	4 (17.4)
Otros	2 (3.5)	1 (4.3)
		<b><math>\chi^2= 6.87, 3 \text{ gl}, p= 0.07</math></b>
<b>Segundo Contacto</b>		
Síntomas Psicóticos	27 (47.4)	5 (21.7)
Síntomas Afectivos y Ansiosos	8 (14)	8 (34.8)
Alteraciones Conductuales	6 (10.5)	2 (8.7)
		<b><math>\chi^2= 6.5, 2 \text{ gl}, p= 0.08</math></b>
<b>Tercer Contacto</b>		
Síntomas Psicóticos	15 (26.3)	6 (26.1)
Síntomas Afectivos y Ansiosos	2 (3.5)	6 (26.1)
Alteraciones Conductuales	3 (5.3)	1 (4.3)
		<b><math>\chi^2= 9.6, 2 \text{ gl}, p= 0.02</math></b>
<b>Cuarto Contacto</b>		
Síntomas Psicóticos	9 (15.8)	2 (8.7)
Síntomas Afectivos y Ansiosos		3 (13)
Alteraciones Conductuales	2 (3.5)	
		<b><math>\chi^2= 8.8, 2 \text{ gl}, p= 0.03</math></b>

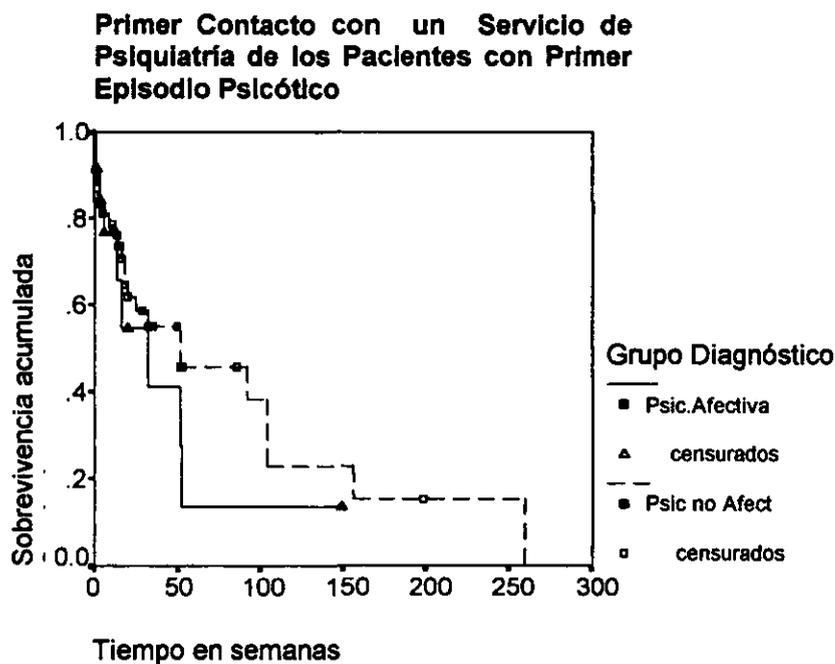
\* Cada porcentaje corresponde al total de cada grupo, en cada contacto realizado.

**Tabla 11. Tratamiento Recibido en cada Contacto Realizado en la Búsqueda de Ayuda de los Pacientes con Primer Episodio Psicótico**

	<b>Psicosis No Afectiva</b> n= 57 n (%)	<b>Psicosis Afectivas</b> n = 23 n (%)
<b>Primer Contacto</b>		
Tratamiento Antipsicótico	21 (36.8)	5 (21.7)
Tratamiento no Antipsicótico	36 (63.2)	13 (78.2)
<b>Segundo Contacto</b>		
Tratamiento Antipsicótico	21 (36.8)	5(21.7)
Tratamiento no Antipsicótico	18 (31.6)	9 (39.1)
<b>Tercer Contacto</b>		
Tratamiento Antipsicótico	12 (21.1)	5 (21.7)
Tratamiento no Antipsicótico	7 (12.3)	7 (30.4)
<b>Cuarto Contacto</b>		
Tratamiento Antipsicótico	12 (21.1)	4 (17.4)
Tratamiento no Antipsicótico	0	0

\*Cada porcentaje corresponde al total de cada grupo, en cada contacto realizado.

Gráfica 3



\*El tiempo promedio para el grupo de psicosis no afectivas fue de 85 semanas con un error estándar de 19 y una mediana de 52 semanas con un error estándar de 32 con IC 95% (48-121). El promedio para las psicosis afectivas fue de 43 semanas con un error estándar de 16 y una mediana de 32 semanas con un error estándar de 13 con IC 95% (13-74).

Log rank=0.58, 1 gl, p=0.44

### Duración de la Psicosis no Tratada

La duración de la psicosis no tratada definida como las primeras manifestaciones de síntomas psicóticos presentó un promedio de 60.3 semanas  $\pm$  74.3 con una mediana de 28 semanas. Debido a que la distribución de la DPNT no fue normal se utilizaron pruebas no paramétricas para su comparación entre grupos diagnósticos (Media de rangos 41.7 en psicosis no afectivas vs 37.4 en psicosis afectivas; U-Mann-Whitney=585,  $p=0.45$ ). Debido a que en el grupo de psicosis no afectivas hay diagnósticos que por definición son menores a 6 meses se tomó en cuenta el diagnóstico de esquizofrenia como un grupo independiente (tabla 12). El promedio de la DPNT en los distintos grupos diagnósticos se muestra en las gráficas 4 y 5. Se correlacionó la evitación del daño, subescala de temperamento del ITC con la DPNT ( $r=0.34$ ,  $p=0.005$ ) y la cooperatividad, subescala de carácter del ITC con la DPNT ( $r= -0.29$ ,  $p=0.01$ ).

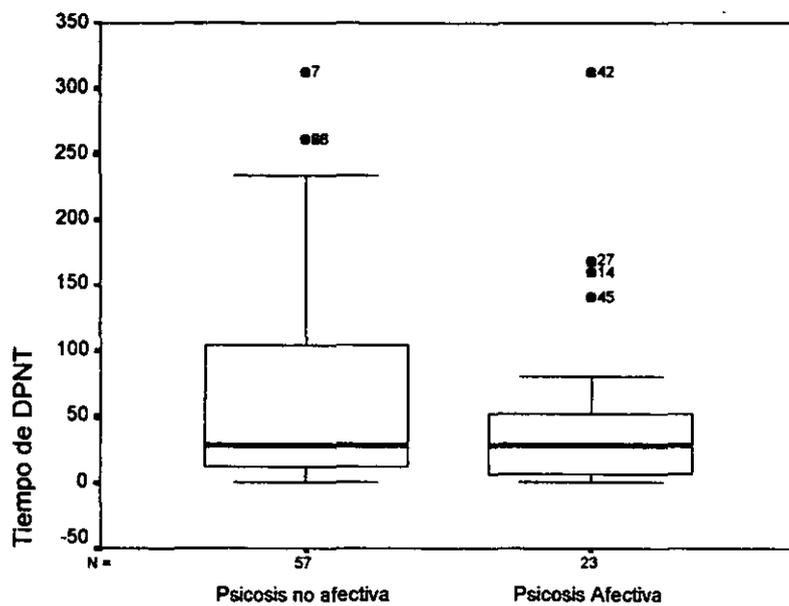
**Tabla 12. Duración de la Psicosis no tratada en los distintos grupos diagnósticos de Primer Episodio Psicótico**

	DPNT (semanas)			
	Media	D.E.	Mediana	Alcance Intercuartil <sup>a</sup>
Esquizofrenia (n=32)	85.6	86.8	46	133
Psicosis no Afectiva (n=25)	33.4	40.2	16	46
Psicosis afectiva (n=23)	53.1	75.1	28	47

<sup>a</sup>del percentil 25 al 75

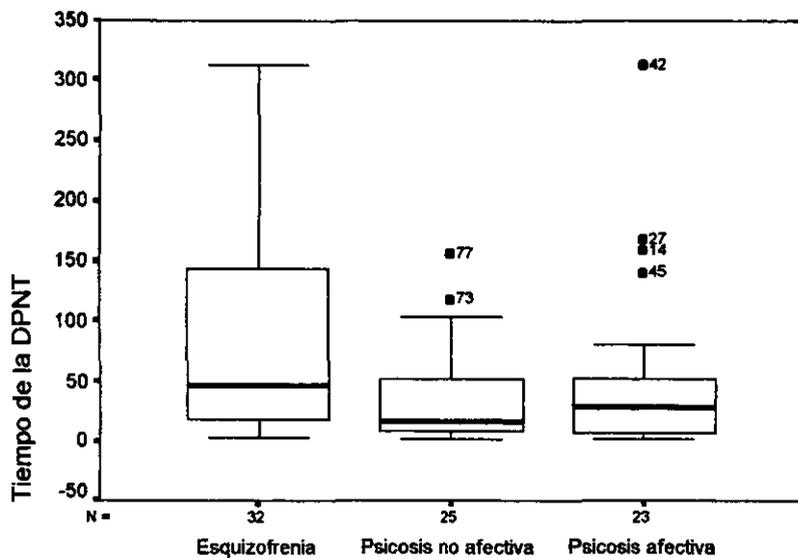
Kruskal-Wallis  $X^2=7.9$ , 2 gl,  $p=0.018$

**Gráfica 4. Promedio de la Duración de la Psicosis no Tratada en los grupos diagnósticos de Primer Episodio Psicótico**



Mann-Whitney U= 585, p=0.45

**Gráfica 5. Promedio de la Duración de la Psicosis no Tratada en los grupos diagnósticos de Primer Episodio Psicótico, con la esquizofrenia como grupo independiente.**



Kruskal Wallis Test

$\chi^2=7.9. 2 \text{ gl}, p=0.018$

### Genotipos DRD4 y Transportador de Serotonina

Las frecuencias de los alelos del receptor de dopamina DRD4 se muestran en la tabla 13 en comparación con las reportadas en población sana en nuestro medio (Cruz C, 1997; Rinetti G, 2001). Las frecuencias del gen de transportador de serotonina se muestran en la (tabla 14) en comparación con las reportadas en población sana. La distribución de los genotipos del receptor de dopamina DRD4 y del transportador de serotonina en comparación con las reportadas en población sana se muestran en la tabla 15.

**Tabla 13. Frecuencia de Alelos del gen del Receptor DRD4 entre Pacientes con Primer Episodio Psicótico y Sujetos Sanos**

Alelo	Control n =48 n (%)	Primer Episodio Psicótico n =47 n (%)
2R	2 (2)	4 (4.2)
3R	0 (0)	1 (1)
4R	61 (64)	51 (54.2)
5R	1 (1)	3 (3.1)
6R	0 (0)	3 (3.1)
7R	32 (33)	31 (33)
8R	0 (0)	1 (1)
Total	96 (100)	94 (100)

No se observan diferencias entre grupo control y el grupo de primer episodio psicótico

**Tabla 14. Frecuencia de los alelos del gen de transportador de serotonina entre Pacientes con Primer Episodio Psicótico y Sujetos Sanos**

Alelo	Control n =69 n (%)	Primer Episodio Psicótico n =50 n (%)
L	81 (58.7)	43 (43)
S	57 (41.3)	57 (57)
Total	138 (100)	100 (100)

$X^2=17, 1 \text{ gl}, p<0.001$

**Tabla 15. Distribución de Genotipos del Receptor DRD4 y Transportador de Serotonina entre Pacientes con Primer Episodio Psicótico y Sujetos Sanos**

Genotipos del receptor DRD4	Primer Episodio Psicótico n=47 n (%)	Controles n=48 n (%)
22	1 (2.1)	2 (4.2)
24		
27	2 (4.3)	
35	1 (2.1)	
44	21 (44.7)	19 (39.6)
45		1 (2.1)
47	9 (19.1)	20 (41.7)
57	2 (4.3)	
67	2 (4.3)	
68	1 (2.1)	
77	8 (17)	6 (12.5)
		( $X^2=16.5, 10 \text{ gl}, p=0.08$ ).
Genotipos del transportador de serotonina	Primer Episodio Psicótico n=50	Controles n=69
ll	12 (24)	23 (33.3)
ls	19 (38)	35 (50.7)
ss	19 (38)	11 (15.9)
		( $X^2=7.4, 2 \text{ gl}, p=0.02$ )

Los pacientes se dividieron como portadores del alelo 4R (44 y 47) y no portadores del alelo 4R del polimorfismo DRD4, para contrastarlos entre los dos grupos diagnósticos y una muestra de sujetos sanos; se observó que en los pacientes con psicosis no afectivas predominaron los portadores del alelo DRD4-R4. De la misma forma se dividieron los pacientes en portadores y no portadores del alelo 7R (27,47,57,67 y 77) del polimorfismo DRD4 y del alelo "s" (ss y sl) del transportador de serotonina para contrastar sus frecuencias en ambos grupos diagnósticos y la muestra control; no observándose diferencias. Los resultados se muestran en la tabla 16.

**Tabla 16. Frecuencias de portadores 4-R y 7-R del polimorfismo DRD4 y portadores "l" del polimorfismo 5-HTT entre grupos diagnósticos entre de Primer Episodio Psicótico y Sujetos Sanos**

	Psicosis no afectivas n (%)	Psicosis afectivas n (%)	Controles n (%)	Estadística <sup>a</sup>
<b>DRD4-R4<sup>b</sup></b>				
Portadores	26 (78.6)	4 (28.6)	42 (87.5)	$X^2=20.7$ , 2 gl, $p<0.001$
No portadores	7 (21.2)	10 (71.4)	6 (12.5)	
<b>DRD4-R7<sup>b</sup></b>				
Portadores	14 (42.4)	9 (64.3)	26 (54.2)	$X^2=2.14$ , 2 gl, $p=0.34$
No Portadores	19 (57.6)	5 (35.7)	22 (45.8)	
<b>5-HTT, alelo "l"<sup>c</sup></b>				
Portadores	23 (65.7)	8(53.3)	58 (84.1)	$X^2=8.3$ , 2 gl, $p=0.01$
No Portadores	12 (34.3)	7 (46.7)	11 (15.9)	

<sup>a</sup>Corrección de Yates

<sup>b</sup>DRD4-R4 y DRD4-R7 en 47 pacientes y 48 controles

<sup>c</sup>5-HTT (Transportador de seotonina) en 50 pacientes y 69 controles.

La presencia de abuso de sustancias se encontró principalmente en los portadores del alelo "s" del polimorfismo 5-HTT, sin embargo al corregir con la prueba de Yates no se establecieron diferencias significativas ( 23 con abuso de sustancias presente, 88.5% vs 15 sin diagnóstico de abuso de sustancias, 62.5%;  $X^2= 3.2$ , 1 gl,  $p=0.06$ ). Se observó una tendencia de presencia de síntomas positivos al inicio en los no portadores del alelo 7R del polimorfismo DRD4 ( portadores= 23.6 +/- 4.9 vs no portadores= 26.3 +/- 4.7,  $t= 1.9$ , 43 gl,  $p=0.06$ ). Los portadores del alelo 4R del polimorfismo DRD4 tendieron a presentar un bajo ajuste premórbido en la adolescencia tardía ( Portadores=0.37 +/- 0.22 vs no portadores=0.25 +/- 0.15,  $t=1.7$ , 43 gl,  $p=0.08$ ). Se exploraron otras asociaciones entre genotipos y variables clínicas, obteniendo resultados negativos.

### **Seguimiento a un Año**

En la fase de seguimiento se incluyeron 66 pacientes (34 hombres y 32 mujeres) con una edad promedio de 28.1 +/- 9 años, el 35% de estos pacientes ( $n=23$ ) estaban desempleados, predominaron los niveles socioeconómico medio y bajo ( $n=33$ , 50% y  $n=31$ , 47%, respectivamente) y la escolaridad promedio fue de 11.2 +/- 2.8 años. La mayoría de los pacientes tuvieron el diagnóstico de psicosis no afectivas ( $n=43$ , 65%) y los pacientes restantes correspondieron al grupo de psicosis afectivas ( $n=23$ , 35%), la edad promedio de inicio del padecimiento fue de 27 +/- 9.2 años, la duración de la psicosis no tratada de estos pacientes fue de 54 +/- 65.9 semanas. Se perdieron durante el seguimiento 7 pacientes: 1 paciente en el tercer mes que se negó a continuar en el estudio, 1 paciente al sexto mes que cambió de residencia y 5 pacientes en el noveno mes ( 2 pacientes se cambiaron de residencia y 3 se negaron a continuar en el estudio). Entre los pacientes que abandonaron el estudio se encontraron 4 (57%) hombres, sin pareja 4 (57%), 5 (71%) fueron manejados en consulta externa y con antipsicóticos típicos, sin embargo las dosis promedio de clorpromazina durante el estudio de estos 7 pacientes que abandonaron el estudio y los que continuaron fueron muy similares (355.42 +/- 282.5 vs 339 +/- 214.9 respectivamente). El índice final de seguimiento fue del 89.3%.

Las principales características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el seguimiento de los distintos grupos diagnósticos se muestran en la tablas 17 y 18.

**Tabla 17. Comparación de Características Demográficas entre Grupos Diagnósticos de Pacientes con Primer Episodio Psicótico Incluidos en la Fase de Seguimiento**

	<b>Psicosis no Afectiva n=43</b>	<b>Psicosis Afectiva n=23</b>	<b>Estadística</b>
Edad	27.7 +/- 7.9	28.9 +/-11	n.s.
Edad Inicio	26.7 +/- 7.8	28 +/- 11.2	n.s.
Género			
Hombres/mujeres	27(63) / 16 (37)	7(30) / 16 (70)	X <sup>2</sup> =5.05, 1 gl, p=0.02
Solteros	35(81)	12 (52)	X <sup>2</sup> =4.8, 1 gl, p=0.02
N.S.E.			
Medio/bajo/alto	23(53) / 20(47)	10(44) / 11(47) / 2(9)	n.s.
Desempleados	17(40)	6(26)	n.s.
Escolaridad <sup>a</sup>	11.8 +/- 2.9	9.7 +/- 1.8	t=3.4,64 gl, p=0.001
A.Obstétricos <sup>b</sup>	12 (28)	4(17)	n.s.
Abuso de Sust. <sup>c</sup>	18 (42)	8(65)	n.s.
Hospitalización <sup>d</sup>	20 (47)	16(70)	n.s.

Variables categóricas con corrección de Yates.

Variables Continuas con I.C. 95%

n.s. (no significativo)

(%)

+/- d.e.

<sup>a</sup>Escolaridad en años

<sup>b</sup>Presencia de Alteraciones Prenatales y Perinatales

<sup>c</sup>Presencia de abuso de sustancias

<sup>d</sup>Pacientes que se hospitalizaron al inicio del estudio

**Tabla 18. Comparación de Características Clínicas entre Grupos Diagnósticos de Pacientes con Primer Episodio Psicótico Incluidos en la Fase de Seguimiento**

	<b>Psicosis no Afectiva</b> n=43	<b>Psicosis Afectiva</b> n=23	<b>Estadística</b>
PANSS Positivo	24.8 +/-5	23+/-5.5	n.s.
PANSS Negativo	21.7+/-8.1	17.7+/-5.7	t=2.1,64 gl,p=0.03
PANSS TOTAL	92+/-17.3	87.3+/-15.7	n.s.
Esc. Calgary	6.1+/-4.1		
Esc. Manía	24	37+/-7.8	n.s.
Esc. HAM-D		29.8+/-5.6	
DPNT (semanas)	55.7 +/- 65.9	50.9 +/- 67.4	n.s.
PAS bajo <sup>a</sup>	22(51)	5(22)	X <sup>2</sup> = 4.2,1 gl,p=0.04
SEPS <sup>b</sup>	6(14)	3(13)	n.s.
Mov. Invol. <sup>c</sup>	4(9)	0	n.s.
Acatisia <sup>d</sup>	8(19)	1(4)	n.s.
Antipsic. Atípicos	12(28)	2(9)	
Antipsic. Típicos	31(72)	21(91)	n.s.
Tiempo de Tx <sup>e</sup>	9.4 +/- 3.3	5.5 +/- 3.3	t=4.5, 64 gl,p=0.0001
Recaída	19 (44)	12(52)	n.s.
Recuperación	33(77)	22(96)	n.s.
Suspensión Tx. <sup>f</sup>	17(40)	10(44)	n.s.
Abandono del Estudio	6(14)	1(4)	n.s.

Variables categóricas con corrección de Yates.

Variables Continuas con I.C. 95%

n.s. (no significativo) (%) +/- d.e.

<sup>a</sup> Ajuste Premórbido bajo  $\geq 0.31$

<sup>b</sup> Presencia de Síntomas Extrapiramidales

<sup>c</sup> Presencia de movimientos anormales involuntarios

<sup>d</sup> Presencia de acatisia

<sup>e</sup> Tiempo en meses de tratamiento con antipsicóticos

<sup>f</sup> Pacientes que suspendieron el tratamiento antipsicótico

Se hospitalizaron 36 pacientes (54.5%), y el tiempo promedio de hospitalización fue de 20.3 +/- 26 días. El tratamiento inicial utilizado en 14 pacientes (21.2%) fue con antipsicóticos atípicos y para los 52 pacientes restantes (78.8%) con antipsicóticos típicos. La dosis promedio se calculó en equivalentes de clorpromazina debido a que en el estudio no se controló el tratamiento, por lo tanto, recibieron distintos antipsicóticos (Tablas 19 y 20). A lo largo del año de seguimiento 27 pacientes (40.9%) suspendieron el tratamiento sin indicación médica. Al final del estudio solamente 36 pacientes continuaron bajo tratamiento farmacológico; 15 (22.7%) pacientes continuaron con antipsicóticos atípicos y 21 (31.8%) con antipsicóticos típicos; 17 pacientes suspendieron el tratamiento sin indicación médica y en 6 la suspensión del tratamiento fue bajo indicación. El tiempo promedio de tratamiento con antipsicóticos fue de 8.06 +/- 3.7 meses (rango 2-12) con una mediana de 9 meses, los percentiles de tiempo de tratamiento fueron de 3.7 meses en el percentil 25, de 9 meses en el 50 y 12 meses en el percentil 75. La dosis promedio de clorpromazina utilizada a lo largo del estudio fue similar en ambos grupos diagnósticos: 332.4+/-188.6 en las psicosis no afectivas y 357.7+/-274.4 en las psicosis afectivas.

**Tabla 19. Dosis Promedio de Clorpromazina Durante el Año de Seguimiento de los Pacientes con Primer Episodio Psicótico**

	<b>Dosis Promedio (de)</b>	<b>Rango</b>
Inicial	424.5 (357.5)	100-1500
Tercer Mes	307.9 (235.5)	50-1200
Sexto Mes	314.8 (238.4)	50-1000
Noveno Mes	309.2 (211.76)	50-1000
Doceavo Mes	293 (241)	50-1200

**Tabla 20. Tratamiento Farmacológico A lo Largo del Seguimiento de los Pacientes con Primer Episodio Psicótico**

Antipsicótico	Inicio n=66	3ºMes n=57 (86.4)	6º Mes n=41 (62.1)	9ºMes n=33 (50)	12ºMes n=36 (54.5)
Trifluoperazina	10 (15.2)	8 (14)	5 (12.2)	5 (15.2)	6 (16.7)
Haloperidol	38 (57.6)	30 (52.6)	16 (39)	11 (33.3)	11 (30.6)
Tioridazina	1 (1.5)	3 (5.3)	1 (2.4)	1 (3)	1 (2.8)
Perfenazina	3 (4.5)	2 (3.5)	1 (2.4)	1 (3)	
Penfluridol			1 (2.4)		
Zuclopentixol-D*			1 (2.4)	1 (3)	1 (2.8)
Haloperidol-D*			1 (2.4)	2 (6.1)	2 (5.6)
Risperidona	9 (13.6)	10 (17.5)	9 (22)	6 (18.2)	9 (25)
Sulpiride	3 (4.5)	4 (7)	6 (14.6)	6 (18.2)	6 (16.7)
Olanzapina	2 (3)				
∅Suspensión del tratamiento		6 (9.1)	14 (21.2)	21 (31.8)	17 (25.7)

(%)

\* Preparaciones de depósito

∅Se refiere a los pacientes que suspendieron el tratamiento sin indicación médica.

Las distintas subescalas de la escala PANSS disminuyeron durante el año de seguimiento, sin embargo no se encontraron diferencias en las puntuaciones de los distintos grupos diagnósticos (Tabla 21). Al dividir a los pacientes en psicosis no tratada larga y corta las puntuaciones del PANSS positivo mostraron diferencias significativas (Gráfica 6). La subescala de síntomas negativos y la PANSS total no mostraron diferencias entre los grupos de DPNT.

**Tabla 21. Evolución de los Síntomas Positivos y Negativos Evaluados con la Escala PANSS en los Pacientes con Primer Episodio Psicótico por Grupo Diagnóstico A lo Largo del Año**

	<b>Psicosis No afectivas (n=37) x (de)</b>	<b>Psicosis Afectivas (n=22) x (de)</b>
<b>PANSS Positivo<sup>a</sup></b>		
Basal	24.7 (5.1)	23.4 (5.4)
3° Mes	11 (4.5)	9.4 (3.8)
6° Mes	11.3 (6.2)	10 (4.6)
9° Mes	12.5 (6.6)	11.3 (6.7)
12° Mes	9.7 (4.1)	10.1 (5)
<b>PANSS Negativo<sup>b</sup></b>		
Basal	21.2 (8.1)	17.7 (5.9)
3° Mes	13.4 (4.6)	10.7 (4.1)
6° Mes	14.2 (5.9)	10.6 (5.2)
9° Mes	14 (6.6)	10.4 (6.1)
12° Mes	11.9 (4.9)	9.8 (4.4)
<b>PANSS Total<sup>c</sup></b>		
Basal	90.7 (18)	87.7 (15.9)
3° Mes	52.2 (13.4)	45.9 (11.8)
6° Mes	53.3 (19.3)	46.4 (14)
9° Mes	55.7 (21.2)	48.9 (22.7)
12° Mes	46.7 (17)	46.6 (20.2)

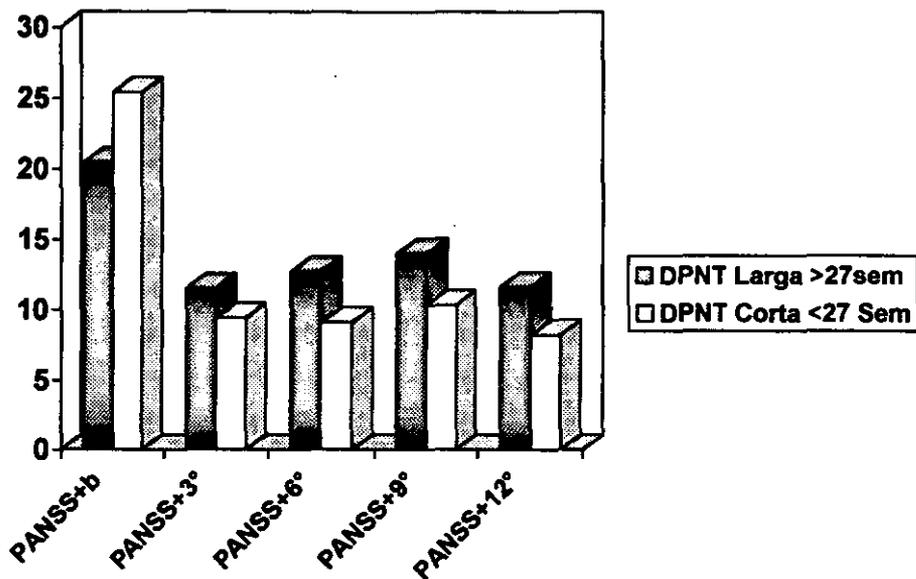
(d.e.)

<sup>a</sup> entre grupos:  $F=0.59$ ,  $4gl, p=0.66$ , efecto del tiempo  $F=60.2$ ,  $4gl, p=0.0001$

<sup>b</sup> entre grupos:  $F=0.30$ ,  $4gl, p=0.87$ , efecto del tiempo  $F=19.9$ ,  $4gl, p=0.0001$

<sup>c</sup> entre grupos:  $F=0.69$ ,  $4gl, p=0.59$ , efecto del tiempo  $F=55.5$ ,  $4gl, p=0.0001$

**Gráfica 6. Curso de los Síntomas Positivos evaluados con la Escala PANSS de los Pacientes con Primer Episodio Psicótico Divididos de Acuerdo al Periodo de Psicosis No Tratada en un Año de Seguimiento**



Entre Grupos:  $F=3.1,4$  gl, $p=0.02$

La presencia de síntomas afectivos se evaluó con escalas específicas para cada grupo diagnóstico. Se observó que inicialmente los síntomas fueron severos, en el grupo de las psicosis no afectivas la escala de Calgary de depresión fue de 6.1 +/-4.1 y en un paciente con trastorno esquizoafectivo en fase maniaca de este grupo la escala de manía fue de 24 puntos. En el grupo de las psicosis afectivas la escala de Hamilton de depresión al inicio fue de 29.8 +/-5.6 y el promedio de la escala de manía fue de 37 +/- 5.6 inicialmente. Las puntuaciones finales de estas escalas señalan una mejoría al final, escala de Calgary 2.8 +/- 4.6 (Rango 0-17), escala de manía 0.70 +/- 1.4 ( Rango 0-4) y escala de Hamilton de depresión 11.3 +/- 9.6 (0-31). Es importante destacar que en 17 (40.4%) pacientes del grupo de psicosis no afectiva presentaron una puntuación mayor o igual a 7 en la escala de Calgary al inicio del estudio. Al final de 34 pacientes evaluados con la escala de Calgary se encontraron a 5 (14.7%) con una puntuación mayor o igual a 7 puntos. Al final de 14 pacientes evaluados con la escala de Hamilton de depresión se registraron a 4 (28.5%) con una puntuación mayor o igual a 18 puntos. La presencia de síntomas depresivos al final del estudio tendió a predominar en los pacientes con una DPNT larga en comparación con la DPNT corta (n=7,28% vs n=2, 8.3% respectivamente,  $X^2=3.1, 1gl, p=0.07$ ).

El funcionamiento psicosocial global, obtenido del promedio de las diferentes subescalas de la EFPS, mejoró a través del tiempo, sin embargo no se encontraron diferencias entre grupos diagnósticos y grupos de DPNT ( Tabla 22).

**Tabla 22. Funcionamiento Psicosocial Global entre Grupos Diagnósticos y de Duración de Psicosis no Tratada de Pacientes con Primer Episodio Psicótico a lo Largo del Año.**

<b>EFPS Total</b>	<b>Psicosis no Afectivas</b> <b>n=37</b> <b>x (de)</b>	<b>Psicosis Afectivas</b> <b>n=22</b> <b>x (de)</b>
Basal	3.5 (0.59)	3.3 (0.76)
6°	3.1 (0.69)	2.9 (0.74)
12°	2.9 (0.83)	2.6 (0.71)
		Efecto Tiempo F=13.4,2 gl, p=0.0001 Entre Grupos F=0.31,2 gl, p=0.73
	<b>DPNT ≥27 semanas</b> <b>n=28</b> <b>x (de)</b>	<b>DPNT &lt;27</b> <b>n=31</b> <b>x (de)</b>
Basal	3.7 (0.48)	3.2 (0.71)
6°	3.3 (0.65)	2.8 (0.71)
12°	3.1 (0.79)	2.5 (0.72)
		Efecto Tiempo F=13.2, 2 gl, p=0.0001 Entre Grupos F=0.16, 2 gl, p=0.84

### **Recuperación y Recaída al Año de Seguimiento**

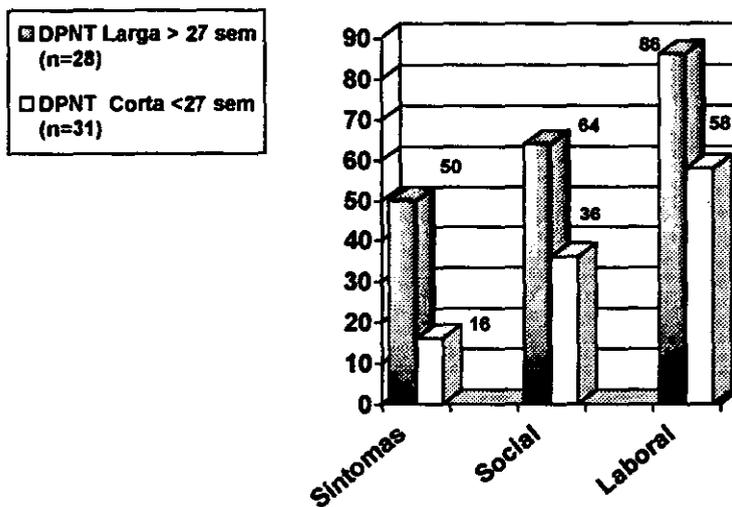
Al final del estudio se aplicó la escala pronóstica de Strauss – Carpenter (Strauss,1977), para determinar la recuperación de los pacientes en diferentes dimensiones, la escala se califica de 0 a 4, puntuaciones que representan los distintos niveles de recuperación, la puntuación de 4 representa una recuperación completa, el 3

una recuperación buena sin ser completa pues aún quedan síntomas residuales, no ha mejorado sus relaciones sociales y funcionamiento laboral, aunque logra funcionar en estas áreas. La puntuación de 1 y 2 representan una recuperación mínima con problemas en su funcionamiento social y laboral. Finalmente la puntuación de 0 representa al paciente con síntomas continuos y mínimo funcionamiento laboral y social, con múltiples hospitalizaciones. Las dimensiones que evalúa son número de hospitalizaciones en un año, relaciones sociales, funcionamiento laboral y frecuencia y continuidad de síntomas en el último mes.

Los pacientes se clasificaron como recuperados al registrarse puntuaciones de 3-4 y como no recuperados con calificaciones de 0-2 en las distintas dimensiones de la escala pronóstica. Al comparar las psicosis no afectivas (n=37) y afectivas (n=22) en pacientes no recuperados de acuerdo a esta clasificación no se encontraron diferencias significativas; persistencia de síntomas (n=12,3 2% vs 7, 32%), funcionamiento social (n=20, 54% vs 9,41%), funcionamiento laboral (n=26,70% vs n=16, 73%) y hospitalización (0 vs 1,4%) respectivamente. Sin embargo estas dimensiones fueron diferentes en los pacientes con DPNT larga al compararlos con los DPNT corta ( Gráfica 7).

La escala de impresión clínica global (ICG) se aplicó al inicio,tercer,sexto, noveno y doceavo mes; nos permite calificar el grado de severidad del padecimiento de acuerdo a la impresión del evaluador. El ICG fue aplicado por un evaluador diferente al que registró la evolución del paciente. Los grupos diagnósticos no mostraron diferencias entre ellos y disminuyó con el tiempo, inicialmente las psicosis no afectivas se calificaron con 5.8 y las psicosis afectivas con 5.8 que corresponden a enfermedad severa; al final se calificaron con 2.5 y 2.4 respectivamente; el 3 corresponde a levemente enfermo y 1-2 sin enfermedad o limitofre. Sin embargo el análisis de medidas repetidas entre grupos de DPNT mostró diferencias. Las calificaciones para cada evaluación (basal,3°,6°,9° y 12°) del grupo de DPNT larga fueron de 5.7, 3.1, 3.3, 3.3 y 3.1 vs las del grupo de DPNT corta 5.8, 2.2, 2.3, 2.3 y 1.9 ( F=3.8,4 gl, p=0.008, entre grupos).

**Gráfica 7. Pacientes no recuperados al 12° mes de acuerdo a la Duración de la Psicosis No Tratada Evaluados con la Escala Pronóstica.**



Sintomas  $X^2=7.7, 1 \text{ gl}, p=0.005$

Social  $X^2=4.8, 1 \text{ gl}, p=0.02$

Laboral  $X^2=5.4, 1 \text{ gl}, p=0.01$

Hospital  $X^2=1.1, 1 \text{ gl}, p=0.28$  ( Solamente un paciente en la DPNT larga mostró no-recuperación)

## Indices de Recaída y Recuperación

En la muestra total el índice de recaída fue del 47%, el tiempo promedio para presentar la recaída fue de 41 semanas con una mediana de 52 semanas. El índice de recuperación del 83%, el tiempo para alcanzar la recuperación fue de 22 semanas con una mediana de 10 semanas.

Los índices de recaída y recuperación entre grupos diagnósticos y DPNT se realizaron con curvas de supervivencia de Kaplan-Meier con intervalos de confianza de 95%.

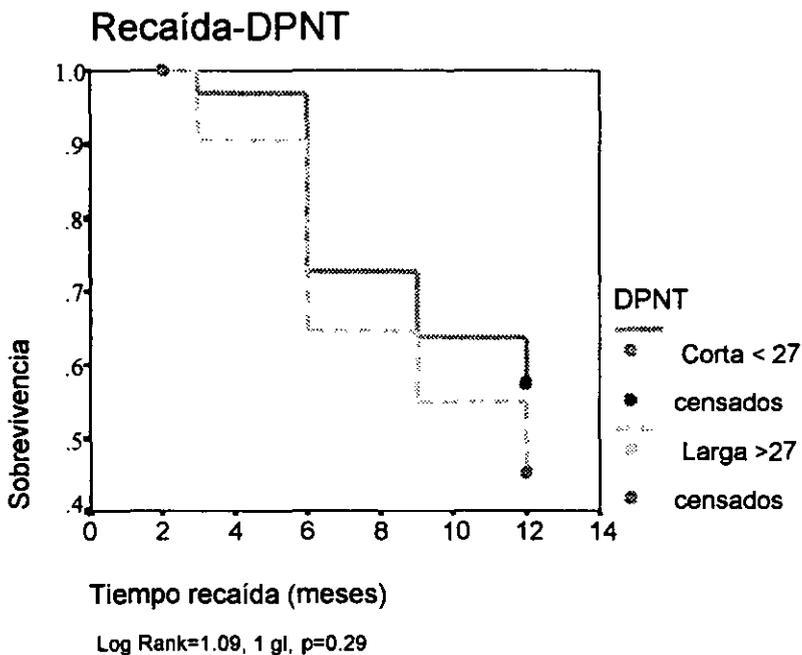
La recaída de acuerdo a la DPNT presentó un índice de supervivencia acumulada en la DPNT larga de 0.45, tiempo de supervivencia de 9 meses (IC 95% 8-10) vs índice de 0.57, tiempo de supervivencia 10 meses (IC 95% 9-11) en la DPNT corta. La prueba de logaritmo de rangos no mostró diferencias (1.09, 1 gl,  $p=0.29$ ) (Gráfica 8).

La recaída de acuerdo al grupo diagnóstico presentó un índice de supervivencia acumulada en el grupo de psicosis no afectivas de 0.53, tiempo de supervivencia de 10 meses (IC 95% 9-11) vs índice de 0.47, tiempo de supervivencia de 10 meses (IC 95% 9-11) en el grupo de psicosis afectivas. (Prueba de logaritmo de rangos 0.08, 1 gl,  $p=0.78$ )(Gráfica 9).

La recuperación de acuerdo al grupo diagnóstico presentó un índice de supervivencia acumulada en el grupo de psicosis no afectivas de 0.18, tiempo de supervivencia de 4 meses (IC 95% 3-5) vs índice de 0.04, tiempo de supervivencia de 4 meses (IC 95% 3-5) en el grupo de psicosis afectivas. (Prueba de logaritmo de rangos 5.08, 1 gl,  $p=0.02$ ). En la gráfica 10 se muestran los resultados en función del riesgo acumulado para recuperarse, para facilitar la visualización de los resultados.

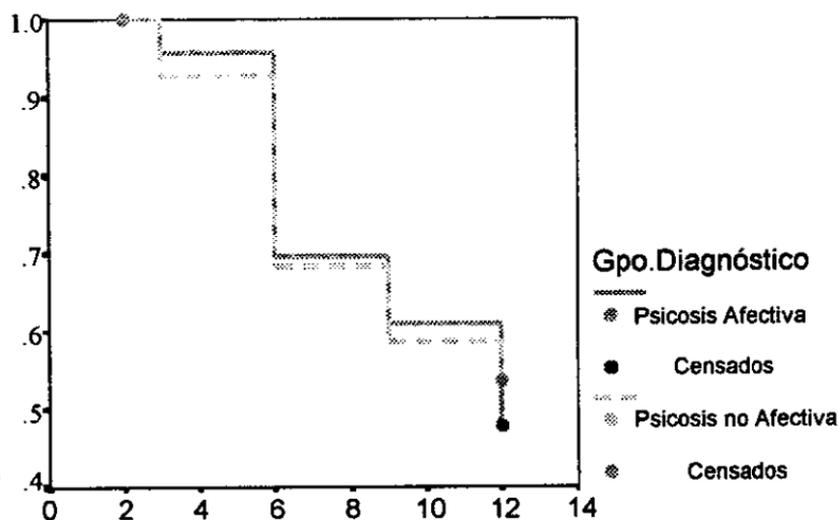
La recuperación de acuerdo a DPNT presentó un índice de supervivencia acumulada en el grupo de DPNT larga de 0.19, tiempo de supervivencia de 6 meses (IC 95% 5-8) vs índice de 0.08, tiempo de supervivencia de 4 meses (IC 95% 3-5) en el

grupo DPNT corta. (Prueba de logaritmo de rangos 4.4, 1 gl,  $p=0.03$ ). En la gráfica 11 se muestran los resultados en función del riesgo acumulado para recuperarse, para facilitar la visualización de los resultados.



**Gráfica 8. Curva de Supervivencia de Recaída y Grupos de Duración de Psicosis No Tratada**

## Recaída-Gpo.Diagnóstico

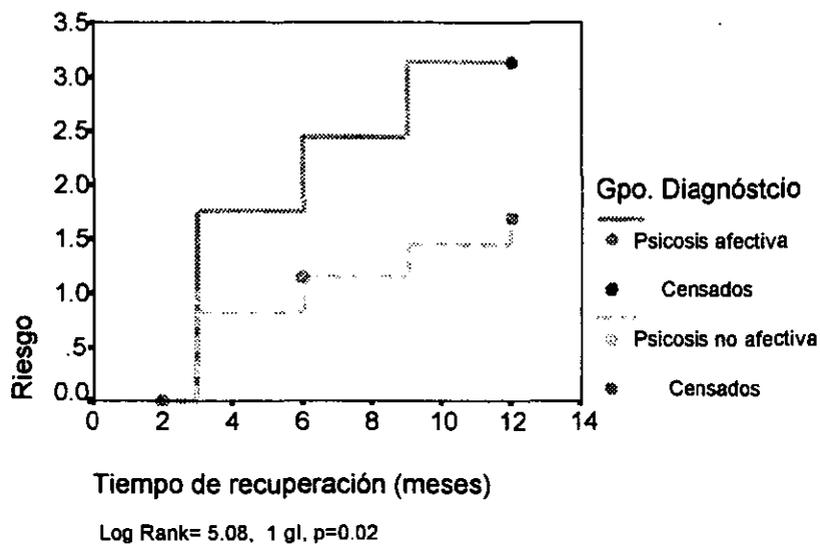


Tiempo recaída (meses)

Log Rank=0.08, 1 gl,  $p=0.78$

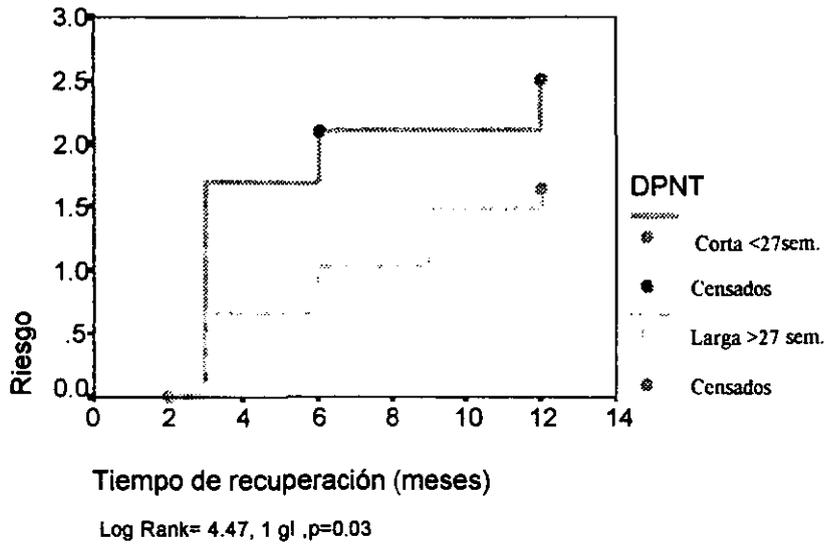
ca 9. Curva de Supervivencia de Recaída en los Grupos Diagnósticos de antes con Primer Episodio Psicótico

## Recuperación-Gpo. Diagnóstico



**Gráfica 10. Riesgo Acumulado de Recuperación entre Grupos Diagnósticos de Pacientes con Primer Episodio Psicótico**

## Recuperación-DPNT



**Gráfica 11. Riesgo Acumulado de Recuperación entre grupos de Duración de Psicosis No tratada**

### Factores Pronósticos de Recaída y Recuperación

Se analizaron los siguientes factores como posibles predictores de recaída y recuperación: género, ajuste premórbido bajo, duración de la psicosis no tratada, CGI basal, suspensión del tratamiento y las variables de temperamento del ITC para realizar la regresión de Cox con intervalos de confianza de 95% para aumentar la precisión de estos factores. El predictor más importante para recaída fue la suspensión del tratamiento y para la recuperación el género masculino. La búsqueda de la novedad alta se asoció con la suspensión del tratamiento ( $r=-.28$ ,  $p=0.02$ ) Los resultados se muestran en las tablas 23 y 24.

**Tabla 23. Regresión de Cox, factores asociados a la recaída en Pacientes con Primer Episodio Psicótico**

Variable	Riesgo	gl	IC 95%	p
Suspensión del Tratamiento	5.5	1	2.4- 12.7	<0.001
DPNT	1.1	1	0.49-2.4	0.80
Búsqueda de la Novedad	1.1	1	0.98- 1.2	0.07

**Tabla 24. Regresión de Cox, factores asociados a la recuperación en Pacientes con Primer Episodio Psicótico**

Variable	Riesgo	gl	IC 95%	p
Género Femenino	1.8	1	1.02-3.18	0.03
Ajuste premórbido en la adultez	0.23	1	0.04-1.2	0.08
DPNT	1.4	1	0.84-2.5	0.16

## DISCUSIÓN

El objetivo del estudio fue determinar la asociación entre el curso clínico, la personalidad los genotipos D4 y transportador de serotonina, estableciendo como hipótesis que las psicosis no afectivas presentarían un pronóstico desfavorable asociado a la duración de la psicosis no tratada, evitación del daño y una menor frecuencia de los genotipos propuestos en un grupo de pacientes con primer episodio psicótico. Se decidió seleccionar este grupo de pacientes para disminuir los efectos del tratamiento y la cronicidad en el curso de la enfermedad y se estableció que el principal factor determinante del curso sería el diagnóstico. Los resultados del estudio indican que la duración de la psicosis no tratada fue el determinante del pronóstico y no el grupo diagnóstico.

La definición de la Duración de la Psicosis no Tratada (DPNT) comprende el tiempo entre el inicio de los síntomas psicóticos positivos y el inicio del tratamiento adecuado, que se define como la medicación antipsicótica en suficiente cantidad (haloperidol 5mg/día) administrado por un periodo suficiente (3-4 semanas) para condicionar una respuesta clínica significativa en pacientes no crónicos y sin resistencia al tratamiento (Larsen, 1996). De acuerdo con esta definición el promedio de la DPNT en nuestra muestra fue de 60 semanas con una mediana de 28 semanas, siendo mayor en los pacientes con esquizofrenia (85 semanas) y menor en las psicosis no afectivas (33semanas). Se ha descrito que los síntomas depresivos son más fáciles de identificar, sin embargo los pacientes con psicosis afectivas tuvieron una DPNT de 53 semanas. En otros estudios de primer episodio psicótico se ha establecido una DPNT de un año o más (Loebel, 1992, McGlashan, 1999).

Se ha sugerido que la DPNT puede ser producto de varios factores como la negación de la enfermedad por el paciente y sus familiares, aislamiento social, percepción negativa de los servicios de salud mental y presencia de síntomas negativos (pérdida de la motivación, dirección o voluntad para contactar con personas que le asistan). Sin embargo hasta ahora estos factores son especulativos, no existen suficientes

datos acerca de correlatos clínicos y no clínicos con la DPNT. Una DPNT larga puede ser producto o estar relacionada con un bajo funcionamiento premórbido o ser producto de una enfermedad insidiosa destinada a ser crónica y severa. Independientemente de sus determinantes la DPNT prolongada en el primer episodio psicótico puede ser uno de los principales factores asociados al pronóstico (Larsen, 2000).

Los resultados de este estudio permitieron establecer las principales características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos siendo el primer reporte en nuestro país. Consistente con otros estudios similares se encontró un predominio del sexo masculino (Johnstone, 1986; Rabiner, 1986; Lieberman, 1992; Tohen, 1992; Geedes, 1995; Husted, 1995; Gupta, 1997; Edwards, 1998), en estudios en donde solo se ha incluido pacientes con esquizofrenia se ha determinado una proporción de 1:1 entre hombres y mujeres (Vázquez-Barquero, 1995; Thara, 1996). Generalmente se ha reportado una edad promedio entre 24 y 26 años en pacientes con esquizofrenia (Johnstone, 1986; Lieberman, 1992) y una edad de inicio mayor en pacientes con trastornos afectivos (Golstein, 1989), la edad promedio de nuestra muestra fue de 27 años debido a que se incluyeron tanto pacientes con psicosis afectivas y no afectivas. Las otras variables demográficas registradas en el estudio fueron una alta proporción de pacientes sin pareja (72%), escolaridad promedio de 11 años y el 40% de la muestra estaba desempleada. En la literatura se ha reportado esta alta proporción de pacientes sin pareja y la escolaridad de preparatoria es similar a lo establecido en otros estudios (Bromet, 1992), pero tal vez mayor a lo esperado en nuestro país explicado posiblemente por la relación que existe entre una mayor escolaridad y la búsqueda de atención psiquiátrica. El nivel de desempleo fue menor a lo reportado en otros estudios, debido a que se tomaron en cuenta las labores del hogar y el estudio como empleos.

La esquizofrenia fue el diagnóstico más frecuente seguida por la depresión psicótica y el trastorno esquizoafectivo respectivamente, la frecuencia de otros trastornos psicóticos fue menor del 10%. La distribución diagnóstica de nuestra muestra es similar a otros estudios donde se incluyeron pacientes con diversos trastornos psicóticos en su primer episodio (Bromet, 1992; Edwards, 1998; Larsen, 2000). Los

pacientes fueron revalorados al año de seguimiento para corroborar la estabilidad diagnóstica encontrándose que el diagnóstico esquizofreniforme fue el más inestable, por lo que es importante plantear en este tipo de pacientes una revaloración sistemática.

Algunos autores han postulado que los pacientes con primer episodio psicótico en los países en vías de desarrollo tienen un mejor pronóstico (Thara, 1996; Sartorius, 1986; León, 1996) . En general las características demográficas de nuestro estudio no son diferentes a las reportadas en países desarrollados, por lo que la hipótesis de un desenlace favorable en países en vías de desarrollo no esta sustentada ya que se ha relacionado al sexo masculino, el desempleo, el estar soltero y una edad de inicio temprana con un desenlace desfavorable.

Los pacientes presentaron una severidad importante de los síntomas psicóticos al ser evaluados con la PANSS, aproximadamente la mitad de los pacientes fue hospitalizado y el 75% tratado inicialmente con antipsicóticos típicos. Los pacientes con psicosis no afectivas mostraron un predominio de síntomas negativos, que son específicos de este tipo de pacientes, y una tendencia a una mayor severidad de síntomas psicóticos. El hallazgo de la presencia de síntomas depresivos en las psicosis no afectivas puede relacionarse con el modelo propuesto por Crow (1990), en el cual la esquizofrenia y los trastornos afectivos están genéticamente determinados en un continuo de severidad, con la expresión fenotípica dependiente de variaciones en la forma del gen y con la asociación del antecedente familiar de depresión y esquizofrénicos deprimidos (Subotnik, 1997). Los síntomas extrapiramidales y la acatisia, efectos adversos asociados al tratamiento antipsicótico presentaron una baja frecuencia lo que confirma que la mayoría de los pacientes tuvieron un tiempo corto de exposición a los antipsicóticos. Solamente los pacientes con psicosis no afectivas presentaron movimientos involuntarios anormales, lo que sugiere una mayor susceptibilidad en estos pacientes de presentar signos neurológicos blandos que se han relacionado con alteraciones estructurales (Scottish Schizophrenia Research Group, 1987, 1998; Keshavan, 1997) y con un neurodesarrollo inadecuado donde existen tanto factores prenatales (antecedentes obstétricos, herencia) como posnatales (incremento en la

programación de la muerte sináptica), hipótesis propuesta para explicar el desarrollo de los trastornos psicóticos (Feinberg, 1983; Weinberger, 1987). La presencia de síntomas severos en nuestros pacientes predicen un desenlace desfavorable y es consistente con lo observado en los estudios en regiones industrializadas, hallazgo que no sustenta la hipótesis de un mejor pronóstico en los países en vías de desarrollo.

Como complemento de la descripción de la muestra se determinaron los antecedentes obstétricos, encontrándose una frecuencia del 27% y mayor sin ser significativa en los pacientes con psicosis no afectiva. La frecuencia observada de complicaciones obstétricas en este estudio es similar a lo reportado por otros autores (Alvir, 1999) en donde se ha asociado a un mayor número de alteraciones estructurales y una menor respuesta al tratamiento apoyando la hipótesis de la asociación de estas complicaciones con una alteración en el neurodesarrollo y a una mayor predisposición de presentar un trastorno psicótico de inicio temprano (Seeman, 1990; Geedes & Lawrie, 1995). Por otro lado, se registró en el 60% de los pacientes algún tipo de antecedente familiar, el más frecuente fue el abuso de sustancias, lo que denota una alta frecuencia de este padecimiento en nuestra población (Medina-Mora, 1989). Los antecedentes familiares de trastornos afectivos, abuso de sustancias y ansiedad fueron más frecuentes en las psicosis afectivas y el de esquizofrenia en las psicosis no afectivas, lo que sugiere un mayor riesgo genético al observar estas asociaciones.

Se estableció una comorbilidad con el abuso de sustancias en el 43% de la muestra, siendo más frecuente el abuso de alcohol. La frecuencia de esta comorbilidad es similar a la reportada en otros estudios (Rosenthal, 1998). El abuso de sustancias predominó en el grupo de las psicosis no afectivas presentando un mayor riesgo para consumir marihuana. En ambos grupos diagnósticos el consumo de sustancias fue similar, aunque solamente se registró en los pacientes con psicosis no afectivas el consumo de cocaína, inhalantes y alucinógenos. Estos resultados sugieren un mayor riesgo de abuso de sustancias en los pacientes con trastornos psicóticos no afectivos, que se ha asociado a un inicio temprano, un mayor deterioro en su funcionamiento psicosocial y una menor recuperación (Strakowski, 1995; Addington, 1998;

Cantwell,1999). Actualmente se ha observado que el inicio del abuso de sustancias precede al cuadro psicótico como respuesta a los primeros cambios en el funcionamiento social y presencia de síntomas prodrómicos, precipitando el inicio de los síntomas psicóticos. La principal sustancia de abuso en los pacientes con esquizofrenia es la marihuana y en el trastorno bipolar el alcohol. Al parecer existen ciertas características del temperamento en los pacientes con esquizofrenia que los predisponen al abuso de sustancias (Williams, 1996; Van Ammers, 1997), por lo que la evaluación de la personalidad y el abuso de sustancias en sujetos de alto riesgo para desarrollar trastornos psicóticos podría utilizarse para establecer un manejo terapéutico y retrasar el inicio del trastorno psicótico, así como en sujetos diagnosticados para disminuir las complicaciones.

Al determinar las características de temperamento y carácter con el ITC, no se encontraron diferencias entre ambos grupos diagnósticos, sin embargo al compararlos con la población normal se encontró que los pacientes con primer episodio psicótico muestran en las subescalas de temperamento una disminución en la búsqueda de la novedad y una elevación de la evitación al daño, y en las subescalas de carácter una disminución de la autodirección y una elevación de la autotrascendencia que en conjunto podrían sugerir que son dimensiones asociadas al trastorno psicótico, donde existen abundantes evidencias de alteraciones en los sistemas de neurotransmisión dopaminérgicos y serotoninérgicos, ambos asociados con la búsqueda de la novedad y la evitación del daño respectivamente. De acuerdo con la teoría postulada por Cloninger (1986) los individuos que presentan una disminución en la búsqueda de la novedad se caracterizan por ser reflexivos, rígidos, leales, estoicos, sobrios, ordenados y persistentes. Estos rasgos reflejan la variación del sistema cerebral "estimulante" o de activación del comportamiento. Los cuerpos de las células dopaminérgicas localizadas en cerebro medio, reciben aferencias de varias fuentes y luego proyectan impulsos hacia el cerebro anterior, actuando como camino común y final para el sistema de activación del comportamiento (Stellar,1985; Fowles,1980; Orbist, 1976). La activación de este comportamiento requiere tanto de la integración sensorial y motora, como de la dirección del comportamiento hacia estímulos nuevos o placenteros. En los mamíferos,

proyecciones dopaminérgicas del cerebro anterior juegan un papel central en todas estas funciones, utilizando como vía las proyecciones nigroestriadas, mesolímbicas, y mesofrontales (Moore, 1978). La amígdala se relaciona con la evitación activa y la preparación hacia la huida o lucha, en conjunción con la corteza y el hipotálamo. Las aferencias hacia los cuerpos dopaminérgicos incluyen vías ascendentes de la formación reticular, y descendentes del hipotálamo con retroalimentación de la corteza cerebral por vía de la amígdala y del caudado (Moore, 1978). Por otro lado los individuos con una alta evitación al daño, se caracterizan por ser precavidos, tensos, aprensivos, temerosos, tímidos, inhibidos y fácilmente fatigables. Estos rasgos reflejan variaciones del sistema cerebral "castigador" o inhibitorio del comportamiento, el cual incluye al sistema septohipocampal, proyecciones serotoninérgicas del núcleo del raquí del tallo cerebral, y proyecciones colinérgicas hacia la neocorteza frontal desde el área ventral del tegmento y del núcleo basal de Meynert (Cloninger, 1986). Las neuronas ascendentes serotoninérgicas del núcleo del raquí se proyectan hacia el sistema límbico, incluyendo el séptum y al hipocampo, así como la corteza prefrontal. Las proyecciones ascendentes serotoninérgicas de los núcleos dorsales del raquí hacia la sustancia nigra, inhiben a las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas que son esenciales para la inhibición de la actividad bajo señales de castigo o de frustraciones al no haber recompensa (Thiebot, 1984). En respuesta a estímulos nuevos que no están acompañados de recompensas o de ausencia de castigos, las proyecciones colinérgicas del área ventral tegmental y de los núcleos basales de la amígdala excitan la corteza frontal y estimulan la liberación de hormonas relacionadas con el estrés como la corticotropina y cortisol (Warburton, 1977). A su vez las proyecciones fronto-estriadas reducen la actividad exploratoria al inhibir las neuronas dopaminérgicas del núcleo caudado (Thiebot, 1984). Una disminución en la subescala del carácter denominada autodirección denota una alteración en la personalidad y se asocia la elevación en la subescala de autotrascendencia con una personalidad madura y creativa, sin embargo al combinarse esta elevación con una disminución en la subescala de autodirección se asocia con la presencia de un trastorno psicótico (Baron, 1985; Cloninger, 1993).

Al registrar las trayectorias en los pacientes se observa un retraso en el inicio del tratamiento. A pesar de que el primer contacto se realiza entre las 17 ( psicosis afectivas) y 32 (psicosis no afectivas) semanas, dato establecido en un estudio previo de la OMS en México (Gater, 1991), no todos los pacientes recibieron un tratamiento específico en este contacto, observándose que los pacientes con psicosis no afectivas tardaron 85 semanas y las psicosis afectivas 43 semanas en contactar un servicio de psiquiatría. Antes de este contacto los pacientes acudieron con médicos generales y psicólogos principalmente. Las principales fuentes de referencia al servicio de psiquiatría fueron los familiares y amistades debido a un mayor conocimiento del tipo de servicio que se ofrece. En más de la mitad de los pacientes los síntomas psicóticos fueron los que motivaron la búsqueda de atención, sin embargo se puede inferir que estos síntomas no se identifican adecuadamente, ya que solamente el 36% de los pacientes en el primer contacto recibió un antipsicótico.

Al determinar el funcionamiento premórbido se observó un deterioro progresivo de este funcionamiento y en el 34% de los pacientes se registró un bajo funcionamiento premórbido. El grupo de psicosis no afectivas mostró un mayor deterioro en el funcionamiento, siendo mayor en las etapas de la adolescencia temprana y adolescencia tardía, etapas donde se manifiestan los síntomas iniciales. En la etapa adulta el deterioro aún fue mayor lo que sugiere que la presencia de los síntomas psicóticos severos produce un mayor deterioro. El hallazgo de un deterioro progresivo en el funcionamiento premórbido podría sustentar la hipótesis de su relación como marcador de la aparición de los síntomas psicóticos (Larsen, 1996).

El funcionamiento psicosocial evaluado en el momento del estudio estableció que nuestros pacientes presentan un deterioro marcado en el funcionamiento ocupacional, variable que se ha asociado con el pronóstico (Johnstone, 1990). Los pacientes con psicosis no afectivas presentaron un bajo funcionamiento en el área social y sexual, determinado por la falta de pareja y el aislamiento social.

Al evaluar los genes candidatos se encontró una frecuencia del 53% del alelo DRD4-4R de dopamina que es similar con la reportada en nuestra población (66%) (Cruz, 1997). Al dividir la muestra en portadores y no portadores del alelo DRD4-4R se observó que los pacientes con psicosis no afectivas presentaron con mayor frecuencia este alelo en comparación con las psicosis afectivas, hallazgo reportado por Manki y colaboradores (1996) y los portadores de este alelo tendieron a presentar un bajo funcionamiento premórbido en la adolescencia tardía, etapa del ciclo vital donde se inician los primeros síntomas psicóticos y condicionan un mayor deterioro en el funcionamiento premórbido. Estos hallazgos sugieren que la que la presencia del alelo DRD4-4R del polimorfismo VTNR en el tercer exón del gen DRD4 (cromosoma 11) pueden condicionar la presencia de síntomas psicóticos y su ausencia un predominio de síntomas afectivos. El gen del transportador de serotonina no se encontró asociado con las variables del estudio, lo que sugiere que este gen no interviene en la fisiopatología de los trastornos psicóticos, conclusión reportada por otros autores (Stober, 1998; Mendes de Olivera, 1998; Tsai, 2000). Sin embargo se observó que los pacientes al compararlos con el grupo de sujetos sanos presentaron un predominio del alelo "1" lo que podría explicar la presencia de síntomas depresivos en el grupo de los psicóticos, ya que este alelo se ha relacionado con la presencia de síntomas depresivos.

En la fase de seguimiento a un año se incluyeron 66 pacientes, el resto de la muestra continua en evaluación. El índice de seguimiento fue del 89%, perdiéndose durante el seguimiento 7 pacientes que fueron tratados en consulta externa y predominantemente con antipsicóticos típicos y del grupo de las psicosis no afectivas, la dosis promedio fue similar a los que continuaron en el estudio. Se hospitalizaron más de la mitad de los pacientes, el tiempo promedio de hospitalización fue de 20 días en promedio, inicialmente fueron tratados con antipsicóticos típicos principalmente y el tiempo promedio de tratamiento farmacológico fue de 8 meses con una dosis promedio de 332 mg. de clorpromazina (5mg de haloperidol). El 41% de los pacientes suspendieron el tratamiento sin indicación médica, hallazgo que concuerda con otros estudios de seguimiento (Geedes, 1995). El período de tratamiento farmacológico con antipsicóticos fue menor en las psicosis afectivas y aunque la frecuencia de recuperación

fue mayor en comparación con las psicosis no afectivas, la mitad de los pacientes con psicosis afectivas presentó recaída en el año de seguimiento en nuestro estudio.

Debido a que el tratamiento farmacológico no fue controlado, se calcularon las dosis de cada uno de los antipsicóticos utilizados en equivalentes de clorpromazina. Las dosis promedio de clorpromazina fueron similares en ambos grupos. La dosis promedio inicial fue de 424 mg/día y tendió a disminuirse al final del estudio (293mg/día), en general se ha aceptado que la dosis tiende a disminuirse para el mantenimiento y favorecer la adhesión al tratamiento, evitando efectos secundarios y prolongando el tratamiento a largo plazo disminuyendo las recaídas, por lo que la estrategia de mantener el tratamiento a largo plazo en dosis mínimas efectivas es recomendada (Schooler, 1997).

La utilización de antipsicóticos atípicos al final del estudio tendió a incrementarse, posiblemente por la presencia de síntomas extrapiramidales. El tratamiento farmacológico de primera elección para este tipo de pacientes son los nuevos antipsicóticos (risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona) debido a que presentan menos efectos colaterales y tienen una mayor efectividad en los síntomas negativos y afectivos; el riesgo de producir disquinesia tardía es menor, y favorecen la adhesión al tratamiento permitiendo el tratamiento a largo plazo. La clozapina se utiliza solamente en los casos resistentes al tratamiento; no debe ser la primera elección debido al riesgo de producir agranulocitosis. El esquema farmacológico recomendado en pacientes con primer episodio psicótico es el de dosis mínimas efectivas. Por ejemplo, la dosis promedio de risperidona recomendada es de 4.1 mg/día. Este esquema de dosis mínimas disminuye la frecuencia de síntomas extrapiramidales y favorece la adhesión al tratamiento, y evita la polifarmacia (Keshavan, 1998).

La severidad de los síntomas psicóticos disminuyó al final del estudio, no encontrando diferencias entre los grupos diagnósticos. Al dividir la muestra en DPNT larga y corta se observó que los pacientes con una DPNT corta (<27 semanas) presentaron una mayor reducción de los síntomas positivos al final del estudio en comparación con los pacientes con una DPNT larga, hallazgo que sustenta que la DPNT

es el principal factor asociado al desenlace. A pesar de que disminuyeron los síntomas psicóticos al final del estudio los pacientes no presentaron una recuperación social y laboral, lo que concuerda con otros estudios (Ho, 1998, Bromet, 1999). En nuestra muestra y específicamente en los pacientes con una DPNT larga fue alta la frecuencia de síntomas depresivos al final del estudio. Los síntomas depresivos se han asociado con un desenlace desfavorable (Geddes, 1994) y son un problema común durante la fase aguda y durante el primer año (Addington, 1998).

La recuperación en este estudio se evaluó de una forma dimensional, estableciendo la recuperación sindromática y funcional. Entre los grupos diagnósticos la recuperación fue similar y los pacientes con una DPNT corta presentaron menos síntomas, un mejor funcionamiento social y laboral al doceavo mes del estudio, apoyando de nuevo a la DPNT como factor pronóstico.

En la muestra total el índice de recaída fue del 47%, presentándose el mayor número de recaídas en el doceavo mes. El índice de recuperación fue del 83% y el tiempo para alcanzar la recuperación fue de 22 semanas. El índice de recaída fue similar entre ambos grupos diagnósticos y de DPNT. El índice de recuperación fue mejor en las psicosis afectivas y en la DPNT corta. Hallazgos que son similares a los reportados en estudios de primer episodio psicótico (Rabiner, 1986; Lieberman, 1993,1996; Gupta, 1997; Edwards, 1998; Robinson, 1999; Bromet, 1999).

El predictor más importante de la recaída fue la suspensión del tratamiento y la búsqueda de la novedad alta. Los predictores asociados con la recuperación fueron el género femenino y el funcionamiento premórbido en la vida adulta. En estudios similares se ha establecido que el mayor predictor de la recaída es la suspensión del tratamiento y la búsqueda de la novedad asociada con la recaída sugiere que los pacientes con un aumento en esta dimensión del temperamento tienden a abandonar el tratamiento debido a su impulsividad. El funcionamiento premórbido bajo en la vida adulta asociado a la recuperación, sugiere que mientras mayor es el deterioro menor recuperación y en se ha descrito que las mujeres presentan una mayor recuperación.

En conclusión los resultados de este estudio sugieren que la DPNT es un importante factor asociado al pronóstico. La importancia de detectar y tratar oportunamente a los pacientes con primer episodio psicótico radica en prevenir el desarrollo de alteraciones neurobiológicas que complican el pronóstico. Los estudios de primer episodio psicótico permiten realizar este tratamiento oportunamente, y deben contar con un programa completo de evaluación, tratamiento y rehabilitación. El modelo de los estudios de detección temprana permite reducir el tiempo que tarda en tratarse la psicosis, e identificar oportunamente a los pacientes que han tenido el primer episodio psicótico. El desarrollo de intervenciones preventivas puede ser factible gracias al conocimiento de los marcadores de vulnerabilidad de psicosis.

Los estudios de detección temprana que se desarrollan en la actualidad se componen de un programa de psicoeducación dirigido a la población general, maestros y médicos generales, que son los primeros que tienen contacto con el paciente esquizofrénico, incrementando el número de referencias permitiendo un diagnóstico y tratamiento oportuno. Por ejemplo en Noruega y Dinamarca se realiza el programa TIPS (acrónimo Noruego para Intervención temprana en Psicosis) y los datos preliminares sugieren que se ha reducido la DPNT de 114 semanas a 19 semanas, por lo que es posible mediante Psicoeducación disminuir el problema de salud pública que representa la DPNT.

La DPNT registrada en nuestro estudio establece que los patrones en la búsqueda de ayuda y fuentes de referencia no han cambiado en nuestro país de acuerdo a lo reportado anteriormente (Medina-Mora, 1992; Salgado de Snyder, 1995; Apiquian, 1997), lo que sugiere que no existe un avance en el reordenamiento de nuestros servicios de salud y existe una pobre Psicoeducación para detectar y tratar oportunamente este tipo de trastornos.

Es importante incluir en los criterios de recaída y recuperación la evaluación de las diferentes dimensiones en la esquizofrenia propuestas por Andreasen (1995) que son

síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas depresivos, deterioro cognitivo y funcionamiento psicosocial. En nuestro estudio se evaluaron las diferentes dimensiones observando que los pacientes presentaron un bajo funcionamiento psicosocial, a pesar de la disminución en los síntomas psicóticos. Por lo que se propone evaluar las distintas dimensiones de forma sistemática para determinar los índices de recaída y recuperación y plantear mejores estrategias de tratamiento.

Se ha establecido que los índices de recaída durante el primer año se pueden reducir del 75% al 15% con un tratamiento profiláctico con antipsicóticos (Kissling, 1994), mejorando la calidad de vida de los pacientes y ahorrando billones de dólares a una sociedad en costos directos e indirectos (Weiden y Olfson, 1995). Como se ha mencionado el principal factor asociado a la recaída es el no cumplimiento con el tratamiento (Robinson, 1999), aún en ensayos controlados hay un promedio del 36.6% de pacientes que no toman el medicamento prescrito (Hogarty, 1974; Crawford and Forrest, 1974; McCreadie, 1980; Chien, 1975; Leff and Wing, 1971; Fallon, 1978). Los factores asociados a la falta de adhesión al tratamiento son falta de insight, negación de la enfermedad, creencias negativas del valor del tratamiento, efectos secundarios (síntomas extrapiramidales, alteraciones en la función sexual y aumento de peso), abuso de sustancias y/o alcohol, falta de apoyo social, actitudes negativas en la familia y falta de adecuada información acerca de la naturaleza de la esquizofrenia y los beneficios esperados del tratamiento. Por lo que es muy importante mantener el tratamiento con una dosis adecuada de antipsicóticos, los preparados de depósito contribuyen a reducir el no cumplimiento pero no existen diferencias en el funcionamiento global al compararlos con preparaciones orales, la intervención familiar es importante y la psicoeducación (McGorry, 1998) así como evitar el abuso de sustancias son medidas preventivas de la recaída (Ayuso- Gutiérrez, 1997). Por otro lado la utilización de los antipsicóticos nuevos (Risperidona, Olanzapina, Quetiapina y Ziprasidona) especialmente en pacientes con primer episodio psicótico pueden contribuir a reducir el índice de recaída debido a que presentan menos efectos secundarios y mejorar la función cognitiva (Kasper, 1999). Finalmente es importante hospitalizar a este tipo de pacientes al inicio para favorecer su

adherencia e iniciar la Psicoeducación con el paciente y su familia para prevenir recaídas y favorecer la recuperación.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son que se realizó en un centro especializado con un corto tiempo de seguimiento y con una muestra pequeña de pacientes incluidos en la fase de seguimiento que hacen difícil la generalización de los resultados. No fue posible determinar la asociación de los genotipos estudiados con la recuperación y recaída debido al tamaño de la muestra.

En un futuro se propone ampliar la muestra y el periodo de seguimiento, incluyendo otros centros. Es necesario ampliar la información de los antecedentes familiares con un estudio familiar y de asociación, así como de los antecedentes obstétricos llevando a cabo un estudio casos y controles con la revisión de expedientes de las madres que puedan aportar información con una mayor confiabilidad. Se propone evaluar otros genes candidatos que estén relacionados con el neurodesarrollo. Finalmente es importante establecer un programa de detección temprana y psicoeducación para disminuir el periodo de la psicosis no tratada y evaluar la utilidad de los nuevos antipsicóticos en dosis mínimas.

## CONCLUSIONES

- Las características demográficas y Clínicas de la población estudiada son similares a las reportadas de los países desarrollados lo que sugiere que el pronóstico podría ser similar.
- La alta frecuencia de síntomas depresivos en las psicosis no afectivas sugiere la presencia de la dimensión de síntomas depresivos en este tipo de pacientes y sugiere que la esquizofrenia y los trastornos afectivos están genéticamente determinados en un continuo de severidad.
- La presencia de movimientos involuntarios anormales en los pacientes con psicosis no afectivas sugiere una mayor susceptibilidad a presentar alteraciones estructurales asociadas con el modelo de neurodesarrollo anormal. Será importante plantear estudios de neuroimagen para comprobar esta hipótesis y contar con mayor información en el primer episodio psicótico en nuestro país.
- El abuso de sustancias fue frecuente y se tendrán que evaluar en estudios prospectivos su efecto sobre el pronóstico y las variables que puedan determinar esta comorbilidad.
- La evaluación del temperamento y carácter podría establecer ciertas características que predispongan al inicio de un cuadro psicótico. Específicamente una disminución en la búsqueda de la novedad, un aumento en la evitación del daño y la autotranscendencia asociadas con una disminución en la autodirección.
- La duración de la psicosis no tratada fue prolongada en este estudio, probablemente este determinada por la carencia de programas de Psicoeducación dirigida a la población general, médicos generales y psicólogos para incrementar

el número de referencias e iniciar oportunamente un tratamiento adecuado para disminuir el impacto de la DPNT en la recuperación.

- El bajo funcionamiento premórbido podría ser utilizado como un marcador del inicio de un cuadro psicótico.
- Los no Portadores del DRD4-4R del gen del receptor de D4 dopamina podrían tener una mayor susceptibilidad para presentar síntomas afectivos, sin embargo es importante incrementar el tamaño de la muestra.
- Los portadores del alelo "1" del gen del transportador de serotonina predominaron en el grupo de primer episodio psicótico sugiriendo la presencia de síntomas depresivos.
- La recuperación y la recaída en este estudio son similares a lo reportado en estudios de países desarrollados, lo que no sustenta la hipótesis de que pacientes de países en vías de desarrollo tienen un mejor pronóstico. Esto obliga a establecer un mejor programa de atención.
- La recuperación fue similar a otros estudios en donde se han utilizado dosis altas de antipsicóticos, lo que sustenta la hipótesis de que no es necesario utilizar esquemas de dosis altas en este tipo de pacientes.
- La suspensión del tratamiento fue la variable asociada a la recaída. Es importante establecer programas de Psicoeducación con el paciente y su familia, utilizar esquemas de tratamiento farmacológico con menores efectos secundarios como los antipsicóticos atípicos y determinar los factores que favorezcan el cumplimiento del tratamiento y poder prolongar el tiempo de tratamiento para disminuir las recaídas. Por otro lado determinar factores predictores de la suspensión será importante, por lo que el hallazgo de la Búsqueda de la novedad

como predictor de la suspensión del tratamiento tendrá que ser corroborado en futuros estudios.

- La Duración de la Psicosis no tratada fue una variable asociada con el tiempo de la recuperación por lo que es necesario establecer programas de detección temprana para disminuir su impacto en el pronóstico.
- La evaluación clínica y de forma dimensional con criterios establecidos de recaída y recuperación en los pacientes con primer episodio psicótico permite establecer un mejor esquema de tratamiento y determinar los factores asociados al pronóstico.
- Debido a que nuestro estudio se realizó en un centro de atención especializada con un corto tiempo de seguimiento y con un pequeño número de pacientes incluidos en la fase de seguimiento no pueden hacerse generalizaciones. Por lo que es necesario continuar con el estudio a largo plazo e incluir otros centros de atención.
- En un futuro será necesario completar este programa de primer episodio psicótico con un programa de detección temprana de psicosis.

## REFERENCIAS

- Achte KA. (1967). On prognosis and rehabilitation in schizophrenic and paranoid psychoses: A comparative follow-up study of two series of patients first admitted to hospital in 1950 and 1960 respectively. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 43, Suppl 43, 5-125.
- Addington D, Addington J. (1993). Assessing depression in schizophrenia: The Calgary Depression Scale. *British Journal of Psychiatry*, Suppl 22, 39-44.
- Addington D, Addington J, Patten S. (1998). Depression in people with first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 172, Suppl 33, 90-92.
- Addington J, Addington D. (1998). Effect of substance misuse in early psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 172, Suppl. 33, 134-136.
- Aguilar EJ, Haas G, Manzanera FJ, Hernández J, Gracia R, Rodado MJ, Keshavan MS. (1997). Hopelessness and first-episode psychosis: A longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96,25-30.
- Allen H. (1990) Cognitive Processing and its relationship to symptoms of social functioning in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 156, 201-203.
- Alda M, Ahrens B, Lit W, et.al. (1996). Age of onset in familial and sporadic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 93, 447-450.
- Alvir JMJ, Woerner MG, Gunduz H, Degreeef G, Lieberman JA. (1999). Obstetric complications predict treatment response in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 29, 621-627.

Amador XF, Flaum M, Andreasen N, et.al. (1994). Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51, 826-836.

American Psychiatric Association. (1987). *DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd ed, revised*. Washington, DC: The Association.

American Psychiatric Association. (1995). *Diagnostic and statistical manual for mental disorders. IV edition*. American Psychiatric Association Press.

Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL, Winokur G. (1977). The family history method using diagnostic criteria. *Archives of General Psychiatry* , 34, 1229-1235.

Andreasen NC. (1984). *The Scale for the assesment of negative symptoms (SANS)*. Iowa City, IA: The University of Iowa.

Andreasen NC, Arndt S, Swayse V.(1994). Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image aveaging. *Science*, 266, 294-298.

Andreasen NC, Arndt S, Miller D, Flaum M, Nopoulos P. (1995). Correlation Studies of the Scale for the assessment of negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: An Overview and Update. *Psychopatology*, 28 ,7, 7-17

Andreasen NC, Arndt S, Allinger R, Miller D, Flaum M. (1995). Symptoms of schizophrenia: Methods, meanings and mechanisms. *Archives of General Psychiatry*, 52, 341-351.

Angermeyer MC, Kuhn L, Goldstein JM. (1990). Gender and the course of schizophrenia: differences in treated outcomes. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 293-307.

Angst J, Felder W, Lohmeyer B. (1980). Course of schizoaffective psychosis: results of a follow-up study. *Schizophrenia Bulletin*, 6, 4, 579-585.

Apiquian R (1997). Estudio de Primer Episodio Psicótico. Tesis de Maestría en Psiquiatría Clínica. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina.

Apiquian R, Tapia RO, Paéz F, Fresán A, Vallejo G, Nicolini H. (1997). Validez y Confiabilidad de la Escala de Evaluación de Manía. *Salud Mental*, 20, 3, 23-29.

Apiquian R, Páez F, Loyzaga C, Cruz E, Gutierrez D, Suárez J, Ulloa RE, Fresán A, Vallejo G, Nicolini H, Medina-Mora ME. (1997). Estudio Mexicano del Primer Episodio Psicótico: Resultados preliminares, características sociodemográficas y clínicas. *Salud Mental*, 20, Supl. 3, 1-7.

Apiquian R, Páez F, Loyzaga C, Nicolini H, Fresan A, Vallejo G. (1998). Pathways to Care for Patients with First Episode Psychosis in Mexico. *APA Annual Meeting in Toronto, Canada*.

Apiquian R, Fresán A, Nicolini H. (2000). Evaluación de la psicopatología. Escalas en español" Editorial Ciencia y Cultura Latinoamericana, 2000. ISBN970-681-027-7

Armendariz V. (1996). Asociación del trastorno disfórico menstrual con dimensiones de temperamento y carácter. Tesis para obtener el diploma en especialista en psiquiatría. Departamento de Salud Mental, Facultad de Medicina, UNAM.

Arranz MJ, Lin MW, Powell J, Kerwin R, Collier D. (1996). 5HT<sub>2a</sub> receptor T102C polymorphism and schizophrenia. *Lancet*, 347,1831-2.

Ayuso-Gutiérrez, Río-Vega JM. (1997). Factors influencing relapse in the long-term course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 28, 199-206.

Bailer J, Bräuer W, Rey E-R. (1996). Premorbid adjustment as predictor of outcome in schizophrenia: Results of a prospective study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 93, 368-377.

Barnes TRE. (1989). A rating scale for drug induced akathisia. *British Journal of Psychiatry*, 154, 672-676.

Baron M, Gruen R, Raines JD, Kane J, & Asnis L, Lord S. (1985). A family study of schizophrenic and normal control probands: Implications for the spectrum concept of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 142, 447-454.

Basset A, McGillivray B, Jones B, Pntzar T. (1988). Partial Trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *Lancet*, 1, 799-801.

Bean G, Beiser M, Zhang-Wong J, Iacono WG. (1996). Negative labelling of individuals with first episode schizophrenia: the effect of premorbid functioning. *Schizophrenia Research*, 22, 111-118.

Beer D. (1995). The importance of the social and intellectual contexts in a discussion of the history of the concept of psychosis. *Psychological Medicine*, 25, 317-321.

Beiser M, Fleming JAE, Iacono WG, Lin T. (1988). Refining the diagnosis of schizophreniform disorder. *American Journal of Psychiatry*, 145, 695-700.

Beiser M, Erickson D, Fleming J, Iacono WG. (1993). Establishing the onset of psychotic illness. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1349-1354.

Beiser M, Bean G, Erickson D, Zhang J, Iacono WG, Rector NA. (1994). Biological and psychosocial predictors of job performance following a first episode of psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 151, 6, 857-863.

Bellack AS, Randall, Morrison. (1990). An Analysis of Social Competence in Schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 156, 809-818.

Bellack AS, Mueser KT. (1993). Psychosocial Treatment for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 2, 317-336.

Berrios GE. (1987). Historical aspects of psychoses: 19 th century issues. *British Medical Bulletin*, 43, 484-498.

Berrios GE, Hauser R. (1988). The early development of Kraepelin's ideas on classification. *Psychological Medicine*, 18, 813-822.

Berrios GE, Bulbena-Villarasa A. (1990). The Hamilton Depression Scale and the numerical description of symptoms of depression. In Bech P, Coppen A, eds. *The Hamilton Scales*. Berlin: Springer, 80-92.

Bilder RM, Lipschutz-Broch I, Reiter G, et al. (1992). Intellectual deficits in first-episode schizophrenia: Evidence for progressive deterioration. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 437-448.

Bleuler M. (1978). *The Schizophrenic Disorders: Long-Term Patient and Family Studies*. New Haven, CT: Yale University Press, 188-211.

Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvir JM, Bilder RM, Lieberman JA. (1990). Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Research*, 35, 1-13.

Bromet EJ, Schwartz JE, Fennig S, Geller L, Jandorf L, Kovaszny B, Lavelle J, Miller A, Pato C, Ram R, Rich C. (1992). The Epidemiology of Psychosis : The Suffolk County Mental Health Project. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 2, 243-255.

Bromet EJ, Jandorf L, Fennig S, et al. (1996). The Suffolk County Mental Health Project: Demographic, premorbid and clinical correlates of 6 months outcome. *Psychological Medicine*, 26, 953-962.

Bromet EJ, Fennig S. (1999). Epidemiology and natural history of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46, 871-881.

Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EWC, Hon WG. (2000). Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science*, 288 5466, 678-685.

Burnet PWJ, Eastwood SL, Harrison PJ. (1996). 5HT<sub>1A</sub> and 5HT<sub>2A</sub> receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 15, 442-455.

Burnett R, Mallett R, Bhugra D, Hutchinson G, Der G, Leff J. (1999). The first contact of patients with schizophrenia with psychiatric services: social factors and pathways to care in a multi-ethnic population. *Psychological Medicine*, 29, 475-483.

Bustamante S, Mauren K, Loffler W, et al. (1994) Depression in the early course of schizophrenia. *Fortschottder Neurologie-Psychiatrie*, 62, 317-329.

Canino GJ, Bird HRM, Shrout PE, et al. (1987). The Spanish DIS. Reliability and concordance with clinical diagnoses in Puerto Rico. *Archives of General Psychiatry*, 44, 720-726.

Cannon-Spoor E, Potkin SG, Wyatt RJ. (1982). Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 8, 470-484.

Cantwell R, Brewin J, Glazebrook C, Dalkin T, Fox R, Medley I, Harrison G. (1999). Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 174, 150-153.

Caraveo AJ, López MS, Gonzalez FC. (1988). La importancia de los sistemas diagnósticos: experiencia obtenida utilizando el sistema PSE-CATEGO en pacientes psiquiátricos. *Salud Mental*, 11, 2, 20-29.

Caraveo J, Mas-Condes C. (1990). Necesidades de la Población y Desarrollo de los Servicios de Salud mental. *Salud Pública Mex*, 32, 523-531.

Carlson GA, Goodwin FK. (1973). The stages of mania: a longitudinal analysis of the manic episode. *Archives of General Psychiatry*, 28, 221-28.

Carpenter WT Jr, Kirkpatrick B. (1988). The heterogeneity of the long-term course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 14, 645-652.

Castle D, Sham P, Murray R. (1998). Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 33, 179-183.

Chien CP. (1975). Drugs and rehabilitation in schizophrenia. In Greenblatt. M(Ed.). *drugs in combination with others therapies*. Grune & Stratton, New York, 13-34.

Chien CP, Jung K, Ross-Townsend A, Stears B. (1977). The measurement of persistent dyskinesia by piezoelectric recording and clinical rating scales. *Psychopharmacology Bulletin*, 13, 3, 34-36.

Chugani JT, Phelps ME & Mazziotta JC. (1987). Positron emission tomography study of human brain functional development. *Annals of Neurology*, 22, 487-497.

Ciampi L. (1980). The natural history of schizophrenia in the long term. *British Journal of Psychiatry*, 136, 413-420.

Ciampi L.(1980). Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophrenia Bulletin*, 6, 606-618.

Cloninger CR. (1986). A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatric Development*, 3, 167-226.

Cloninger CR. (1987). Neurogenetic adaptative mechanisms in alcoholism. *Science*, 236, 410-416.

Cloninger CR. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variantes. *Archives of General Psychiatry*, 44, 573-588.

Cloninger CR, Giligan SB. (1987). Neurogenetic mechanims of learning a phylogenetic perspective . *Journal of Psychiatric Research*, 21, 457-472.

Cloninger CR, Sigvardsson S, Bohman M. (1988). Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults. *Alcoholism*,12, 494-505.

Cloninger CR, Svarik DM, & Przybeck TR. (1991). The Tridimensional Personality Questionnaire US normative data. *Psychological Reports*, 69, 1047-1057.

Cloninger CR, Svarik DM, & Przybeck TR. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50, 975-990.

Cloninger R, et al.(1994). A Guide to the Development and Use of the Temperament and Character Inventory (ITC Professional Manual), Draft 4/4.

Cole E, Leavey G, King M, Johnson-Sabine E, Hoar A. (1995). Pathways to care for patients with first-episode of psychosis: A comparison of ethnic groups. *British Journal of Psychiatry*, 167, 770-776.

Cornblatt B, Obuchowski M, Schnur DB, O'Brien JD. (1997). Attention and clinical symptoms in schizophrenia. *Psychiatric Q*, 68, 343-359.

Coryell W, Tsuang MT. (1986). Outcome after 40 years in DSM-III schizophreniform disorder. *Archives of General Psychiatry*, 43, 324-328.

Crawford R, Forrest A. (1974). A controlled trial of depot fluphenazine in out-patients schizophrenics. *British Journal of Psychiatry*, 124, 385-391.

Creed F, Black D, Anthony P, Osborn M, Thomas P & Tomenson B. (1990). Randomised controlled trial of day patient versus inpatient psychiatric treatment. *British Medicine Journal*, 300, 1033-1037.

Crow TJ. (1980). Molecular pathology of schizophrenia. *British Medicine Journal*, 280, 66-68.

Crow TJ. (1985) The two syndrome Concept: Origins and current status. *Psychological Bulletin*, 11, 471-486.

Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. (1986). The NorthWick Park Study of First Episodes of Schizophrenia II. A Randomised Controlled Trial of Prophylactic Neuroleptic Treatment. *British Journal Psychiatry*, 148, 120-127.

Crow TJ.(1990). Nature of the genetic contribution to psychotic illness: A continuum viewpoint. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 81, 401-408.

Crow TJ. (1997). Is schizophrenia the price that *Homo sapiens* pays for language? *Schizophrenia Research*, 28, 127-141

Crow TJ. Genetic predisposition to psychosis as an echo of the speciation event. *American Journal Medicine Genetics*, 74, 561

Cruz C, Camarena B, King N, Paez F, Sidenberg D, de la Fuente JR, Nicolini H.(1997). Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosciences Letters*, 231, 1.

Dalkin T, Murphy P, Glazebrook C, Medley Y, Harrison G. (1994). Premorbid Personality in First-Onset Psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 164, 202-207.

Degreef G, Ashtari M, Bogerts B, Bilder RM, Jody DN, Alvir JM, Lieberman JA. (1992). Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first-episode schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 49, 531-537.

DeLisi L. (1992). The Significance of Age of Onset for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 2.

DeLisi L. (1999). A critical overview of recent investigations into the genetics of schizophrenia. *Current opinion in Psychiatry*, 12, 29-39.

Der G, Gupta S & Murray RM. (1990). Is Schizophrenia disappearing? *Lancet*, 335, 513-516.

Diamond R. (1985). Drugs and the quality of life: The patient's point of view. *Journal of Clinical Psychiatry*, 46/5-II, 29-35.

Di Bella D, Catalano M, Cichon S, Nothen MM. (1996). Association study of a null mutation in the dopamine D4 receptor gene in Italian patients with obsessive-compulsive disorder, bipolar mood disorder and schizophrenia. *Psychiatric Genetics*, 6, 119-121.

DiMascio A, Bernardo DL, Greenblat DJ, Marder JE. (1976) A controlled trial of amantadine in drug-induced extrapyramidal disorders. *Archives of General Psychiatry*, 33, 599-602.

Dion GL, Then M, Anthony WA, Waternaux CM. (1988). Symptoms and functioning of patients with bipolar disorder six months after hospitalization. *Hospital Community Psychiatry*, 39, 652-657.

Dollfus S, Campion D, Vasse T, Preterre P, Laurent C, d Amato T, Thibaut F, Mallet J, Petit M.(1996). Association study between dopamine D1, D2, D3 and D4 receptor genes and schizophrenia defined by several diagnostic systems. *Biological Psychiatry*, 40, 419-21.

Drake RE, Gates C, Whitaker A, Cotton PG. (1985). Suicide among schizophrenics: a review. *Comprehensive Psychiatry*, 26, 90-100.

Eaton WW, Mortensen PB, Herrman H, Freeman H, Bilker W, Burgess P, Wooff K. (1992). Long-term course of hospitalization for schizophrenia: Part I: Risk for rehospitalization. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 217-228.

Edwards J, Maude D, McGorry P, Harrigan S, Cocks JT. (1998). Prolonged recovery in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 172, suppl 33, 107-116.

Epstein RP, Novick O, Priel N, Osher Y. (1996). Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associates with the human personality trait of novelty seeking. *Nature Genetics*, 12, 78-80.

Erikson DH, Beiser M, Iacono W, Fleming JAE, Tsung-yi L. (1989). The role of social relationships in the course of first-episode schizophrenia and affective psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 146, 1456-1461.

Falloon IRH, Watt DC, Shepherd M. (1978). A comparative controlled trial of pimozide and fluphenazine decanoate in the continuation therapy of schizophrenia. *Psychology Medicine*, 8, 59-70.

Falloon IRH, Marshall GN, Boyd JL, Razani J, WoodSeverio C. (1983). Relapse in schizophrenia: A review of the concept and its definitions. *Psychological Medicine*, 13, 469-477.

Fallon JRH, Boyd JL, McGill CN. (1984). *Family Care of Schizophrenia*. New York Gilford Press.

Feinberg I. (1974). Changes in the sleep cycle patterns with age. *Journal of Psychiatric Research*, 10, 283-306.

Feinberg I. (1983). Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatry Research*, 17, 319.

Feinberg I, Thode HC, Chugani HT. (1990). Gamma distribution model describes maturational course of delta wave amplitude, cortical metabolic rate and synaptic density. *Journal of Theoretical Biology*, 142, 149-161.

Fennig S, Putnam K, Bromet EJ, Galambos N. (1995). Gender, premorbid characteristics and negative symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 92, 173-177.

Fennig S, Craig TJ, Bromet EJ. (1996). The consistency of DSM-III-R delusional disorder in a first-admission sample. *Psychopathology*, 29, 315-324.

Fenton WS, McGlashan TH. (1991). Natural history of schizophrenia subtypes I. Longitudinal study of paranoid, hebephrenic and undifferentiated schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 48, 969-977.

Fenton WS, McGlashan TH. (1991). Natural history of schizophrenia subtypes II. Positive and negative symptoms and long-term course. *Archives of General Psychiatry* 48, 978-986.

Fields JH, Grochowski S, Lindemayer JP, Kay SR, Grosz D, Hyman RB, Gail A. (1994). Assessing Positive and Negative Symptoms in Children and Adolescents. *American Journal of Psychiatry*, 151, 249-253.

Fischman LG. (1983). Dreams, hallucinogenic drug states and schizophrenia: A psychological and biological comparison. *Schizophrenia Bulletin*, 9, 73-94.

Foerster A, Lewis S, Owen M, Murray R. (1991). Pre-morbid Adjustment and Personality in Psychosis: Effects of Sex and Diagnosis. *British Journal of Psychiatry*, 158:171-176.

Fowles DC. (1980). The three arousal model: Implications of Gray's two factor learning theory for heart rate, electrodermal activity and psychopathic. *Psychophysiology*, 17, 87-104.

Frank, Prien R, Jarret RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissman MM. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder, remission, recovery, relapse and recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 48, 851-855.

Ganguli R, Brar JS. (1992). Generalizability of first-episode studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 463-469.

Gater R, de Almeida B, Sousa E, Barrientos G, Caraveo J. (1991). The Pathways to Psychiatric care: Cross-Cultural Study. *Psychological Medicine*, 21, 761-774.

Geddes J, Mercer G, Frith CD, MacMillan F, Owens D, Johnstone EC. (1994). Prediction of Outcome following a first episode of schizophrenia. A Follow-up study of Northwick Park First Episode Study Subjects. *British Journal of Psychiatry*, 165, 664-668.

Geddes J, Kendell RE. (1995). Schizophrenic subjects with no history of admission to hospital. *Psychological Medicine*, 25, 859-868.

Geddes JR. & Lawrie SM. (1995). Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 167, 786-793.

Gift T, Strauss JS, Harder DW, Kokes RF, Ritzler BA. (1981). Established Chronicity of Psychotic Symptoms in First- Admission Schizophrenic Patients. *American Journal of Psychiatry*, 138, 6, 779-784.

Gill M, Vallada H, Collier D, Sham P, Holmans P, Murray R, et al. (1996). A combined analysis of D22S278 marker alleles in affected sib-pairs: Support for a susceptibility locus for schizophrenia at chromosome 22q12. Schizophrenia collaborative linkage group (chromosome 22). *American Journal of Medical Genetics*, 67, 40-45.

Ginsburg BE, Werick TM, Escobar Ji, Kugelmass S, Treanor JJ, Wendtland L. (1996) Molecular genetics of psychopathologies: a search for simple answers to complex problems. *Behavioral Genetics*, 26, 25-33.

Goldstein JM. (1988). Gender differences in the course of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 145, 684-689.

Goldstein JM, Tsuang MT, Faraone SV. (1989). Gender and schizophrenia: implications for understanding the heterogeneity of the illness. *Psychiatry Research*, 28, 243-253.

Gottesman II, McGuffin P, Farmer AE. (1987). Clinical genetics as clues to the real genetics of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 23-47.

Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, Flaum M, Hubbard WC, Ziebell S. (1997). The Iowa Longitudinal Study of Recent Onset Psychosis: One -year follow-up of first episode patients. *Schizophrenia Research* 23, 1-13.

Guy W. ECDEU (1976) Assessment manual for psychopharmacology. Rev ed. Bethesda, MD: US Department of Health, Education and Welfare, 534-537.

Haas GL, Sweeney TA. (1992). Premorbid and onset features of First Episode Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 373-386.

Häfner H. New perspectives in the epidemiology of schizophrenia. (1991). In: Häfner H, Gattaz WF, ed. *Search for the causes of schizophrenia*. 2 : 408-431 Berlin: SpringerVerlag.

Häfner H, Riecher-Rössler A, An Der Heiden W, Maurer K, Fätkenheuer B, Löffler W. (1993). Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychological Medicine*, 23, 925-940.

Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A. (1993) The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 162, 80-86.

Häfner H, Hambrecht M, Löffler W, Munk-Jorgensen P, Riecher-Rössler A. (1998). In schizophrenia a disorder of ll ages? A comparison of first episodes and early course across the life-cycle. *Psychological Medicine*, 28, 355-365.

Hambrecht M., Häfner H. (1996). Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 40, 1155-1163.

Hamilton M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6, 278.

Hansson L, Christiansen L, Sandlund M, Göstas G, Zandén T, Lindhardt A, Saarento O, Öiesvold T. (1997). The Nordic Comparative Study on Sectorized Psychiatry: Part V. Contact rates, contact patterns and care level at index contact. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 32, 12-18.

Hegarty JD, Baldessarini MD, Tohen M, Wateraux C, Oepen G. (1994). One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1409-1415

Heinrichs DW, Buchanan RW. (1988). Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 145, 11-18.

Helgason L.(1990). Twenty years follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: What could have been prevented? *Acta Psychiatrica Escandinavica*, 81, 231-235.

Herz M. (1985). Prodromal symptoms and prevention of relapse in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 46, 22-25.

Ho BC, Nopoulos P, Flaum M, Arndt S, Andreasen NC. (1998). Two-year outcome in First-Episode Schizophrenia: Predictive Value of Symptoms for Quality of Life. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1196, 1201.

Ho BC, Andreasen NC, Flaum M, Nopoulos P, Miller D. (2000). Untreated initial psychosis: it's relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia. *Merican Journal of Psychiatry*, 157, 808-815.

Hoff AL, Riordan, H, O'Donnell DW., et al. (1992). Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *American Journal of Psychiatry*, 149, 898-903.

Hoffman RE. & McGlashan TH. (1993). Parallel distributed processing and the emergence of schizophrenic symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 119-140.

Hogarty GE, Goldberg SC, Schooler NR, Ulrich RF. (1974). Drugs and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. II: Two-year relapse rate. *Archives of General Psychiatry*, 31, 603-608.

House A, Bostock J. & Cooper J.E. (1987). Depressive syndromes in the first year following onset of first schizophrenic illness. *British Journal of Psychiatry*, 151, 773-779.

Hurley PL, Conwell M. (1967). Public mental hospital release rates in five states: 1954 and 1960. *Public Health Reports*, 82, 49-60.

Husted JA, Beiser M, Iacono WG. (1995). Negative symptoms in the course of first episode affective psychosis. *Psychiatric Research*, 56, 145-154.

Huttenlocher PR. (1979). Synaptic density in human frontal cortex. Developmental changes and effects of aging. *Brain Research*, 163, 195.

Hwu HG, Hong CJ, Lee YL, Lee PC, Lee SF. (1998). Dopamine D4 receptor gene polymorphisms and neuroleptic response in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 44, 483.

Israel RH, Johnson NA. (1956). Discharges and readmission rates: 4,254 consecutive first admissions of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 112, 903-909.

Jablensky A.(1986). Epidemiology of schizophrenia: a European perspective, *Schizophrenia Bulletin* 12, 52-69.

Jablensky A, Cole S (1997). Is the earlier age at onset of schizophrenia in males a confounded finding? Results from a cross-cultural investigation. *British Journal of Psychiatry*, 170, 234-240.

Johnsson E, Brenle S, Gejjer T, Terenius L, Tylec A, Persson ML, Sedvall G. (1996). A search for association between schizophrenia and dopamine related alleles. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, 246, 297-304.

Johnstone EC. (1979). The Outcome of severe acute schizophrenic illness after one year. *British Journal of Psychiatry*, 134,28-33.

Johnstone EC. (1992). Relapse in schizophrenia: what are the major issues. In: hawton K (Ed.). *Practical problems in clinical psychiatry*. Oxford University Press. Oxford.

Johnstone EC, Crow TJ, Johnson AL, MacMillan JF. (1986). The NorthWick Park Study of First Episodes of Schizophrenia I. Presentation of the illness and Problems Relating to Admission. *British Journal of Psychiatry*, 148, 115-120.

Johnstone EC, MacMillan JF, Frith CD, Benn DK, Crow TJ. (1990). Further investigation of the predictors of outcome following first schizophrenic episodes. *British Journal of Psychiatry*, 157, 182-189.

Jones PB, Bebbington P, Foerster A. (1993). Premorbid social underachievement in schizophrenia: results from the Camberwell collaborative psychosis study. *British Journal of Psychiatry*, 162, 65-71.

Jonsson E, Brene S, Geijer T, Terenius L. (1996). A search for association between schizophrenia and dopamine-related alleles. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 246, 6, 297.

Kammerling RM, O'Connor S. (1993). Unemployment rate as a predictor of rate of psychiatric admission. *British Medicine Journal*, 307, 1536-1539.

Kane JM. (1989). The current status of neuroleptics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 50, 322-328.

Kasper S. (1999). First-Episode Schizophrenia: The importance of Early Intervention and Subjective Tolerability. *Journal Clinical of Psychiatry*, 60, suppl 23, 5-9.

Kawasaki Y, Maeda Y, Sakai N, et al. (1994). Evaluation and Interpretation of Symptom Structures in Patients with Schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 89, 399-404.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 2, 261-276.

Kay SR, Fiszbein A, Vital-Herne M, Silva L. (1990). Positive and Negative Syndrome Scale-Spanish Adaptation. *Journal of Nervous Mental Diseases*, 178, 510-517.

Kelley ME, Gilbertson MW, Mputon A, Kammen DPN. (1992) Deterioration in premorbid functioning in schizophrenia: A developmental model of negative symptoms in drug-free patients. *American Journal of Psychiatry*, 149, 11, 1543-1548.

Kendell RE, Malcom DE & Adams W. (1993). The problem of detecting changes in the incidence of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 162, 212-218.

Kendler KS, Hays P. (1982). Schizophrenia with premorbidity inferiority feeling. *Archives of General Psychiatry*, 39, 643-647.

Kendler K.S. (1985). Diagnostic approaches to schizotypal personality disorders: A historical perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 538-553.

Kennedy J, Giuffra L, Moises H, Cavalli-Sforza L, Parkstis H, Kidd J. (1988). Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a northern Swedish pedigree. *Nature*, 336, 167-70.

Keshavan MS, Schooler NR. (1992). First-Episode Studies in Schizophrenia : Criteria and Characterization. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 491-513.

Keshavan MS, Anderson S & Pettegrew JW. (1994). Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? *Journal of Psychiatric Research*, 28, 239.

Keshavan MS, Reynolds CE, et. al. (1995). Slow wave sleep deficits in schizophrenia: Pathophysiological significance. *Psychiatric Research*, 572, 91-100.

Keshavan MS, Montrose DM, Pierri JN, Dick EL, Rosenberg D, Talagala L, Sweeney JA. (1997). Magnetic resonance imaging and spectroscopy in offspring at risk for schizophrenia: Preliminary studies. *Progress Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 21, 1285-1295.

Keshavan MS, Schooler NR, Sweeney JA, Haas GL, Pettegrew JW. (1998). Research and treatment strategies in first-episode psychoses. *British Journal of Psychiatry*, 172, Suppl. 33, 60-65.

Kirch DG, Keith SJ, Matthews SM. (1992). Research on First-Episode Psychosis: Report on a National Institute of Mental Health Workshop. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 179-184.

Kissling W. (1994). Directrices para la prevención de recidivas de la esquizofrenia con neurolépticos. Springer-Verlag Iberica (Ed.). Barcelona.

Knorrning L, Linstrom E. (1992). The Swedish Version of Positive and Negative Syndrome Scale ( PANSS ) for Schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86, 463-468.

Koreen AR, Siris SG, Chakos M, Alvir J, Mayerhoff D, Lieberman J. (1993). Depression in First-Episode Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 150.

Kosky R, Hardy J. (1992). Mental health: is early intervention the key ? *Medicine Journal Australian*, 256, 147-148.

Kovaznay B, Fleischer J, Tanenberg-Karant M, Jandorf L, Miller AD, Bromet E. (1997). Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 195-201.

Krystal JH, Seibyl JP, Price LH, Woods SW, Heninger GR, Aghajanian GK, et al. (1993). m-Chlorophenylpiperazine effects in neuroleptic- free schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 50, 624-635.

Lara MA, Medina-Mora ME, Salgado de Snyder VN, Acevedo M, Díaz-Pérez MJ, Villatoro J. (1996). Diferencias por género en la utilización de servicios para problemas de salud mental: tres estudios. *Salud Mental*, Supl 2.

Larsen TK, McGlashan TH, Johannessen JO, Vibe-Hansen L.(1996). First-Episode Schizophrenia: II. Premorbid Patterns by Gender. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 2, 257-269.

Larsen TK, McGlashan TH, Moe LC. (1996). First-Episode Schizophrenia: Early Course Parameters. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 241-256.

Larsen TK, Johannessen JO, Opjordsmoen S. (1998). First-episode schizophrenia with long duration of untreated psychosis: pathways to care. *British Journal of Psychiatry*, 172, suppl 33, 45-52.

Larsen TK, Moe LC, Vibe-Hansen L, Johannessen JO. (2000). Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 45, 1-9.

Lawrie SN, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodgess A, Rimmington JE, Best JJK, Owens DGC, Johnstone EC. (1999). Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet*, 353, 30-33.

Leff JO, Wing JK. (1971). Trial of maintenance therapy in schizophrenia. *British Medical Journal*, 3, 599-604.

Leff J, Berkowitz R, Shavit N, et.al. (1990). A trial of family therapy versus relatives group of schizophrenia: Two year follow-up. *British Journal of Psychiatry*, 157, 571-577.

León CA, León A. (1996). Curso Clínico y evolución de la esquizofrenia en Cali. Un estudio de seguimiento de 26 años. *Salud Mental* 19, 2, 12-35.

Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism of the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 2, 1527-1531.

Lesch KP, Mössner R (1998). Genetically driven variation in serotonin uptake: Is there a link to affective spectrum. *Neurodevelopmental and Neurodegenerative disorders?* *Biological Psychiatry*, 44, 179-192.

Levinson D, Schizophrenia Linkage Collaborative Group for chromosomes 3,6 and 8. (1996). Additional support for schizophrenia linkage to chromosomes 6 and 8. *Neuropsychiatric Genetics*, 67, 580-594.

Levinson D, Mathani M, Nancarrow D, Brown D, Kruglyak L, Kirby A et al. (1998) Genome scan of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 741-750.

Lewine RRJ. (1988). Gender and schizophrenia, in *Handbook of Schizophrenia, Volume 3: Nosology, Epidemiology and Genetics*. Edited by Tsuang M, Simpson J, Amsterdam, Elsevier.

Lewine RRJ, Gulley LR, Risch SC, Jewart J, Houpt JL. (1990). Sexual dimorphism brain morphology and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 195-203.

Lichter JB, Barr CL, Kennedy JL, Van Tol HHM, Kidd KK, Livak KJ. (1993). A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene. *Human Molecular Genetics*, 2, 767-773.

Liddle PF. (1987). The Symptoms of chronic schizophrenia a re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151, 147-151.

Lieberman JA, Alvir JMJ, Woerner M, Degreer G, Bilder RM, Ashtari M, Bogerts B, Mayerhoff DI, Geisler SH, Loebel A, Levy DL, Hinrichsen G, Szymanski S, Chakos M, Koreen A, Borenstein M, Kane JM. (1992). Prospective Study of Psychobiology in First- Episode Schizophrenia at Hillside Hospital. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 3, 351-370.

Lieberman JA, Bogerts B, Degreer G, Ashtari M, Lantos G, Alvir J. (1992). Qualitative assessment of brain morphology in acute and chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 149; 784-794.

Lieberman J, Jody D, Geisler S, et.al. (1993). Time course and biological correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 50, 369-376.

Lieberman J, Koreen AR, Chakos M, et.al. (1996). Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 5-9.

Lincoln CV, McGorry PD. (1995). Who cares? Pathways to psychiatric care in early psychosis. *Psychiatric Services*, 46, 1166-1171.

Lincoln CV, Harrigan S, McGorry PD. (1998). Understanding the topography of the early psychosis pathways. *British Journal of Psychiatry*, 172 , suppl 33, 21-25.

Link B, Dohrenwend B. (1980). Formulation of hypotheses about the ratio of untreated to treated cases in the true prevalence studies of functional psychiatric disorders in adults in the United States. In: Dohrenwend BP, Dohrenwend BS, Gould MS, Link B, Neugebauer R, Wunsch H, eds. *Mental Illness in the United States*. New York: Praeger, 133-149.

Locke BZ. (1969). Outcome of first hospitalization of patients with schizophrenia. *Public Health Reports*, 77, 801-805.

Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JMJ, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 149, 1183-1188.

López M, Rodríguez S, Apiquian R, Paéz F, Nicolini H. (1996). Estudio de traducción y validación de la Escala de Ajuste Premórbido para pacientes con esquizofrenia. *Salud Mental* 19, Supl 3, 24-29.

Macciardi F, Verga M, Kennedy JL, Petronis A, Bersani G, Pancheri P, Smeraldi E. (1994). An association study between schizophrenia and the dopamine receptor genes DRD3 and DRD4 using haplotype relative risk. *Human Heredity*, 44, 328.

MacMillan JF, Crow TJ, Johnson AL, Johnstone EC. (1986). The NorthWick Park Study of First Episodes of Schizophrenia III. Short-term Outcome in Trial Entrants and Eligible Patients. *British Journal of Psychiatry*, 148, 128-133.

MacMillan JF, Gold A, Crow TJ, Johnson AL, Johnstone EC. (1986). The NorthWick Park Study of First Episodes of Schizophrenia IV. Expressed Emotion and Relapse. *British Journal of Psychiatry*, 148, 133-143.

Mahlotra AK, Goldman D, Mazzanti C, Clifton A, Breier A, Picar D. (1998). A functional serotonin transporter (5HTT) polymorphisms is associated with psychosis in neuroleptic-free schizophrenics. *Molecular psychiatry*, 3, 328-332.

Malmberg A, Lewis G, David A, Allebeck P. (1998). Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 172, 308-313.

Manki H, Kanba S, Muramatsu T, Higuchi S, Suzuki E, Matsushita S, Ono Y, Chiba H, Shintani F, Nakamura M, Yagi G, Asai M. (1996). Dopamine D2, D3 and D4 receptor and transporter gene polymorphisms and mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 40, 7.

McCreadie RG, Dingwall JM, Wiles DH, Heykants JJP. (1980). Intermittent pimozide versus fluphenazine decanoate as maintenance therapy in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 137, 510-517.

McFall RM. (1982). A review of reformulation of the concept of social skills. *Behavioral Assessment*, 4, 1-33.

McGlashan TH, Carpenter WT Jr, Bartko JJ. (1988). Issues of Desing and methodology in Long term follow-up studies. *Schizophrenia Bulletin*, 14, 569-574.

McGlashan TH & Johannessen JO. (1996). Early detection and intervention with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 201-222.

McGlashan TH. (1999). Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: Marker or determinant of course. *Biological Psychiatry*, 46, 899-907.

McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, et.al. (1996). EPPIC: An evolving system of early detection an optimal management. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 305-326.

McWalter HS, Mercer R, Sutherland M, Watt A. (1961). Outcomes of treatment of schizophrenia in a northeast Scottish mental hospital. *American Journal of Psychiatry*, 118, 529-533.

Medina -Mora ME, Tapia R, Rascon ML., Solache G, Otero BR, Lazcano F, Mariño MC. (1989). Situación epidemiológica del abuso de drogas en México. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 6, 107, 475-484,

Medina-Mora ME, Rascon ML, Tapia R, Mariño MC, Juárez F, Villatoro J, Caraveo J, Gómez M. (1992). Trastornos emocionales en población urbana mexicana: resultados de un estudio nacional. *Anales* 2, VII. Reunión de Investigación, IMP, 48-55.

Mednick SA, McNeiel TF. (1968). Current methodology in research on the etiology of schizophrenia: serious difficulties which suggest the use of the high-risk group method. *Psychology Bulletin*, 70, 681-693.

Meltzer HY, Burnett S, Bastani B, Ramírez LF. (1990). Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hospital Community Psychiatry* 41, 8, 892-897.

Mendes de Oliveira JR, Otto PA, Vallada H, Lauriano V, Elkis H, Lafer B, Vásquez L, Gentil V, Passos-Bueno MR, Zats M. (1998). Analysis of a novel functional polymorphism within the promoter region of the serotonin gene (5-HTT) in Brazilian patients affected by bipolar disorder and schizophrenia. *American Journal Medicine Genetics*, 81, 225-227.

Miner CR, Rosenthal RM, Hellerstein DJ. (1997). Prediction of non-compliance with outpatient treatment referral in substance-abusing schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 54, 706-712.

Minshew NJ, Panchalingam K, Dombrowsky SM, et.al. (1992). Developmentally regulated changes in brain membrane metabolism. *Biological Psychiatry*, 31, 62.

Moodley P, Perkins RE. (1991). Routes to psychiatric inpatient care in an Inner London Borough. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 26, 47-51.

Moore RY, Bloom FE. (1978). Central catecholamine neuron systems: Anatomy and physiology of the dopamine systems. *Ann Rev Neurosci*, 1, 129-169.

Morrison RL, Bellack AS, Mueser KT. (1988). Facial affect recognition deficits and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 14, 67-83.

Mueser KT, Douglas MS, Bellack AS, Morrison RL. (1991). Assessment of enduring deficit and negative symptom subtypes in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 17, 4, 565-582.

Muijen M, Marks I, Connolly J, Audini B & McNamee G. (1992). Home based care and standard hospital care for patients with severe mental illness: a randomised controlled trial. *British Medicine Journal*, 304, 749-754.

Murray RM & Lewis SW. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal*, 295, 681.

Murray RM, O'Callaghan E, Castle TJ, Lewis SW. (1992). A neurodevelopment approach to classification of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 319-322.

Murray AM, Hyde TM, Knable MB, Herman MM, Bigelow LB, Carter JM, Weinberger DR, Kleinman JE. (1995). Distribution of putative D4 dopamine receptors in postmortem striatum from patients with schizophrenia. *Journal of Neurosciences*, 15, 2186-2191.

National Institute of Mental Health. (1975). Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). *Early Clin Drug Eval Unit Intercom*, 4, 3-6.

Nicolini H, Páez F, De la Fuente JR. (1995). Genética y biología molecular en esquizofrenia. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 38, 22-30.

Ódegaard, Ö. (1952) The incidence of mental diseases as measured by census investigations versus admission statistics. *Psychiatric Quarterly*, 26, 212-218.

Orbist TA. (1976). The cardiovascular behavioral interaction, as it appears today. *Psychophysiology*, 13, 95-107.

Organización Mundial de la Salud. (1993). *Trastornos Mentales y del Comportamiento. Clasificación Internacional de Enfermedades. 10ª edición (CIE-10)*. Ed. Meditor Madrid.

Ortega HA, Jasso A, Ceceña G, Hernández CA. (1991). La validez y reproductibilidad de dos escalas para evaluar los síntomas extrapiramidales inducidos por neurolépticos. *Salud Mental*, 14, 3, 1-5.

Ortega HA, Gracia S, Imaz B, Pacheco J, Brunner E, Apiquian R, de la Torre MP. (1994). Validez y Reproducibilidad de una escala para evaluar la depresión en pacientes esquizofrénicos. *Salud Mental*, 17, 7-14.

Ortega HA, Gonzalez H, Apiquian R, Brunner E, Bazán A. (1995). Evaluación de la estructura factorial de la escala de síndromes positivo y negativo para esquizofrenia. Datos sin Publicar

Ortiz Flores MP. (1996). La depresión mayor en el anciano con enfermedad pulmonar crónica. Estudio de prevalencia, temperamento y carácter. Tesis para obtener el diploma en especialista en psiquiatría. Departamento de Salud Mental, Facultad de Medicina, UNAM.

Overall JE, Gorham DR. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*, 10, 799-812.

Pearlson GD, Kreger L, Rabins PV, Chase GA, Cohen B, Wirth JB, Schlaepfer TB, Tune LE. (1989). A chart review study of late-onset and early onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 146, 1568-1574.

Petronis A, Macciardi F, Athanassiades A, Paterson AD, Verga M, Meltzer HY, Cola P, Buchanan JA, Van Tol HH, Kennedy JL. (1995). Association study between the dopamine D4 receptor gene and schizophrenia. *American Journal of Medicine and Genetics*, 60, 452.

Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, et. al. (1991). Alterations in brain high-energy phosphate and phospholipid metabolism in first-episode, drug-naïve schizophrenia. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in-vivo <sup>31</sup>P NMR spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*, 48, 563.

Pieri J, Gupta BK, Bagwell WW, et. al. (1995). MRI abnormalities in first-episode schizophrenia: association with neurological impairment. *Schizophrenia Research*, 15, 87.

Rabiner CJ, Wegner JT, Kane JM. (1986). Outcome Study of First-Episode Psychosis, I: Relapse Rates after 1 year. *American Journal of Psychiatry*, 143, 9, 1155-1158.

Ram R, Bromet EJ, Eaton WW, Pato C, Schwartz JE. (1992). The Natural Course of Schizophrenia: A review of First-Admission Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 185-207.

Rao PA, Pickar D, Gejman PV, Ramn A, Gershon ES, Gelertner J. (1994). Allelic variation in the D4 dopamine receptor (DRD4) gene does not predict response to clozapine. *Archives of General Psychiatry*, 51, 912.

Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. (1990). Comorbidity of mental disorder with alcohol and other drug abuse. Results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *JAMA*, 264, 2511-2518.

Robertson DNW, Van Amelsvoort TAMG, Critchley H, Xentidis K, Daly E, Shapiro MB, Murphy DGM. (1997). X chromosome effects on human brain: A study of brain structure and function in adult Turner's syndrome. *American Journal of Medicine Genetics*, 74, 605

Robins LN, Wing JK, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, Farmer A, Jablenski A, Pickens R, Regier DA, Sartorius N, Towle LH. (1988). The Composite International diagnostic interview: an epidemiological instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Archives of General Psychiatry*, 45, 1069-1077

Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Bilder R, Goldman R, Lieberman J. (1999). Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156, 544-549.

Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman J. (1999). Predictors of Relapse Following Response From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 241-247.

Rosenthal RN. (1998). Is schizophrenia addiction prone? *Current Opinion in Psychiatry*, 11, 45-48.

Rinetti G, Camarena B, Cruz C, Apiquián R, Fresán A, Páez F, Nicolini H. Dopamine DRD4 gene polymorphism in first psychotic episode (2001). *Archives of Medical Research*, en prensa.

Salgado de Snyder VN, Díaz-Pérez MJ, Maldonado M. (1995) Los nervios de las mujeres mexicanas de origen rural como motivo para buscar ayuda. *Salud Mental*, 18, 1, 50-55.

Sánchez de Carmona M, Paéz F, López J, Nicolini H. (1996). Traducción y confiabilidad del inventario de temperamento y carácter (ITC). *Salud Mental*, 19, Supl 3, 5-9.

Sands JR, Harrow M. (1995). Vulnerability to psychosis in unipolar major depression: Is premorbid functioning involved? *American Journal of Psychiatry*, 152, 7, 1009-1015.

Sanyal S, Van Tol HH. (1997). Review the role of dopamine D4 receptors in schizophrenia and antipsychotic action. *Journal of Psychiatric Research*, 31, 219.

Sartorius N, Jablensky A, Korten A. (1986). Early manifestations, incidence of schizophrenia in different cultures. *Psychological Medicine*, 16, 909-928.

Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS). (1978) *Archives of General Psychiatry*, 35, 837.

Schwartz CE. (1993). X-linked mental retardation: in pursuit of a gene map. *American Journal of Human Genetics*, 52, 1025-1031.

Schooler NR, Keith SJ, Severe JB, Matthews SM, Bellack AS, Glick ID, Hargreaves WA, Kane JM, Ninan PT, Frances A, Jacobs M, Lieberman JA, Mance R, Simpson GM, Woerner MG. (1997). Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment. *Archives General Psychiatry*, 54, 453-463.

Scottish Schizophrenia Research Group. (1987). The Scottish First Episode Schizophrenia Study. I. Patient Identification and Categorization. *British Journal of Psychiatry*, 150, 331-333.

Scottish Schizophrenia Research Group. (1987). The Scottish First Episode Schizophrenia Study. II. Treatment: Pimozide versus Flupenthixol. *British Journal of Psychiatry*, 150, 334-338.

Scottish Schizophrenia Research Group. (1987). The Scottish First Episode Schizophrenia Study. III. Cognitive Performance. *British Journal of Psychiatry*, 150, 338-340.

Scottish Schizophrenia Research Group. (1987). The Scottish First Episode Schizophrenia Study. IV. Psychiatric and social Impact on Relatives. *British Journal of Psychiatry*, 150, 340-344.

Scottish Schizophrenia Research Group. (1988). The Scottish First Episode Schizophrenia Study. V. One-year Follow-up. *British Journal of Psychiatry*, 152, 470-476.

Scottish Schizophrenia Research Group. (1989). The Scottish First Episode Schizophrenia Study. VII. Two-year Follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 80, 597-602.

Scottish Schizophrenia Research Group. (1992). The Scottish First Episode Schizophrenia Study. VIII. Five-year Follow-up: Clinical and Psychosocial Findings. *British Journal of Psychiatry*, 161, 496-500.

Scottish Schizophrenia Research Group. (1998). Regional cerebral blood flow in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic drug treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 97, 440-449.

- Scully PJ, Coakley G, Kinsella A, Waddington JL.(1997). Psychopathology, executive (frontal) and general cognitive impairment in relation to duration of initially untreated versus subsequently treated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27, 1303-1310.
- Seeman M. (1982). Gender differences in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 27, 108-111.
- Seeman M. (1985). Sex and schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 30, 313-315.
- Seeman MV. (1986). Current outcome in schizophrenia: women vs men. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 73, 609-617.
- Seeman P (1987). Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse*, 1, 133.
- Seeman MV, Lang M. (1990). The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophrenia Bulletin* , 16, 185-194.
- Seeman P, Guan HC, Van Tol HH. (1993). Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. *Nature*, 365, 441.
- Selemon LD, Ragkowska G & Goldman-Rakik PS. (1995). Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. *Archives of General Psychiatry*, 52, 805-818.
- Serban G. (1991) Relationship of mental status, functioning and stress readmission of schizophrenics. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 14, 291-301.

Serretti A, Macciardi F, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E. (1998). Self-esteem in remitted patients with mood disorders is not associated with the dopamine receptor D4 and the serotonin transporter genes. *Psychiatry Research*, 80, 137.

Shaikh S, Gill M, Owen M, Asherson P, McGuffin P, Nanko S, Murray RM, Collier DA. (1994). Failure to find linkage between a functional polymorphism in the dopamine D4 receptor gene and schizophrenia. *American Journal of Medicine and Genetics*, 54, 8.

Sham PC, Jones P, Russell A, et. al. (1994). Age at onset, sex, and familial psychiatric history in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 165, 466-473.

Shaner A, Eckman TA, Roberts LJ, Wilkins JN, Tucker D, Tsuang JW, et. al. (1995). Disability income, cocaine use and repeated hospitalization among schizophrenic cocaine abusers: A government-sponsored revolving door? *New England Journal of Medicine*, 333, 777-783.

Shepherd M, Watt D, Fallon I, Smeeton N. (1989). The Natural History of Schizophrenia: A Five-Year Follow-up Study of Outcome and Prediction in a Representative Sample of Schizophrenics. *Psychological Medicine*, Suppl 15, 1-46.

Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H, Potter M, Dudleston K, Barraclough B. (1988) Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature*, 336, 16-47.

Shtasel DL, Gur RE, Gallacher F, Heimberg C, Cannon T, Gur RC. (1992). Phenomenology and functioning in First Episode Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 449-462.

- Smith JM, Kurcharski LT, Oswald WT, Waterman LJ. (1979). A systematic investigation of tardive dyskinesia in inpatients. *American Journal of Psychiatry*, 136, 918-922.
- Smith JM, Burke MP, Moon CO. (1981). Long-Term changes in AIMS ratings and their relation to medication history. *Psychopharmacology Bulletin*, 17, 120-121.
- Snyder S. (1976). The dopamine hypothesis in schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *American Journal of Psychiatry* 133, 197-202.
- Spitzer RL, Endicott JE, Robins E. (1978). Research Diagnostic Criteria (RDC) for a Select Group of Functional Disorders (ed. 3). New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research.
- Spitzer RL. (1983). Psychiatric diagnosis: Are clinicians still necessary? *Comprehensive Psychiatry*, 24, 399-411.
- Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M. (1988). Structured Clinical Interview for DSM-III-R-Patient version (SCID-P,4/1/88). New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research.
- Squires-Wheeler E, Skodol AE, Bassett A, Erlenmeyer-Kimling L. (1989). DSM-III-R schizotypal personality traits in offspring of schizophrenic disorder, affective disorder and normal control parents. *Journal of Psychiatric Research*, 23, 229-239.
- Stahl SM. (1994). New therapeutic advances in schizophrenia. In: Ancill R, ed. *Schizophrenia: exploring the spectrum of psychosis*. Chichester: John Willey, 137-152.

Steen VM, Lovlie R, MacEwan T, McCreadie RG. (1997). Dopamine D3 receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Molecular Psychiatry*, 2, 139-45.

Stellar JR, Stellar E. (1985). *The Neurobiology of Motivation and Reward*. New aYork, Springer-Verlag NY.

Stober G, Jatzke S, Heils A, Jungkunz G, Fuchs E, Knapp M, Riederer P, Lesch KP. (1998). Susceptibility for schizophrenia is not influenced by a functional insertion/deletion variant in the promoter of the serotonin transporter gene. *European Archives Psychiatry Clinical Neurosciences*, 248, 82-86.

Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, Gianni LF, Mayer PV, Kolbrener ML, Goodwin DC. (1993). Comorbidity in Psychosis at First Hospitalization. *American Journal of Psychiatry*, 150, 5, 752-757.

Strakowski SM. (1994). Diagnostic validity of schizophreniform disorder. *American Journal of Psychiatry*, 151, 815-824.

Strakowski SM, Keck PE, McElroy SL, Lonzak HS, West SA. (1995). Chronology of comorbid and principal syndroms in First-Episode Psychosis. *Comprehensive Psychiatry*, 36, 2, 106-112.

Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE, West SA. (1995). The effects of antecedent substance abuse on the development of first-episode psychotic mania. *Journal of Psychiatric Research*, 30, 59-68.

Strauss JS, Carpenter WT. (1977). The prediction of outcome in schizophrenia III. Five year outcome and its predictors. *Archives of General Psychiatry*, 34, 159-163.

Subotnik KL, Nuechterlein KH, Asarnow RF, et al. (1997). Depressive symptoms in the early course of schizophrenia: relationship to familial psychiatric illness. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1551-1556.

Svrakic DM, Whitehead C, Przybeck TR, Cloninger CR. (1993). Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50, 991-999.

Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, Chakos M, Koren A, Jody D, Kane J, Woerner M, Cooper T. (1995). Gender Differences in Onset of Illness, Treatment Response, Course and Biologic Indexes in First-Episode Schizophrenic Patients. *American Journal of Psychiatry*, 152, 5, 698-703.

Takei N, Persaud R., Woodruff P., Brockington I., Murray RM. (1998). First episode of psychosis in Afro-Caribbean and White people. *British Journal of Psychiatry*, 172, 147-153.

Thara R, Eaton WW. (1996). Outcome of schizophrenia: The Madras longitudinal study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 30, 516-522.

Thiebot MH, Hamon M, Soubrie P. (1984). Serotonergic neurons and anxiety related behaviour in rats, en Trimble M, Zarifian E, eds: *Psychopharmacology of the Limbic System*. New York, Oxford University Press, 164-174

Torgalsboen AK. (1999). Full recovery from schizophrenia: the prognostic role of premorbid adjustment, symptoms at first admission, precipitating events and gender. *Psychiatric Research*, 80, 143-152.

Tohen M, Stoll AL, Strakowski SM, Glanni L, Mayer FP, Goodwin DC, Kolbrener ML, Madigan AM. (1992). The Mc Lean First-Episode Psychosis Project: Six Month Recovery and Recurrence Outcome. *Schizophrenia Bulletin*. 18,2, 273-281.

- Tsai SJ, Hong CJ, Yu YWY, Lin CH, Song HL, Lai HC, Yang KH. (2000). Association study of a functional serotonin transporter gene polymorphism with schizophrenia, psychopathology and clozapine response. *Schizophrenia Research*, 44, 177-181.
- Tsuang MT, Simpson JC, Kronfol Z. (1982). Subtypes of drug abuse with psychosis: Demographic characteristics, clinical features and family history. *Archives of General Psychiatry*, 39, 141-147.
- Tsuang MT, Gilbertson MW, Faraone SV. (1991). The genetics of schizophrenia: Current knowledge and future directions. *Schizophrenia Research*, 4, 157-171.
- Tsuang MT. (2000). Schizophrenia: Genes and environment. *Biological Psychiatry*, 47, 210-220.
- Ulloa RE. (1996). Factores de riesgo para depresión en esquizofrenia y su diagnóstico por medio de la Escala de Calgary. Tesis para obtener el diploma en especialista en psiquiatría. Departamento de Salud Mental, Facultad de Medicina, UNAM.
- Valencia M, Rojas E, González C, Ramos L, Villatoro J. (1989). Evaluación del Funcionamiento Social de Pacientes de un Centro de Salud. *Salud Publica México*, 31, 674-687.
- Van Ammers EC, Sellman JD, Mulder RT. (1997). Temperament and substance abuse in schizophrenia: Is there a relationship? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 283-288.

Van Tol HH, Buzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O. (1991). Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature*, 350, 610.

Van Tol HHM, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Buzow JR, Civelli O, Kennedy J, Seeman P, Niznik HB, Jovanovic V. (1992). Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 358, 149-152.

Vázquez-Barquero JL, Gaité L, Artal J, Díez Manrique JF, Herrera Castanedo S, Williams Y. (1992). Report on the Spanish Translation of the SCAN, Schedules and Glossary. Informe a la Organización Mundial de la Salud. Unidad de Investigación en Psiquiatría Social de Cantabria, Santander.

Vázquez-Barquero JL, Herrera-Castanedo S, Gaité L. (1993). La entrevista estructurada en psiquiatría. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 13, 19-38.

Vázquez-Barquero JL, Cuesta MJ, de la Varga M, Herrera Castanedo S, Gaité L, Arenal A. (1995). The Cantabria first episode schizophrenia study: a summary of general findings. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 91, 156-162.

Vázquez-Barquero JL, Cuesta MJ, Herrera-Castanedo S, Díez Manrique JF, Pardo G, Dunn G. (1996). Sociodemographic and clinical variables as predictors of the diagnostic characteristics of first episodes of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 94, 149-155.

Vázquez-Barquero JL, Cuesta MJ, Herrera-Castanedo S, Lastra I, Herran A, Dunn G. (1999). Cantabria First-Episode Schizophrenia Study: Three-year follow-up. *British Journal of Psychiatry*, 174, 141-149.

Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer G, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrie B, Singh B, Copolov D. (1999). Hippocampal volume in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56, 133-140.

Verdoux H., Geddes JR., Takei N, et.al. (1997). Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: An international collaborative meta-analysis of individual patient data. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1220-1227.

Waddington JL, Youssef JA., Kinsella A. (1995). Sequential cross-sectional and 10-year prospective study of severe negative symptoms in relation to duration of initially untreated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine*, 25, 849-857.

Wallace C. (1984). Community and interpersonal functioning in the course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 10, 2, 233-252.

Warburton DM. (1977). Stimulus selection and behavioral inhibition , en Iversen L, Snyder S, eds, *Handbook of Psychopharmacology*, New York, Plenum Publishing Corp, 8, 385-432.

Watt NF. (1978). Patterns of childhood social and development in adult schizophrenics. *Archives of General Psychiatry* 35, 160-165.

Weiden PJ, Olfson M. (1995). Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 21, 4119-4129

Weinberger DR, Delisi LE, Perman GP, Targum S, Wyatt RJ. (1982). Computed tomography in schizophreniform disorder and other acute psychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 39, 778-783.

Wienberger DR. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44, 660-667.

Weiss J, Magert HJ, Cieslak A, Forssmann WG.(1996). Association between different psychotic disorders and the DRD4 polymorphism, but no differences in the main ligand binding region of the DRD4 receptor protein compared to controls. *European Journal of Medical Research*, 1, 439.

Williams JH., Wellman NA., Rawlins JNP. (1996). Cannabis use correlates with schizotypy in healthy people. *Addiction*, 91, 869-877.

Wing JK, Babor T, Brugha AT, Bruke J, Cooper JE, Gieel R, Jablenski A, Reiger D, Sartorius N. (1990). SCAN Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 47, 589-593.

World Health Organization. (1992). Scan Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. Schedules. WHO Geneva.

Wyatt RJ. (1991). Neuroleptics and the natural course of shizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 17, 325-351.

Wyatt RJ, Green MF, Tuma AH. (1997). Long-term morbidity associated with delayed treatment of first admission schizophrenic patients: a re-analysis of the Camarillo State Hospital data. *Psychological Medicine*, 27, 261-268.

Young R C, Biggs J T, Ziegler V E, Meyer D A. (1978). A Rating Scale for Mania. Reliability, Validity and Sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133, 429-35.

Yung AR, McGorry PD. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 352-370.

Zhang-Wong J, Beiser M., Bean G, Iacono WG. (1995). Five-year course of schizophreniform disorder. *Psychiatry Research*, 59, 109-117.

Zipursky RB, Zhang-Wong J, Lambe EK, Bean G, Beiser M. (1998). MRI correlates of treatment response in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 30, 81-90.

## ANEXO 1

# GUIA DEL FORMATO DE DATOS CLINICO DEMOGRAFICOS

El formato de datos clínico-demográficos se compone de ocho secciones que su vez se forman de reactivos donde es registrada y concentrada la información de cada paciente valorado. Se recomienda efectuar un interrogatorio dirigido al paciente y familiar (es) que tenga un contacto esterecho y un mayor conocimiento de la evolución de la enfermedad del paciente.

## I. DATOS GENERALES

La sección de "Datos Generales" contiene la ficha de identificación del paciente, aquí es importante señalar que para valorar el nivel socioeconómico se tomarán en cuenta los parámetros que se utilizan en el Instituto Mexicano de Psiquiatría. En esta sección además encontramos el reactivo correspondiente al de "Familiar de Referencia" en donde se tienen que registrar los datos completos de por lo menos uno de los familiares, la finalidad de este reactivo es permitir una búsqueda del paciente en caso de perderlo durante el seguimiento. Por último encontramos un reactivo denominado "Fuente de Referencia" donde se asentarán los datos que se solicitan.

## II. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

La sección de "Diagnóstico y Tratamiento" se llenará hasta que se obtengan los resultados de la entrevista estructurada que se les aplicará a los pacientes y cuando se proponga el tipo de tratamiento a seguir.

## III. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

Para evaluar los antecedentes heredofamiliares se utilizará una guía de preguntas, que provienen del Método de Historia Familiar (FH-RDC). Esta guía debe ser usada para obtener información de los familiares del sujeto índice (incluyendo al cónyuge). El entrevistador debe de ser flexible para decidir cuáles preguntas deben hacerse y si es necesario continuar la entrevista de un familiar en particular. Para poder asegurarse de que no se pasó por alto a ningún familiar, las preguntas deben de realizarse para cada uno de ellos utilizando su nombre.

La indagación con respecto a los hermanos y los hijos debe hacerse siguiendo el orden de nacimiento. Deben hacerse todas las preguntas siempre que exista evidencia de psicopatología y el entrevistador debe de estar lo suficiente familiarizado con los criterios específicos de los diagnósticos para poder realizar las preguntas aclaratorias necesarias.

## ENTREVISTA

¿Cuántos años tiene nombre? ¿Cuántos años tenía cuando murió? ¿Cuál fue la causa de la muerte? ¿Ha tenido él (ella) algún problema emocional o psiquiátrico? ¿Qué fue lo que tuvo? ¿Recibió alguna vez tratamiento por este motivo? ¿Ha tomado medicamentos, recibió TEC, otro tipo de tratamiento? ¿Ha estado alguna vez hospitalizado, cuántas veces? ¿Debido a este problema, se vio alguna vez imposibilitado para trabajar (atender el hogar, ir a la escuela)? ¿Cuáles fueron los síntomas que tuvo? ¿Alguna vez intento suicidarse? (Trate de obtener una descripción completa de los episodios de la enfermedad).

## A. PSIQUIATRICOS

### DEPRESION

¿ Ha tenido él ( ella ) un período mayor de dos semanas en el cual se haya sentido deprimido, triste, sin que le importara nada, se haya sentido culpable o que presentara algún otro tipo de estado de ánimo, como una excesiva ansiedad, irritabilidad o preocupación ?

¿ Ha tenido algún problema con su apetito, dormido mucho o muy poco, haya tenido pérdida de energía? ¿ Ha perdido o ganado peso? ¿ Qué se haya mostrado más lento o que hablará más lento que lo habitual?

Si las respuestas son afirmativas: Determine la naturaleza del estado de ánimo y los síntomas asociados, si ha recibido tratamiento, grado de incapacidad, el curso de la enfermedad y la existencia de otros síntomas al mismo tiempo que los anteriores que sugieran un trastorno esquizoafectivo.

### MANIA

¿ Ha tenido él ( ella ) algún período en el cual se haya sentido eufórico, elevado, en la cima del mundo o haya estado muy irritable e impaciente? ¿ Ha estado más activo, sociable o con más energía de la habitual? ¿ Ha estado más hablador o saltando de una idea a otra? ¿ Ha tenido mayor necesidad de sueño? ¿ Ha sentido tener habilidades o poderes especiales o que pudiera realizar grandes cosas? ¿ Se ha involucrado en muchas actividades o se ha tomado más activo en lo laboral, social o sexual? ¿ Ha mostrado pobreza de juicio de tal manera que se haya aventurado en malos negocios?

Si las respuestas son afirmativas: Determine la naturaleza del estado de ánimo y los síntomas asociados, si ha recibido tratamiento, grado de incapacidad, el curso de la enfermedad y la existencia de otros síntomas presentes al mismo tiempo que sugieran un trastorno esquizoafectivo.

### ESQUIZOFRENIA O TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO

¿ Ha tenido él ( ella ) ideas o creencias poco habituales ( aclare hasta determinar si son delirios) ¿ Se ha sentido controlado por fuerzas externas? ¿ Ha escuchado voces o tenido visiones? ¿ Se ha comportado o vestido de manera extraña? ¿ Ha hablado de tal manera que no se pueda entender lo que está diciendo?

Es importante establecer la naturaleza de los delirios o las alucinaciones. El curso de la enfermedad debe ser determinado especialmente en base al grado de aislamiento social, el deterioro en su funcionamiento, la carencia de afecto normal o la falla para regresar al nivel de funcionamiento previo. Debe ser aclarada la naturaleza del inicio del período de la enfermedad, ya sea insidioso o súbito.

### ALCOHOLISMO

¿ Ha tenido él ( ella ) problemas con la bebida, desde cuándo y que tan frecuente ? ¿ Ha tenido algún problema legal, tal como ser arrestado? ¿ Ha tenido algún problema con su salud, como delirium tremens, lagunas, cirrosis, gastritis? ¿ El beber le ha causado algún problema con su matrimonio, familia o trabajo? ¿ Ha perdido trabajos? ¿ Ha recibido alguna vez tratamiento para el alcoholismo, como el antabuse, la hospitalización o ha acudido a AA o a algún otro grupo para alcohólicos? ¿ Ha tenido peleas o ha perdido amigos a causa del alcohol?

### TRASTORNO POR ABUSO DE DROGAS

¿ Ha usado él ( ella ) drogas tales como marihuana, LSD, heroína, anfetaminas, pastillas para dormir o alguna cosa de este tipo? ¿ Ha tenido problemas por consumirlas? ¿ Qué hay acerca de problemas legales, como por ejemplo que haya robado para conseguir dinero para comprar la droga o arrestos por venderla? ¿ Ha tenido algún problema con su salud tal como hepatitis infecciosa o síntomas de abstinencia ? ¿ Ha tenido problemas en su matrimonio o con su familia por usar drogas? ¿ Qué hay acerca de problemas para mantener un trabajo o para que se encargue del hogar?

## ANTISOCIAL

¿Ha sido él ( ella ) alguna vez arrestado o ha estado en la cárcel? ¿ Se pelea con frecuencia? ¿ Ha robado alguna vez? ¿ Cuándo él (ella) era joven alguna vez escapo de la casa, lo expulsaron de la escuela o se dedicó a la vagancia? ¿ Era muy mentiroso? ¿ Dejaba de trabajar muy frecuentemente? ¿ Qué haya cambiado frecuentemente de trabajo debido a que lo corrían o renunciaba? ¿ Se ha divorciado más de dos ocasiones , ha abandonado a su familia o ha golpeado frecuentemente a su esposa?

Si se han contestado afirmativamente más de tres criterios: Hay que indagar si el comienzo del trastorno se establece antes de los 15 años de edad y si ha persistido varios años después iniciado y que no haya estado limitado a un período de otra enfermedad ( como manía).

## T.ANSIEDAD

### CRISIS DE ANGUSTIA

¿ Ha presentado él ( ella ) períodos súbitos de temor (angustia) sin causa aparente? ¿ Esto se ha acompañado de disnea, palpitaciones, dolor en el corazón u otro síntoma ?

Si la respuesta es afirmativa: Determine la frecuencia con lo que esto ha ocurrido y la presencia de otros síntomas cuando se presenta esta alteración.

### AGORAFOBIA

¿ Tiene o ha tenido él ( ella ) miedo de estar solo o en lugares públicos? ¿ Influyó esto en su desempeño laboral o social?

### OBSESIVO-COMPULSIVO

¿ Ha tenido períodos él ( ella ) en que tenga pensamientos que no pueda quitarse de la cabeza? ¿ Hace algunas cosas de manera repetitiva?

Si la respuesta es afirmativa: Determine si esto es fuente de molestia para el individuo y si interviene con su funcionamiento laboral o social.

### ANSIEDAD GENERALIZADA

¿ Es o ha sido él ( ella ) excesivamente nervioso, temeroso, se preocupa de cualquier cosa?

### FOBIAS

¿Hay alguna situación u objeto a los cuáles él (ella) les tenga o les haya tenido temor excesivo? Especificar.

### \*En menores de edad:

### ANSIEDAD POR SEPARACION

¿Cuándo él (ella) era niño se angustiaba excesivamente cuando se quedaba solo, cuando empezó a ir a la escuela o cuando tenía que salir de la casa?

Si la respuesta es afirmativa: especifique la duración y características de esto.

### TRASTORNO DE EVITACION

¿Cuándo él (ella) era niño, sentía temor intenso al contacto con extraños? ¿ Buscaba el afecto y la aceptación de figuras familiares?

Si la respuesta es afirmativa: Determine la edad de aparición y la duración de este problema .

### **TRASTORNO DE SOBREENSIEDAD**

¿Cuándo él (ella) era niño se preocupaba excesivamente por el futuro, por su conducta, por sus logros? ¿ Era muy susceptible? ¿ Incapaz de relajarse?

Si la respuesta es afirmativa: Determine la duración de estos síntomas.

## **OTROS SINTOMAS**

Si los síntomas no han quedado claros, hay que preguntar si él (ella) ha tenido algunos síntomas psiquiátricos que no reúnen los criterios para un diagnóstico específico. ¿ era él (ella) una "persona perversa"? ¿ Era muy desconfiado con las personas? ¿ estaba él solo la mayor parte del tiempo? ¿ Se comportaba raro o hacía cosas extrañas? ¿ Perdía trabajos frecuentemente debido a problemas emocionales? ¿ Era impulsivo? ¿ Tenía problemas con la gente debido a su comportamiento o actitudes?

### **NO PSIQUIATRICOS**

¿ Ha tenido él ( ella ) alguna enfermedad física que requirió en alguna ocasión ser atendida o que por su presencia tuviera alguna complicación? ¿ A qué edad se presentó? ¿Cuál fue el diagnóstico?

## **IV. ANTECEDENTES OBSTETRICOS**

### **ENTREVISTA**

¿ Qué número de hijo es usted en su familia, es el primero o nació después? ¿ Alguna vez le comentó su madre como nació, si fue por parto o cesárea? ¿ Cuando su madre estaba esperandolo acudió a control prenatal o con algún médico, con qué frecuencia? ¿ Cuando su madre estaba embarazada de usted tuvo alguna enfermedad como diabetes, infecciones, hipertensión o alguna otra; problemas como amenaza de aborto; que tuviera problemas en su forma de beber o que consumiera alguna droga? ( Explorar complicaciones prenatales)

¿ Cuando nació conoce si fue al término de los 9 meses de embarazo o nació antes? ¿ Al nacer tuvo algún problema, como por ejemplo la falta de oxígeno ? ¿ En los días posteriores a su nacimiento se presentó alguna complicación que requiriera de atención ? ( Explorar complicaciones Perinatales y Posnatales)

## **V. ANTECEDENTES DE ENFERMEDADES PREVIAS**

### **NO PSIQUIATRICOS**

¿ Ha usted alguna enfermedad física que requirió en alguna ocasión ser atendida o que por su presencia tuviera alguna complicación? ¿ A qué edad se presentó? ¿Cuál fue el diagnóstico?

### **PSIQUIATRICOS**

Para llenar este reactivo se utilizará la información que se obtenga de la entrevista estructurada que se le aplicará al paciente.

## VI. ANTECEDENTES DE ABUSO DE SUSTANCIAS

Para hacer el registro de esta sección se utilizará la información que se obtenga al aplicar la entrevista estructurada.

## VII. CONTACTOS PREVIOS CON SERVICIOS DE SALUD MENTAL

En esta sección se llevará a cabo una entrevista semiestructurada que tiene su origen en la Cédula de Entrevista diseñada por la OMS para establecer los caminos que se siguen para la atención.

### ENTREVISTA

¿Cuándo fue la primera vez que presentó molestias; como las voces, ideas o conductas extrañas? ¿Quién le sugirió que acudiera a un centro de atención psiquiátrica (episodio actual por el cual busca atención)?

¿A quién acudió por primera vez buscando atención? ¿Hace cuanto tiempo? ¿Quién le sugirió que buscará ayuda? ¿Cuál era su problema principal (síntomas psicológicos o síntomas somáticos)? ¿Cuánto tiempo hace que inicio su problema principal? ¿Cuál fue el principal tratamiento? ¿Cuánto tiempo tardó en llegar la primera vez al lugar donde lo atendieron?

¿A quien consultó la segunda vez? ¿Cuánto hace? ¿Quién lo envió con la segunda persona que lo atendió? ¿Cuál era su problema principal? ¿Cuál fue el principal tratamiento que se le administró? ¿Cuánto tiempo tardó en llegar?

\*Estas preguntas se repiten en caso de existir más contactos.

## VIII. CARACTERISTICAS DEL CUADRO ACTUAL

### ENTREVISTA

¿Cuántos años tenía cuando comenzó con el problema actual? ¿Cuándo comenzó a presentar la sensación de ser espiado, perseguido o de que alguien o alguna fuerza le quisiera hacer daño? ¿Cuándo comenzó a sentir que la gente lo observaba y criticaba? ¿Cuándo comenzó a tener sensaciones extrañas, como por ejemplo escuchar voces o tener visiones? ¿Cuándo comenzó a tener experiencias extrañas, como ser controlado?

¿Cuándo comenzó a encerrarse en si mismo, a aislarse? ¿Cuándo comenzó a dejar de comunicarse y convivir con su familia y amigos?

¿Cuándo comenzó a dejar de trabajar o a notar que su rendimiento en el trabajo y sus relaciones con los demás eran muy pobres?

¿Cuándo comenzó a notar cambios en su estado de ánimo, ya sea tristeza o euforia?

\*Las preguntas anteriores servirán para establecer el inicio de los síntomas psicóticos positivos, los negativos, los afectivos y el deterioro psicosocial, por lo que es necesario que se le pregunte tanto al paciente cuando su condición sintomática lo permita y siempre corroborar con el familiar que haya tenido un contacto estrecho con el paciente y que conozca como se ha presentado la evolución del padecimiento.

**ESTUDIO DE SEGUIMIENTO DE PRIMER EPISODIO PSICÓTICO  
FORMATO DE DATOS CLÍNICO-DEMOGRÁFICOS**

**I. DATOS GENERALES**

1.- **NOMBRE** \_\_\_\_\_

2.- **EDAD** \_\_\_\_\_ 3.- **SEXO** M ( 1 ) F ( 2 )

4.- **ESCOLARIDAD** (en años): \_\_\_\_\_

5.- **ESTADO CIVIL** con pareja ( 1 ) sin pareja ( 2 )

6.- **NIVEL SOCIOECONÓMICO:** alto ( 1 ) medio ( 2 ) bajo ( 3 )

7.- **DIRECCION** \_\_\_\_\_

8.- **TELEFONO** ( \_\_\_\_\_ ) ( \_\_\_\_\_ )

9.- **OCUPACION:** Hogar ( 1 )  
Estudiante ( 2 )  
Empleado ( 3 )  
Profesionista ( 4 )  
Ninguna ( 5 )

10.- **DIRECCION PROFESIONAL** \_\_\_\_\_

**TELEFONO** ( \_\_\_\_\_ ) ( \_\_\_\_\_ )

**11.- FAMILIAR DE REFERENCIA:**

(Nombre, Parentesco, Dirección Y Teléfono)

I.- \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

II.- \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

III.- \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**12.- DOCUMENTO FUENTE**

INP (1) Otro (2)  
Número de expediente: \_\_\_\_\_

**II DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO****13.- DX BASAL** (Requiere confirmación con la entrevista estructurada)

14. EJE I \_\_\_\_\_
15. EJE II \_\_\_\_\_
16. EJE III \_\_\_\_\_
17. EJE IV \_\_\_\_\_
18. EJE V \_\_\_\_\_

**19. TIPO DE TRATAMIENTO**

1. HOSPITALIZACION [ 1 ]      2. CONSULTA EXTERNA [ 2 ]

**20. TRATAMIENTOS PREVIOS**

**Describir (antipsicótico, dosis, tiempo de aplicación, tratamientos adjuntos:**

---



---



---



---



---

**III. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES**

(Especificar enfermedad y familiar que la padeció)

**20..PSIQUIATRICOS**

- Si [ 1 ]
- No [ 2 ]

CODIGO	TIPO DE TRASTORNO	FAMILIAR (ES)
1.1 T. Psicóticos		
1.2 T. Afectivos		
1.3 T. Ansiedad		
1.4 T. Personalidad		
1.5 Abuso de Sustancias		
1.6 Suicidio		
1.7 Otros		

**IV. ANTECEDENTES OBSTETRICOS**22. Número de Embarazo  23. Parto  24. Cesárea 25. Control de embarazo Si   
No 26. Complicación de embarazo  
0. No   
1.1. Amenaza de Aborto   
1.2. Infección Viral Materna   
1.3. Diabetes Gestacional   
1.4. Pre-Eclampsia   
1.5. Abuso de Sust 

(especificar) \_\_\_\_\_

1.6. Otros   
(especificar) \_\_\_\_\_27. Parto Término  B. Prematuro 28. Parto Eutócico 29. Parto Distócico  
A. Hipoxia Neonatal   
B. Forceps   
C. Ruptura Prematura de Membranas   
D. Otros (especificar) 

30. Complicaciones Postnatales

Si No 1.1. Infecciones  1.2. Retraso DPM  1.3. Otros 

Especificar \_\_\_\_\_

**V. ANTECEDENTES DE ENFERMEDADES PREVIAS**

(Especificar Edad, Tratamiento y Complicaciones)

**31. NO PSIQUIATRICAS**Si  No 

CODIGO	TIPO	EDAD	TX / COMPLICACIONES
1.1 Infecciones Virales			
1.2 Traumatismos Craneoencefálicos			
1.3 Enf. Endócrinas			
1.4 Enf. Renales			
1.5 Enf. Cardiovasculares			
1.6 Enf. Gastrointestinales			
1.7 Enf. Neurológicas			
1.8 Otras			

**32. PSIQUIATRICAS**Si  [1] No  [2]

CODIGO	TIPO	EDAD	TX / COMPLICACIONES
1.1 Depresión			
1.2 T. Bipolar			
1.3 T. Ansiedad			
1.4 T. Alimentación			
1.5 THDA			
1.6 Otros			

**VI. ANTEC. DE ABUSO DE SUSTANCIAS****33. PRESENCIA**Si  [1] No  [2]

CODIGO	EDAD	PATRON FREC.	TX / COMPLICACIONES
1.1 Alcohol			
1.2 Marihuana			
1.3 Cocaína			
1.4 Opiodes			
1.5 Inhalantes			
1.6 Nicotina			
1.7 Otros ( )			

**VII. CONTACTOS PREVIOS CON SERV. DE SALUD MENTAL****34. DURACIÓN DE LA PSICOSIS NO TRATADA (DPNT):**

Presencia de alucinaciones, delirios, aislamiento social, suspicacia, trastornos del pensamiento, calificados con 4 o más de acuerdo a los reactivos P1, P2, P3, P5, P6, G9 de la escala PANSS (evaluación retrospectiva y fuentes de información paciente y familiar)

[ \_\_\_\_\_ Semanas]

**35. FUENTE DE REFERENCIA AL SERVICIO ESPECIALIZADO DE PSIQUIATRÍA**

- |                            |                          |                            |                          |
|----------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| 1. Medios de comunicación  | <input type="checkbox"/> | 2. Serv. de salud 1º Nivel | <input type="checkbox"/> |
| 3. Serv. de Salud 2º Nivel | <input type="checkbox"/> | 4. Médicos Privados        | <input type="checkbox"/> |
| 5. Psicólogo               | <input type="checkbox"/> | 6. Amistades               | <input type="checkbox"/> |
| 7. Familiares              | <input type="checkbox"/> | 8. Decisión Propia         | <input type="checkbox"/> |
| 9. Otros                   | <input type="checkbox"/> | 10. Psiquiatría            | <input type="checkbox"/> |

## 36. CAMINOS DE ATENCIÓN

CODIFICACIÓN	1º DECISION	2º BUSQUEDA	3º BUSQUEDA	4º BUSQUEDA
1. ¿ A quién acudió ?				
2. ¿Cuánto Hace ? ( Semanas )				
3. ¿ Quién lo Envío o Sugirió a Buscar Ayuda ?				
4. ¿Cuál era su Problema Principal?				
5. ¿Cuál fue el Tratamiento principal ?				

## \* CODIGOS:

¿ A quién acudió?	Un curandero indígena/religioso	01	Un médico General ( 1º Nivel )	02
	Enfermera	03	Un Huesero. acupunturista	04
	Un psicólogo	05	Un trabajador social	06
	Un policía u otro representante de la ley	07	Un sacerdote	08
	Un médico de Hospital ( 2º Nivel )	09	Un servicio de psiquiatría	10

¿ Quién lo envió? *Utilizar codificación del reactivo No.35*

¿Cuál era su problema principal?

## SINTOMAS PSICOLOGICOS CONDUCTUALES

Relacionados con la depresión	01
Relacionados con la ansiedad	02
Síntomas Neuróticos	03
Síntomas Psicóticos	04
Alteraciones/ Ataques de la conciencia	05
Otros Síntomas orgánicos	06
Problemas interpersonales	07
Intentos de suicidio	08
Comportamiento violento o agresivo	09
Otro tipo de alteraciones en el comportamiento	10
Problemas relacionados con el alcohol	11
Problemas relacionados con las drogas	12

## SINTOMAS SOMATICOS

Dolor de cabeza	13
Dolor abdominal	14
Dolor de pecho y espalda	15
Debilidad / Letargo	16
Fiebre	17
Mareo	18
Pérdida de Peso	19
Trastornos del sueño	20
Gripa / tos / catarro	21
Síntomas Genitourinarios	22
Otros Síntomas Somáticos	23
Cuidado Pre y Postnatal	24

¿Cuál fue el tratamiento principal?

Ningún tratamiento	01	Tratamiento para curar enf. física	02
Apoyo terapéutico o de asesoramiento	03	Tratamiento Cognoscitivo o conductual	04
Oración o apoyo espiritual	05	Curación ritual o peregrinaje	06
Medicina indígena	07	Medicina Homocópica / yerbas	08
Acupuntura	09	Pastillas para los nervios (se desconoce)	10
Sedantes	11	Anticonvulsivos	12
Antidepresivos	13	Neurolépticos	14

## VIII. CARACTERÍSTICAS DEL CUADRO ACTUAL

37. Edad de inicio

38. Tiempo de evolución

## IX. ENCUESTA SOBRE SÍNTOMAS PRODRÓMICOS Y RESIDUALES

**PRODRÓMICO** se define como habiendo ocurrido durante el año previo al inicio de los síntomas positivos.

¿Se puede aplicar esto al sujeto? No 0 (Si no, salte toda esta sección).  
 (Es decir, ¿ha tenido el/la sujeto(a) cuando menos un síntoma positivo calificado con 2 o más?) Si 1

**RESIDUAL** se define como el período de tiempo después de o entre los síntomas positivos.

¿Se puede aplicar esto al sujeto?  
 (es decir, ¿ha tenido el/la sujeto(a) períodos de remisión en los que no haya habido síntomas positivos presentes en un grado por lo menos leve. No 0 (Si no, salte toda esta sección).  
 Si 1

Califique la presencia (1), la ausencia (0) o información no proporcionada (desc) de cada uno de estos síntomas ya sea durante el período prodrómico o residual (cualesquiera que resulten aplicables).

	Prodrómico			Residual		
<b>Aislamiento o retraimiento social, marcados</b>	desc	0	1	desc	0	1
<b>Deterioro marcado en la capacidad para desempeñar funciones importantes.</b> (es decir, el funcionamiento como asalariado, estudiante o ama de casa).	desc	0	1	desc	0	1
<b>Conducta marcadamente extraña</b> (es decir, coleccionar basura, hablar consigo mismo en público, acumular comida).	desc	0	1	desc	0	1
<b>Deterioro marcado en la higiene personal</b>	desc	0	1	desc	0	1
<b>Afecto embotado o inapropiado</b>	desc	0	1	desc	0	1
<b>Lenguaje extraño</b> incluir: disgregado, vago, sobre-elaborado, circunstancial, pobreza de lenguaje o pobreza de contenido del lenguaje.	desc	0	1	desc	0	1
<b>Creencias extrañas / Pensamiento mágico</b> incluir: ideas sobrevaloradas, ideas de referencia, ser extremadamente supersticioso(a), creer en la telepatía, etc.	desc	0	1	desc	0	1
<b>Experiencias perceptuales inusuales</b> incluir ilusiones recurrentes, despersonalización, desrealización.	desc	0	1	desc	0	1
<b>Falta de iniciativa, intereses o energía marcadas</b>	desc	0	1	desc	0	1

<b>DURACIÓN</b>		
<b>¿Hubo una fase prodrómica</b>	No	0
(es decir, cuando menos dos de los síntomas arriba mencionados ocurrieron conjuntamente antes del inicio de los síntomas positivos).	Si	1
Si sí, estime la duración total de la fase prodrómica.	_____	_____ meses
<b>¿Hubo una fase residual?</b>	No	0
(es decir, cuando menos dos de los síntomas arriba mencionados ocurrieron conjuntamente entre episodios de síntomas positivos).	Si	1
Si sí, estime la duración total de la fase residual más larga.	_____	_____ meses

<b>"Evaluación de la confiabilidad"</b>	<b>Episodio Actual</b>
¿En qué medida siente el evaluador que la información obtenida respecto de síntomas prodrómicos y residuales sea en general precisa?	
0 = Grado de confiabilidad mínimo	0
1 = Grado de confiabilidad moderado	1
2 = Grado de confiabilidad alto	2

## ANEXO 2

## ITC EN POBLACIÓN MEXICANA

Escalas del Temperamento basadas en el Inventario de Temperamento y Carácter

Subescalas	Escalas de Temperamento	Número de ítems	Media $\pm$ Desviación Estandar	$\alpha$ de Cronbach
	<b>Búsqueda de la Novedad</b>	<b>40</b>	<b>20.2<math>\pm</math>5.1</b>	<b>.70</b>
NS1	Excitabilidad exploratoria vs. rigidez	11	6.9 $\pm$ 2.2	.49
NS2	Impulsividad vs. reflexión	10	3.9 $\pm$ 2.5	.68
NS3	Extravagancia vs. discreción	9	4.7 $\pm$ 2.0	.60
NS4	Desorden vs. Restricción	10	4.5 $\pm$ 2.0	.45
	<b>Evitación al Daño</b>	<b>35</b>	<b>12.6<math>\pm</math>7.1</b>	<b>.82</b>
HA1	Preocupación vs. Optimismo	11	3.5 $\pm$ 2.7	.62
HA2	Miedo a lo incierto vs. confianza	7	3.1 $\pm$ 1.7	.61
HA3	Timidez vs. Gregarismo	8	2.9 $\pm$ 2.2	.70
HA4	Fatigabilidad y astenia vs. Vigor	9	2.9 $\pm$ 2.4	.65
	<b>Dependencia a la recompensa</b>	<b>24</b>	<b>13.9<math>\pm</math>4.1</b>	<b>.59</b>
RD1	Sensibilidad vs. Insensibilidad	10	5.5 $\pm$ 2.2	.50
RD3	Apego vs. Separación	8	4.9 $\pm$ 2.2	.68
RD4	Dependencia vs. Independencia	6	3.4 $\pm$ 1.3	.47
	<b>Persistencia</b>			
RD2	Persistencia vs. Irresolución	8	4.7 $\pm$ 1.8	.47

## ITC EN POBLACIÓN MEXICANA

Escalas del Carácter basadas en el Inventario de Temperamento y Carácter

Subescalas	Escalas de Temperamento	Número de ítems	Media ±Desviación Estandar	α de Cronbach
	<b>Autodirección</b>	<b>44</b>	<b>29.9±10.8</b>	<b>.87</b>
SD1	Responsabilidad vs. culpabilidad	8	5.9±2.5	.64
SD2	Determinación vs. sin dirección	8	5.6±2.3	.67
SD3	Con recursos vs. apatía	5	3.6±1.6	.52
SD4	Autoaceptación vs. lucha interna	11	6.4±2.9	.75
SD5	Congruencia con ideales	12	8.2±3.2	.66
	<b>Cooperatividad</b>	<b>42</b>	<b>28.22±9.9</b>	<b>.79</b>
C1	Aceptación social vs. intolerancia	8	5.5±2.5	.63
C2	Empatía vs. desinterés social	7	4.4±1.9	.47
C3	Capacidad de ayuda vs. incapacidad	8	5.4±2.0	.39
C4	Compasión vs. venganza	10	6.9±3.1	.76
C5	Intergridad vs. Falta de escrúpulos	9	5.8±2.1	.34
	<b>Autotranscendencia</b>	<b>33</b>	<b>16.4±6.2</b>	<b>.84</b>
ST1	Concentración creativa vs. conciencia	11	5.9±2.6	.71
ST2	Identificación transpersonal	9	4.3±2.1	.65
ST3	Aceptación espiritual vs. materialismo	13	6.1±3.1	.76

**ANEXO 3**

**ESTUDIO DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES EN SU PRIMER EPISODIO PSICOTICO  
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA DR. RAMON DE LA FUENTE**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO**

El que suscribe \_\_\_\_\_  
y/o mi familiar responsable \_\_\_\_\_  
aceptamos participar en el estudio denominado " Seguimiento de Pacientes en su Primer Episodio Psicótico". Se me ha informado que este proyecto es conducido tanto por médicos psiquiatras como psicólogos los cuales me practicarán una valoración general que consiste en evaluaciones clínicas y de laboratorio al inicio del estudio, las cuales no implican ningún riesgo para mi persona. Posteriormente las evaluaciones serán cada tres meses y consistirán en una entrevistas clínicas. El estudio de laboratorio incluye al inicio una valoración completa y genética, esta última determinación será con fines del proyecto de investigación por lo que me han explicado que los resultados no me serán proporcionados. Además también estoy enterado de que en cualquier momento puedo abandonar el proyecto sin que esto signifique perder la oportunidad de seguir con mi tratamiento en la institución. Por otro lado mi identidad no será revelada en caso de que se publiquen los resultados.

He entendido y acepto participar en el estudio denominado Estudio de Seguimiento de Primer Episodio Psicótico

Nombre del Paciente	Firma	Fecha
Nombre del Familiar	Firma	Fecha
Nombre del Testigo	Firma	Fecha
Investigador Responsable	Firma	Fecha