



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

UNAM

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA “RAMÓN DE LA FUENTE”

**DETECCIÓN DE SÍNTOMAS PRODRÓMICOS: ESTUDIO
COMPARATIVO DE LA PERCEPCIÓN DEL PACIENTE CON
ESQUIZOFRENIA Y SUS FAMILIARES**

TESIS DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA QUE PRESENTA:

DR. JOAQUÍN RICARDO GUTIÉRREZ SORIANO

Tutor Teórico: Dr. Raúl Escamilla Orozco

Tutor Metodológico: Dra. Ana Fresán Orellana

CLÍNICA DE ESQUIZOFRENIA, INPRFM.

México, D.F. Mayo de 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A la UNAM, mi *Alma Mater*.

Al INPRF, por la oportunidad de especializarme como Psiquiatra.

A la Dra. Ana Fresan Orellana, por su deseo interminable de enseñarme y acercarme a la
investigación.

Al Dr. Raúl Escamilla Orozco, por su tutoría, su apoyo moral y académico.

Al Dr. Ricardo Saracco Álvarez, por su apoyo en esta tesis y sus enseñanzas filosóficas.

A la Dra. Danelia Mendieta, mi revisora de tesis.

Al Dr. Rafael Rodríguez por aligerarme la carga de trabajo.

Le agradezco inmensamente a mi esposa, Vianey Rodríguez Lara, quien me ha enseñado de la vida en pareja, con quien he vivido experiencias maravillosas, me ha dado confianza en lo que hago, me ha apoyado para cumplir mi sueño de ser psiquiatra. Por todo el amor y el cariño que me brinda cada día, que me hace fuerte y me hace desear intensamente permanecer a su lado.

A mi abuelo, Leopoldo Gutiérrez, que fue más un amigo y un maestro. De quien aprendí
los valores de la vida y de cada persona.

A mis padres, por su amor y su labor titánica para formarme.

A mi hermana, mi apoyo en momentos difíciles y a quien considero una amiga.

A mis abuelos de quienes recibí todo el amor y cariño que solo ellos saben dar.

A Pepe y Loren, mis tíos queridos.

A toda mi familia, que han sido parte fundamental en mí.

A mis suegros, por darme a mi esposa y por su apoyo.

A mis compañeros, amigos y las personas que han formado parte de mi vida.

Tabla de Contenidos

<u>MARCO DE REFERENCIA</u>	7
ESQUIZOFRENIA	7
FUNCIONAMIENTO PREMÓRBIDO	11
ESTADIOS PREVIOS DE LA ESQUIZOFRENIA	12
ESTUDIOS PREVIOS DE LA FASE PRODRÓMICA	17
INTERVENCIÓN TEMPRANA	19
<u>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</u>	21
<u>JUSTIFICACIÓN</u>	22
<u>OBJETIVOS</u>	23
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
<u>HIPÓTESIS</u>	24
HIPÓTESIS GENERAL	24
HIPÓTESIS ESPECÍFICAS	24
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	25
TIPO DE ESTUDIO	25
POBLACIÓN EN ESTUDIO; SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	25
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	25
VARIABLES	26
ESCALAS DE MEDICIÓN	28
MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	33
DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	35
PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	36
<u>IMPLICACIONES ÉTICAS</u>	37
<u>ORGANIZACIÓN</u>	38
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	38
EVALUACIÓN DE COSTOS	38
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	38
<u>RESULTADOS</u>	40

A) CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA	40
B) CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MUESTRA	40
C) GRAVEDAD SINTOMÁTICA, AJUSTE PREMÓRBIDO Y FUNCIONAMIENTO ACTUAL	41
D) PERCEPCIÓN DE SÍNTOMAS PRODRÓMICOS	42
E) CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS ENTRE PACIENTES QUE PERCIBIERON LA PRESENCIA DE SÍNTOMAS PRODRÓMICOS Y AQUELLOS QUE NO LOS PERCIBIERON.	44
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>47</u>
<u>CONCLUSIONES</u>	<u>53</u>
<u>DOCUMENTOS ANEXOS</u>	<u>54</u>
I. CONSENTIMIENTO INFORMADO (PACIENTE)	54
II. CONSENTIMIENTO INFORMADO (FAMILIAR)	57
<u>REFERENCIAS</u>	<u>60</u>

Marco de referencia

Esquizofrenia

Generalidades

a) Historia

Los trastornos del espectro psicótico, y en especial la esquizofrenia, son los máximos exponentes de los denominados trastornos mentales graves ¹. La esquizofrenia es un trastorno cerebral crónico, severo e incapacitante que ha sido reconocido históricamente ². En 1896, Emil Kraepelin reunió bajo el término de “demencia precoz” una diversidad de síndromes que anteriormente se consideraban enfermedades separadas. En 1911, Eugen Bleuler introdujo el término esquizofrenia (mente escindida) para sustituir el impuesto por Kraepelin, haciendo alusión a la falta de correspondencia entre las ideas y el comportamiento de los pacientes ³.

b) Síntomas de la esquizofrenia

Los síntomas de esquizofrenia caen dentro de tres grandes grupos:

- Síntomas positivos que incluyen distorsiones del pensamiento inferencial (ideas delirantes), la percepción (alucinaciones e ilusiones), el lenguaje y la comunicación (lenguaje desorganizado), y la organización del comportamiento (comportamiento gravemente desorganizado o catatónico) ^{2,4}.
- Síntomas negativos representados por una pérdida o disminución en la habilidad de iniciar planes (alogia), para hablar, expresar emociones (abulia), sentir placer (anhedonia) o buscar placer cada día de su vida. Estos síntomas son más difíciles de reconocer como parte de la enfermedad y pueden confundirse con la fatiga o la depresión
- Los síntomas cognitivos (o déficits cognitivos) incluyen problemas de atención, memoria y de las funciones ejecutivas que permiten planificar, así como dificultades para organizar ².

c) Herramientas de criterio diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de esquizofrenia existen diversas guías, entre ellas las más sobresalientes son los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con la

Clasificación Internacional de Enfermedades en su decima edición (CIE-10)⁵ y los descritos por la Asociación Psiquiátrica Americana en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, actualmente en la cuarta edición revisada (DSM-IV-TR)⁴.

La CIE-10, refiere que en sentido estricto no se han identificado síntomas patognomónicos, sin embargo ciertos fenómenos psicopatológicos tienen una significación especial para el diagnóstico de esquizofrenia, los cuales suelen presentarse asociados entre sí. Estos son:

- a) Eco, robo, inserción del pensamiento o difusión del mismo.
- b) Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o de pasividad, claramente referidas al cuerpo, a los movimientos de los miembros o a pensamientos o acciones o sensaciones concretas y percepción delirante.
- c) Voces alucinatorias que comentan la propia actividad, que discuten entre ellas sobre el enfermo u otros tipos de voces alucinatorias que proceden de otra parte del cuerpo.
- d) Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son adecuadas a la cultura del individuo o que son completamente imposibles, tales como las de identidad religiosa o política, capacidad y poderes sobrehumanos (por ejemplo, de ser capaz de controlar el clima, de estar en comunicación con seres de otros mundos).
- e) Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando se acompañan de ideas delirantes no estructuradas y fugaces sin contenido afectivo claro, o ideas sobrevaloradas persistentes, o cuando se presentan a diario durante semanas, meses o permanentemente.
- f) Interpolaciones o bloqueos en el curso del pensamiento, que dan lugar a un lenguaje divagatorio, disgregado, incoherente o lleno de neologismos.
- g) Manifestaciones catatónicas, tales como excitación, posturas características o flexibilidad cérea, negativismo, mutismo, estupor.
- h) Síntomas "negativos" tales como apatía marcada, empobrecimiento del lenguaje, bloqueo o incongruencia de la respuesta emocional (estas últimas habitualmente conducen a retraimiento social y disminución de la competencia

social). Debe quedar claro que estos síntomas no se deban a depresión o a medicación neuroléptica.

i) Un cambio consistente y significativo de la cualidad general de algunos aspectos de la conducta personal, que se manifiestan como pérdida de interés, falta objetivos, ociosidad, estar absorto y aislamiento social.

Las pautas para el diagnóstico de acuerdo a la CIE-10 señalan la presencia como mínimo de un síntoma muy evidente o dos o más si son menos evidentes, de cualquiera de los grupos uno a cuatro, o síntomas de por lo menos dos de los grupos referidos entre el cinco y el ocho, que hayan estado claramente presentes la mayor parte del tiempo durante un período de un mes o más.

El diagnóstico de esquizofrenia no deberá hacerse en presencia de síntomas depresivos o maníacos relevantes, a no ser que los síntomas esquizofrénicos antecederan claramente al trastorno del humor (afectivo). Si los síntomas de trastorno del humor y los esquizofrénicos se presentan juntos y con la misma intensidad, debe recurrirse al diagnóstico de trastorno esquizoafectivo (F25.-), aun cuando los síntomas esquizofrénicos justificaran por sí solos el diagnóstico de esquizofrenia. Tampoco deberá diagnosticarse una esquizofrenia en presencia de una enfermedad cerebral manifiesta o durante una intoxicación por sustancias psicotropas o una abstinencia a las mismas. Los trastornos similares que se presentan en el curso de una epilepsia o de otra enfermedad cerebral deberán codificarse de acuerdo con la categoría F06.2 y aquellos inducidos por sustancias psicotropas como F1x.5⁵.

El DSM-IV-TR⁴, se basa en un esquema jerárquico que describe las formas clínicas modificadas propuestas por autores previos. Los criterios para esquizofrenia incluyen un conjunto de síntomas particulares (positivos y negativos) que han estado presentes una parte significativa de tiempo durante un periodo de un mes (o durante un tiempo más breve si ha habido tratamiento con éxito) y con algunos signos del trastorno que han persistido durante al menos 6 meses (Criterios A y C). Estos signos y síntomas están asociados a una marcada disfunción social o laboral (Criterio B). La alteración no es explicable por un trastorno esquizoafectivo o un trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos y no es debida a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia o a una enfermedad médica (Criterios D y E). En sujetos con diagnóstico previo de

trastorno autista (u otro trastorno generalizado del desarrollo) el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo es pertinente si hay ideas delirantes o claras alucinaciones presentes durante al menos un mes (Criterio F).

d) Estadística

Aunque la tasa de la esquizofrenia es relativamente similar en hombres y mujeres, hay diferencias de género en la edad de inicio. En los hombres, la edad pico de inicio va desde 17 a 27 años,

Algunas revisiones muestran evidencias de que la esquizofrenia no se distribuye equitativamente de la misma manera a través de las culturas y países, así como que la enfermedad es más prevalente en hombres. El punto de prevalencia es de 5 por 1000 en la población, este estimado depende de la distribución por edad de la población (rangos de 2.7 por 1000 a 8.3 por 1000). Su incidencia es cercana a 0.20/1000/año (rangos 0.11/1000/año a 0.70/1000/año).

El pico de morbilidad de la esquizofrenia se encuentra en el grupo de adultos jóvenes. Las edades de inicio varía de acuerdo al género, sin embargo los hombre presentan la enfermedad a edades más tempranas. El pico de incidencia se presenta particularmente entre los 15 a 24 años, siendo más marcados en adultos jóvenes ⁶. El grupo de las mujeres presenta una ventana más amplia y más plana de la vulnerabilidad, con la edad de inicio generalmente entre las edades de 17 y 37 años ⁷ y un segundo pico de entre 55 a 64 años. Se ha encontrado que los hombres tienen un tiempo de riesgo mayor que las mujeres en un 30 a 40% y, en ambos sexos, se estima que un 50% desarrollaran el primer episodio de forma aguda y otro 50% presentarán una fase prodrómica prolongada. Se calcula que 5 años después de iniciar el primer episodio psicótico iniciaran los síntomas negativos de la enfermedad ⁶.

Prevalencia en México

En México la esquizofrenia se ubica en el tercer lugar dentro de los trastornos mentales que más se presentan; en segunda posición se encuentra la ansiedad y en primer lugar la depresión. La prevalencia de esquizofrenia en nuestro país es de 0.7%, lo que coincide con los reportes recientes de la OMS sobre este padecimiento en el mundo, por lo que en México se calcula que hay aproximadamente medio millón de esquizofrénicos; esta cifra no incluye a individuos de riesgo para desarrollar el padecimiento ⁸.

e) Fases de la esquizofrenia

A continuación se señalan las fases de la esquizofrenia en el curso de la enfermedad:

- *Fase prodrómica:* en los meses previos al brote psicótico se pueden encontrar pequeños cambios de la personalidad, con abandono de actividades sociales, retraimiento, irritabilidad, pasividad, etc. El paciente puede también quejarse de molestias físicas vagas o mostrar interés en actividades hasta entonces poco habituales en él (religión, ocultismo, filosofía). Clásicamente se ha llamado a esta fase “*trema*”.
- *Fase psicótica (brote):* aparecen alteraciones del pensamiento tanto en su contenido como en el curso o en la forma. También son muy frecuentes las alteraciones de la percepción (alucinaciones, sobre todo auditivas). La conducta se desorganiza de forma muy llamativa, pudiendo presentar características catatónicas.
- *Fase intermedia o curso de la enfermedad:* Puede ser subdividido en dos subfases. Los primeros 5 a 10 años de la enfermedad con frecuencia se caracteriza por múltiples exacerbaciones de los síntomas positivos, durante el cual el paciente puede volver a la línea basal permaneciendo asintomáticos entre los episodios o permanecer activamente psicótico sin lograr la recuperación completa. Esta subfase es seguida por una fase de meseta, en la que los pacientes experimentan una estabilización de sus síntomas y una disminución en el número de exacerbaciones. Estudios recientes han hecho evidente que el deterioro subyacente asociado con la esquizofrenia se produce principalmente durante el inicio de la enfermedad y la primera mitad de la fase intermedia.
- *Fase residual:* en ella destacan las alteraciones de la afectividad (inapropiada o aplanada), acompañadas de intenso retraimiento social y pensamiento o conducta extraños⁷.

Funcionamiento premórbido

Aproximadamente 25% de los pacientes con esquizofrenia tienen un ajuste premórbido anormal, como manifestaciones de un mal ajuste social y escolar o disminución de las relaciones sociales, disminución en las habilidades emocionales, aislamiento,

introversión, suspicacia o comportamiento impulsivo, respuestas idiosincráticas para eventos y circunstancias ordinarias, lapso de atención corto, y retraso en la coordinación sensorio-motora. La pobre socialización en la infancia es un rasgo que se ha descrito anteriormente como indicador de mal pronóstico y conceptualizado probablemente como la manifestación temprana de la sintomatología mórbida. Las alteraciones en la conducta social han sido valoradas en la infancia por los investigadores que han observado una falta de respuesta emocional de los niños que más tarde desarrollaron la esquizofrenia. Formas sutiles de trastornos formales del pensamiento positivo se puede manifestar antes de las alucinaciones y los delirios. Los estudios que han evaluado el desarrollo de los hijos de madres con esquizofrenia han observado dificultades cognitivas durante la pre-adolescencia y la adolescencia en estos niños de alto riesgo ⁷.

Estadios previos de la esquizofrenia

Según McGorry ⁹, los trastornos mentales son las enfermedades crónicas de los jóvenes, que tienen su inicio y máximo impacto en la adolescencia tardía y en la edad adulta temprana. Por lo que la intervención en las fases tempranas de este trastorno representa un proyecto vital a adoptar en la psiquiatría global. El objetivo del paradigma de la intervención temprana representa, en los trastornos psicóticos, un acercamiento terapéutico maduro, así como en la creación de estrategias preventivas prácticas firmemente establecidas. Los estadios clínicos tempranos de estos trastornos son poco específicos, multidimensionales y se sobreponen fenomenológicamente con los estadios iniciales de otros trastornos. Por ello es importante realizar estudios que clarifique la detección de síntomas precoces y den sustento a la necesidad de realizar las intervenciones necesarias para modificar el curso de la enfermedad.

De acuerdo a lo señalado por Fresan ¹⁰, el interés por la intervención temprana de la esquizofrenia surgió por los resultados de diversos estudios en el mundo en donde se muestra que el período de tiempo entre la aparición de los primeros síntomas psicóticos y el momento en que la persona recibe atención especializada puede ser de varios años. El retraso en el diagnóstico y tratamiento incrementa el riesgo de que los síntomas de la enfermedad y el deterioro psicosocial del paciente empeoren, haciendo más difícil el tratamiento del paciente, y por ende, llevar a un peor pronóstico.

Los estudios de las fases previas al establecimiento de la esquizofrenia se enfocan en tres puntos principales:

- a) Los grupos de *ultra-alto riesgo (UAR)*
- b) La fase de *síntomas prodrómicos*
- c) El *primer episodio psicótico (PEP)*

Los cuales se describen más a fondo a continuación:

1. Grupos de ultra-alto riesgo (UAR)

Mrazek & Haggarty ¹¹, refieren que los sujetos de ultra-alto riesgo son aquellos que presentan signos mínimamente detectables o síntomas que sugieren una enfermedad mental o en los que se encuentran marcadores biológicos que indican la predisposición para un trastorno mental, pero que no cumplen los criterios en el momento actual. Estudios recientes en los grupos de ultra-alto riesgo han mostrado que los hijos de padres esquizofrénicos son más propensos a tener un CI más bajo, pobres habilidades atencionales, síntomas parecidos a trastornos del pensamiento, pobre ajuste social y síntomas psiquiátricos comparados a los hijos de los grupos control. Aunque diversas inquietudes se han planteado con respecto a la generalización de los resultados a las formas no familiares de la esquizofrenia, los últimos estudios longitudinales realizados en el Reino Unido, Suecia, Finlandia y Nueva Zelanda han presentado pruebas de que las personas con esquizofrenia se diferencian de sus compañeros, incluso a principios de la infancia, en una variedad de indicadores de desarrollo, tales como la edad de la consecución de hitos en el desarrollo, los niveles de funcionamiento cognitivo, los logros educativos, neurológicos y de desarrollo motor, competencia social y trastornos psicológicos.

Los sujetos que se encuentran dentro de los grupos de “ultra-alto riesgo” tendrán un riesgo de transición a psicosis del 40% comparado con la incidencia de psicosis en la población general. Sin embargo tendrán del 60 a 80% de falsos positivos ¹².

Este estadio sintomático aun pre-psicótico es el punto temprano en donde las intervenciones preventivas tempranas para psicosis pueden ser concebidas de manera concurrente ⁹.

2. Fase de síntomas prodrómicos

Definición

La palabra pródromos deriva del griego (*pro*: delante, por delante; *dromos*: curso) ¹³ que significa antes de ejecutarse. En medicina este término es utilizado para referirse a un conjunto de síntomas que indican el inicio de una enfermedad. Si el término “síntomas prodrómicos” es usado en la esquizofrenia la naturaleza misma de estos síntomas será diferente a los síntomas definitivos de la psicosis en la esquizofrenia. Sin embargo algunos investigadores no hacen esta diferencia y toman en consideración a los síntomas psicóticos tempranos y leves como parte del pródromo ¹⁴. De la misma forma que en la medicina clínica, el término pródromo es un concepto retrospectivo que se diagnostica solo después de desarrollo de los síntomas y signos definitivos ¹⁵. Refiriéndose tradicionalmente a los cambios en el pensamiento, afecto y cognición que preceden al inicio de la esquizofrenia. Sin embargo el término también ha sido extendido dentro de un contexto de acciones clínicas para referirse a los *signos tempranos de alarma (STA)* para impedir recaídas en pacientes recientemente diagnosticados con esquizofrenia ¹⁶. Por lo que debe hacer una diferenciación entre los pródromos que se hallan antes del primer episodio psicótico “*pródromos iniciales*” y los que se encuentran previos a una recaída “*pródromos de recaída*” ¹⁵. En este estudio se ocupará el término pródromo para referirse al “pródromo inicial”. Sin embargo, de acuerdo a McGorry ⁹, refiere que solo se puede aplicar el término de “pródromos” con certeza si el estado definitivo de psicosis puede en efecto desarrollarse, los términos como estados de “*ultra-alto riesgo*” o “*riesgo clínico alto*” deben ser desarrollados para indicar que la psicosis no es inevitable y que los falsos positivos pueden ocurrir.

Por otro lado se ha tratado de establecer cuáles son los síntomas prodrómicos, sin embargo la constelación de síntomas tienden a no ser específicos, especialmente en estadios tempranos ¹⁷. Ya antes de los años setenta se publicaban casos basados en reportes retrospectivos en los que se describía la descompensación de los pacientes antes de la psicosis. Docherty y cols, revisaron 26 de estos artículos escritos por 16 investigadores y sugirieron dentro de sus conclusiones que son cinco estados en el inicio de la psicosis en esquizofrenia:

1. Una sensación de estar excedido o abrumado por las demandas o los conflictos, acompañado de nerviosismo.

2. Conciencia restringida acompañada de sentimientos de desesperanza, insatisfacción, y la soledad.
3. Desinhibición emocional expresada a través de la rabia, pánico, o hipomanía.
4. Desorganización psicótica, que incluye el aumento de las anomalías cognitivas y perceptivas.
5. Desarrollo de una organización psicótica coherente con el diagnóstico de la esquizofrenia.

Esta secuencia de estados sugiere la progresión de síntomas no psiquiátricos incrementando los niveles de malestar emocional hacia respuestas francamente psicóticas. Además describieron que la misma secuencia se presenta en pacientes con una descompensación rápida ¹⁴.

Recientemente, Fresan ¹⁰ refiere que en una etapa inicial de la fase prodrómica pueden presentarse algunos síntomas, denominados síntomas básicos, los cuales han sido identificados mediante relatos retrospectivos de pacientes con esquizofrenia. Estos síntomas son expresiones de alteraciones en el procesamiento del pensamiento y la percepción:

- Interferencia del pensamiento.
- Perseverancia compulsiva del pensamiento.
- Presión del pensamiento.
- Bloqueos del pensamiento.
- Alteraciones del lenguaje receptivo (ya sea auditivo o de lectura).
- Disminución en la capacidad para discriminar entre ideas y percepciones, fantasías y memorias auténticas.
- Ideas de referencia inestables.
- Desrealización.
- Alteraciones en la percepción visual (visión borrosa, ceguera transitoria, visión parcial, hipersensibilidad a la luz, etc).
- Alteraciones en la percepción acústica (hipersensibilidad a sonidos, ruidos, etc.)

Otros síntomas adicionales que pueden presentarse durante la fase prodrómica son:

- Disminución de la concentración y atención.
- Disminución en la planeación y motivación.

- Disminución de la energía.
- Afecto deprimido o irritable.
- Alteraciones del sueño.
- Ansiedad.
- Aislamiento social.
- Suspiciousidad o desconfianza.

Por otro lado el curso de la esquizofrenia, desde la fase prodrómica temprana hasta el resultado posterior, es influenciado por variables sociales, incluyendo la posición económica y el estado marital. Los individuos que eventualmente son diagnosticados con esquizofrenia son individuos solteros a comparación a los demás, muchos tienen 20 años previos al diagnóstico, donde el riesgo relativo es aproximadamente 4 veces mayor. El efecto es mayor para hombres, posiblemente porque el inicio temprano ocurre durante los años de formación de matrimonio. Los individuos que comúnmente son diagnosticados con esquizofrenia se encuentran desempleados a comparación de otros ¹⁷.

Yung y McGorry ^{18, 19}, monitorizaron pacientes jóvenes con potencial de producir esquizofrenia de entre (14-30 años) que habían producido síntomas sub-sindromáticos de esquizofrenia y que tuvieran riesgo familiar de esquizofrenia más reciente deterioro funcional reportando que el rango de conversión a un año era del 40%.

Los pródromos tienen muchos falsos positivos y se necesitan grandes muestras de sujetos con riesgo de psicosis para detectar los rangos de conversión de forma confiable para justificar tratamientos tempranos con antipsicóticos. El rango de falsos positivos es de 60-90%. La probabilidad de que alguien desarrolle esquizofrenia es desconocida y aproximadamente 50% no desarrollaran el trastorno ^{12, 20}.

Métodos de estudio de la fase prodrómica

Desde la época de los 60, basados en estudios longitudinales de esquizofrenia, el investigador alemán Ger Huber describió déficits perceptibles por sí mismos no solo en estudios post-psicóticos en los que los pacientes eran examinados, también en estudios retrospectivos en las fases tempranas como síntomas básicos ²⁰.

Young y McGorry ¹⁵, comentan que el estudio de los síntomas prodrómicos es potencialmente importante para la intervención temprana, identificación de marcadores biológicos y el entendimiento de cómo comienza la psicosis.

Para estudiar los síntomas prodrómicos se han sugerido varias pautas, entre ellas se encuentra: (1) la inclusión de ambos, síntomas psicóticos y no psicóticos, como los signos tempranos de alarma; (2) El uso del juicio clínico en combinación con los síntomas predefinidos de cambio para definir la ocurrencia de los signos tempranos de alarma; (3) visitas clínicas frecuentes; y (4) el uso de los familiares y los cuidadores informantes ¹⁶.

Estudios previos de la fase prodrómica

Prospectivos

Haroun y Dunn ¹², en una pequeña muestra de 50 pacientes detectaron, en un estudio de seguimiento a un año el rango de transición a psicosis, el cual fue del 13% y se incrementa en los años subsecuentes. Por otro lado, la mitad de estos sujetos desarrollaron psicosis afectivas. La muestra de los sujetos que convertían a psicosis tenían mayor edad que los que no convertían ($p>0.05$) y tenían historia de un mayor número de datos premórbidos entre ellos: abuso de sustancias.

Retrospectivos

En la literatura revisada solo existe un estudio en el que se compara la detección de “*síntomas prodrómicos de recaída*” entre los pacientes y sus familiares, el cual fue realizado por Herz y Melville ²¹ en 1980. Ellos realizaron aplicaron una entrevista estructurada de síntomas prodrómicos en 145 pacientes con esquizofrenia según los criterios de DSM-II ²² y 80 familiares informantes. Para este estudio fueron seleccionados 99 pacientes ambulatorio de áreas suburbanas o rurales y 46 pacientes hospitalizados en un área urbana. Estos investigadores encontraron que en más del 90 por ciento de los casos los familiares informantes observaron los cambios que también fueron observados por un 70 por ciento de los pacientes. En dos tercios de las ocasiones, tanto de los pacientes y los familiares informantes estuvieron de acuerdo en que no habían reconocido los síntomas prodrómicos previos a la recaída de la enfermedad.

Compton y cols. ²³, realizaron un estudio descriptivo, retrospectivo, en una población homogénea afroamericana en Atlanta, Georgia, EUA. Para ello reclutaron a 109 sujetos hospitalizados, con primer episodio psicótico, entre julio de 2004 y junio de 2008. Establecieron 5 objetivos principales: 1) calcularon la proporción de pacientes con primer episodio en los que hubo evidencia de síntomas prodrómicos y su duración; 2)

examinaron la prevalencia de 14 signos y síntomas prodrómicos evaluados de forma retrospectiva; 3) realizaron una intercorrelación entre esos signos y síntomas prodrómicos de forma computarizada, así como un análisis factorial exploratorio; 4) se compararon las variables sociodemográficas y clínicas entre los pacientes que refirieron síntomas prodrómicos y aquellos que no lo referían; se evaluó cuantos de los pacientes buscaron atención médica durante la fase prodrómica. Para determinar la presencia de primer episodio psicótico debían de tener 3 o más puntos en los ítems de alucinaciones o ideas delirantes del PANSS. Por otro lado usaron la entrevista estructurada del DSM-IV del eje I para realizar el diagnóstico de primer episodio psicótico, para evaluar los signos y síntomas prodrómicos utilizaron el calendario topográfico del curso de inicio y recaída del primer episodio psicótico y, finalmente, la funcionalidad de los pacientes fue evaluada por medio de la escala de funcionamiento global (EFG). Para la recolección de los datos de los síntomas prodrómicos se interrogaron tanto a los pacientes como a sus familiares acerca del tiempo de duración de estos y se hizo un promedio de ambas informaciones. Sin embargo no se realizó una comparación en los resultados obtenidos entre ambos grupos.

Los síntomas prodrómicos evaluados fueron: 1) afecto disfórico; 2) trastornos del sueño; 3) ideas de referencia; 4) suspicacia; 5) contenido inusual del pensamiento; 6) problemas del pensamiento; 7) anormalidades perceptuales; 8) alucinaciones intermitentes breves; 9) ideas delirantes intermitentes breves; 10) deterioro en el rol funcional; 11) aislamiento social; 12) abulia; 13) disminución de la expresión emocional; y 14) disminución de la experiencia emocional.

Los resultados obtenidos reportan que la mayor parte de los pacientes presentaron un diagnóstico de esquizofrenia subtipo paranoide $n=48$ (44%).

Las variables sociodemográficas indicaron que la mayoría, $n=83$ (89.9%) eran varones, la edad promedio fue de 23.1 ± 4.7 (18 - 39 años), no graduados de secundaria 48 (44%), empleados durante el mes previo de la hospitalización 42 (38.5%), todos solteros, viviendo con su familia 76 (69.7%) y, finalmente se interrogó antecedentes penitenciarios después del inicio del episodio encontrando que 63 (57.8%) habían estado en esta situación.

Del total de sujetos, 76 (69.7%) reportaron sintomatología prodrómica, la cual tuvo una media de la duración de los síntomas de 107.7 semanas. Cincuenta (65.8%) de los pacientes que refirieron síntomas prodrómicos presentaron mayor deterioro en el rol funcional que aquellos que no lo refirieron. Sólo 11 (14.5%) de los sujetos buscaron atención médica durante la fase prodrómica. Los síntomas prodrómicos hallados con mayor frecuencia fueron: suspicacia 48 (63.2%), aislamiento social 46 (60.5%) y problemas del pensamiento 44 (57.9%). Los signos y síntomas prodrómicos que fueron significativos al realizar la intercorrelación fueron: 1) suspicacia e ideas de referencia (0.48, $P < .01$); 2) disminución de la experiencia emocional y disminución de la expresión emocional (0.41, $P < .01$); 3) contenido inusual del pensamiento e ideas de referencia (0.38, $P < .01$); y, 3) abulia e ideas de referencia (0.38, $P < .01$).

A pesar de estos datos, no se han reportado en la literatura estudios que comparen la percepción familiar paciente de los síntomas prodrómicos previos al primer episodio psicótico.

Intervención temprana

En la década pasada las investigaciones en esquizofrenia tornaron su atención en la identificación temprana del periodo prodrómico de la enfermedad. Por lo que se ha propuesto que un gran entendimiento de ambos: el riesgo y los factores protectores, pueden conducir a incrementar la posibilidad de prevención y estrategias de tratamiento en la población vulnerable ¹². Por otro lado, los reportes de diversos estudios han demostrado una asociación entre duración de la psicosis no tratada y el pobre resultado del funcionamiento ²⁴. La línea de evidencia sugiere que los resultados pueden estar relacionados con el intervalo de tiempo entre la detección inicial de la esquizofrenia y el inicio del tratamiento antipsicótico. Cuanto más rápidamente los pacientes son tratados, la más benigna es el curso de la enfermedad. Esta observación ha llevado a un creciente interés en establecer una metodología para la detección temprana y el desarrollo de intervenciones terapéuticas intensivas, que combinan los tratamientos farmacológicos y psicosociales, con el fin de determinar si el curso futuro puede verse seriamente afectados por el tratamiento ⁷. Teniendo en cuenta el marcado impacto del curso de la esquizofrenia para intervenir de manera temprana y prevenir efectos devastadores de la enfermedad se

ha hecho gran énfasis en investigar la identificación de individuos en fase prodrómica de de la esquizofrenia²⁰.

Pregunta de investigación

¿Los pacientes con esquizofrenia identifican con mayor certeza la presencia de síntomas prodrómicos en contraste con sus familiares de primer grado?

Justificación

El estudio de los síntomas prodrómicos de la esquizofrenia es actualmente uno de los puntos fundamentales en la investigación para la toma de decisiones en la prevención de este trastorno. Una de las dificultades que se presenta muy frecuentemente es que no existe un punto de corte en el cual se indique cuando se deben iniciar las medidas preventivas necesarias y el manejo. Además de que el índice de falsos positivos que se ha reportado es amplio. Por este motivo es necesario averiguar la información precisa acerca de esta fase previa al inicio de la enfermedad, lo cual se puede lograr de primera mano comparando si es el mismo paciente o su familiar quien identifica de forma más certera los síntomas prodrómicos, así como valorar el ajuste premórbido de los mismos y valorar como han influido estos síntomas en la evolución del trastorno. Lo anterior podría permitir un diagnóstico temprano e iniciar el tratamiento de manera oportuna para dar una mejor calidad de vida a los pacientes.

Objetivos

Objetivo General

Comparar la identificación de síntomas prodrómicos de forma retrospectiva entre el paciente con esquizofrenia y sus familiares.

Objetivos Específicos

- 1.- Determinar los principales síntomas prodrómicos identificados por el paciente con esquizofrenia y sus familiares.
- 2.- Comparar las características demográficas y clínicas entre pacientes que hayan identificado la presencia de síntomas prodrómicos y aquellos que no los hayan identificado.
- 3.- Comparar la gravedad sintomática al momento del estudio entre pacientes que hayan identificado la presencia de síntomas prodrómicos y aquellos que no los hayan identificado.
- 4.- Comparar el ajuste premórbido entre pacientes que hayan identificado la presencia de síntomas prodrómicos y aquellos que no los hayan identificado

Hipótesis

Hipótesis General

Los pacientes con esquizofrenia identificarán con mayor frecuencia la presencia de síntomas prodrómicos en comparación con sus familiares de primer grado.

Hipótesis Específicas

- 1.- Los pacientes que identifican de forma retrospectiva la presencia de síntomas prodrómicos tendrán una edad de inicio del padecimiento más tardía y un menor número de hospitalizaciones que aquellos pacientes que no identifiquen la presencia de síntomas prodrómicos.
- 2.- Los pacientes que identifican de forma retrospectiva la presencia de síntomas prodrómicos tendrán una menor gravedad sintomática en términos de síntomas positivos y cognitivos que aquellos pacientes que no identifiquen la presencia de síntomas prodrómicos.
- 3.- Los pacientes que identifican de forma retrospectiva la presencia de síntomas prodrómicos mostrarán un mejor ajuste premórbido que aquellos pacientes que no identifiquen la presencia de síntomas prodrómicos

Material y métodos

Tipo de estudio

Comparativo, no experimental, retrospectivo y transversal.

Población en estudio; selección y tamaño de la muestra

La muestra planeada fue de 90 pacientes, sin embargo fueron incluidos 95 pacientes con esquizofrenia que cumplieron con los criterios de inclusión, así como un familiar de primer grado por paciente que tuviera contacto estrecho y mayor conocimiento sobre la evolución de la enfermedad, los cuales acudieron al servicio de Consulta Externa en la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

-Fueron incluidos pacientes con esquizofrenia de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV. El diagnóstico fue corroborado por los especialistas de la Clínica de Esquizofrenia del INPRF.

-Ambos sexos

-Entre 18 y 55 años de edad

-Todos los pacientes incluidos aceptaron participar en el estudio por medio de la carta de consentimiento informado para paciente (ver. *Documentos Anexos*).

-Los pacientes se encontraban clínicamente estables y mostraron cooperación para la realización de las entrevistas

-Los pacientes contaban con un familiar de primer grado con estrecho contacto y conocimiento del curso del padecimiento, a los cuales también se les invitó a participar y firmaron la carta de consentimiento informado para familiar (ver. *Documentos Anexos*).

Criterios de exclusión

-Se excluyeron pacientes cuyo diagnóstico principal no hubiese sido el de esquizofrenia.

-Menores de 18 años

-Que tuvieron el diagnóstico de trastorno psicótico secundario al abuso de sustancias como diagnóstico primario o secundario a enfermedad médica, que pudiese haber confundido el diagnóstico de esquizofrenia.

-Que hubieran presentado dificultades para comunicarse y cooperar.

-Fueron excluido pacientes que acudieran sin o no contaran con familiares de primer grado con estrecho conocimiento del curso del padecimiento.

Criterios de eliminación

Si habiendo aceptado al principio y una vez iniciado el estudio, el paciente o su familiar deciden retirar su consentimiento de participación.

Variables

VARIABLES INDEPENDIENTES	TIPO	MEDICIÓN
1. Sexo	Categorica Nominal Dicotómica	Femenino/Masculino
2. Edad	Cuantitativa Continua	
3. Grupo	Nominal	Paciente/Familiares (papá, mamá, hermano...)
4. Estado Civil	Nominal	1=Soltero, 2=Divorciado/separado, 3=Casado, 4= Viudo
5. Escolaridad	Continua	Años de estudio
6. Nivel socioeconómico	Ordinal	Estudio socioeconómico
7. Ocupación	Nominal	0 = Desempleado, 1 = Estudiante, 2 = Hogar 3 = Empleo remunerado

8. Diagnóstico	Nominal	29530 = Paranoide, 29510 = Desorganizada, 29590 = Indiferenciada, 29560 = Residual
----------------	---------	--

VARIABLES DEPENDIENTES	TIPO	MEDICIÓN
-----------------------------------	-------------	-----------------

1. Pródromos -Aislamiento -Deterioro funcional -Conductas raras -Deterioro higiene/aliño -Aplanamiento afectivo - Alteraciones del lenguaje -Pensamiento mágico -Alteraciones sensoperceptuales -Anhedonia -Alteraciones del pensamiento -Ansiedad social -Susplicacia -Detecta síntomas como fase previa de enfermedad	Dicotómica	DIGS Apartado de síntomas prodrómicos -Presente -Ausente
--	------------	---

2. Ajuste premórbido -Infancia -Adolescencia temprana	Continua	Escala de Ajuste Premórbido
--	----------	-----------------------------

-Adolescencia tardía		
-Edad adulta		
-General		
-Total		
3. Gravedad sintomática	Dimensional Discreta	
-Síntomas positivos		Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS), versión de 5 factores
-Síntomas Negativos	Dimensional Discreta	
-Síntomas Cognitivos	Dimensional Discreta	
-Síntomas Excitabilidad	Dimensional Discreta	
-Síntomas Depresión/ansiedad	Dimensional Discreta	

Escalas de medición

Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS)

La DIGS fue utilizada para obtener los síntomas prodrómicos referidos tanto por el familiar como por el paciente. La DIGS, denominada en la lengua española como “Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos”, es una entrevista semiestructurada que fue desarrollada por los Institutos Nacionales de Salud Mental (NIMH) de Estados Unidos la cual tiene las siguientes características: 1) Capacidad polidiagnóstica, 2) evaluación detallada del curso del padecimiento, cronología de los síndromes psicóticos y

afectivos y comorbilidad diagnóstica, 3) evaluaciones fenomenológicas de síntomas adicionales y, 4) capacidad algorítmica de calificación ²⁵.

La DIGS incluye algunos reactivos de otros instrumentos diagnósticos previamente validados y empleados en población de habla hispana tales como la Cédula de Trastornos Afectivos y Esquizofrenia (Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia, SADS) ^{26, 27}, La Entrevista Clínica Estructurada del DSM-III-R (Structured Clinical Interview for DSM-III-R, SCID) ^{28, 29} y la Cédula de Entrevista Diagnóstica (Diagnostic Interview Schedule, DIS) ^{27, 30, 31}. Además de que ha demostrado ser un instrumento confiable de un diagnóstico psiquiátrico (valores kappa > 0.75) de acuerdo a criterios diagnósticos del DSM-III-R ³² y el DSM-IV ³³.

La DIGS provee mayores detalles acerca de la fenomenología de los trastornos afectivos y la esquizofrenia en comparación con otros instrumentos diagnósticos disponibles, ya que incluye reactivos específicos para la recolección de esta información. La información fenomenológica permite, entre otras cosas, la construcción cuantitativa de fenotipos o la reconfiguración de la información obtenida en nuevas categorías biológicas ^{34, 35}.

El investigador principal fue entrenado previamente por la tutora metodológica de este proyecto, siguiendo los pasos del manual existente para tal fin. Este manual cubre aspectos generales tales como: información sobre la entrevista, procedimientos de aplicación, codificación de respuestas y ejemplos sobre su aplicación y calificación ²⁵.

La evaluación psicopatológica de la DIGS se encuentra dividida en las siguientes secciones:

- Sección de “Somatización”.
- Sección “Aspectos Generales del Trastorno Psiquiátrico”.
- Sección de “Trastornos Afectivos”.
- Sección de “Trastornos por Uso de Sustancias”.
- Sección de “Psicosis”.
- Sección de “Comportamiento Suicida”.
- Sección de “Trastornos de Ansiedad”.
- Sección de “Anorexia y Bulimia”.

En este estudio se ocupó la “Sección de Psicosis”, la cual ofrece una evaluación detallada de los síntomas psicóticos así como reactivos que permiten hacer una distinción de

trastornos psicóticos específicos³⁶⁻³⁸. Y más específicamente fue utilizado en apartado de síntomas prodrómicos, con el cual se evaluó a los pacientes y a los familiares. Los síntomas prodrómicos así como la sección de síntomas residuales se evalúan de forma independiente.

Las secciones de la DIGS inician con una o dos preguntas cerradas de escrutinio con respuestas de “sí” o “no”, en donde una respuesta negativa a estas preguntas permite continuar con la siguiente sección. Por el contrario, si se tiene una respuesta afirmativa a estas preguntas de escrutinio, se completa esta sección con la finalidad de obtener información sobre la presencia o ausencia de la patología evaluada. Las omisiones de preguntas o secciones solo se utilizan cuando no se reporta sintomatología. Los factores orgánicos, la edad de inicio del padecimiento y la severidad, frecuencia y duración de los síntomas son evaluados. Para fines de este estudio no solo su uso la DIGS con respuestas “sí” y “no”, sino que además se interrogó al paciente y a su familiar acerca del tiempo, previo al inicio del primer episodio psicótico, en que habían percibido los síntomas prodrómicos, lo cual se ajustó a semanas.

Al final de la entrevista, el entrevistador aplica la Escala de Evaluación de Síntomas Positivos³⁹ y la Escala de Evaluación de Síntomas Negativos⁴⁰ cuyas puntuaciones se basan en la evaluación de los síntomas presentes la semana anterior a la entrevista.

El entrevistador evalúa la confiabilidad de la información obtenida de cada categoría diagnóstica como “buena”, “regular” o “no confiable” y realiza un resumen clínico de la entrevista para brindar mayores detalles relacionados con la entrevista.

Estudios de traducción y confiabilidad del DIGS en español

Hasta el momento, no existen datos publicados de confiabilidad y validez del DIGS reportados en nuestro país. Su versión al español se generó a partir de una primera traducción de la versión original en inglés al español y posteriormente esta traducción se volvió a traducir al inglés para determinar la concordancia existente entre los términos empleados para la evaluación de los diversos trastornos incluidos en el DIGS. Esta versión en español fue revisada por un grupo de expertos clínicos de diversos países latinoamericanos, incluido México, de manera que se tuviera la certeza de que la versión final en español evaluaba de la misma manera que la versión original en inglés. Con esta versión final en español (DIGS-E) se está realizando un estudio de confiabilidad en

diferentes sedes clínicas. En la Universidad de Texas, en San Antonio, se estudiaron 12 pacientes con diversas patologías evaluados por grupos de 7 psiquiatras cada uno, resultando 84 evaluaciones con base a las cuales se calculó una confiabilidad interevaluador con valores kappa > 0.90 para los diagnósticos de trastorno bipolar, depresión mayor, esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo ⁴¹⁻⁴³. De manera adicional, se han hecho ejercicios similares en la Cd. de México, Monterrey y en San José, Costa Rica. Estos datos se encuentran en proceso de evaluación ⁴⁴.

Escala de Ajuste premórbido (EAP)

Esta escala fue diseñada para evaluar el nivel de funcionamiento en cuatro aspectos de las diferentes etapas del ciclo vital del sujeto: a) socialización y aislamiento, b) relaciones de amistad y compañerismo, c) capacidad para funcionar fuera del núcleo familiar y, d) capacidad para la vinculación sociosexual. Los cuatro períodos 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 se encuentra una valoración general de los aspectos globales del funcionamiento general que buscan estimar el nivel más alto de funcionamiento alcanzado por el sujeto antes de enfermarse.

La evaluación se basa en la información obtenida de los expedientes clínicos, de los familiares o bien del mismo paciente cuando las condiciones del cuadro clínico 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 alto de calificación y el “6” representa el nivel más bajo. La puntuación total de cada uno de los períodos del ciclo vital evaluados así como la puntuación total de la escala va de 0 a 1, en donde 1 representa el funcionamiento más bajo ⁴⁵. La puntuación media de la calificación total de la EAP se utiliza como punto de corte para dividir la muestra en bajo funcionamiento premórbido y buen funcionamiento premórbido, definición propuesta por Haas y Sweeney ⁴⁶.

La validación de la EAP se llevó a cabo comparando los resultados de sus totales en un grupo control de sujetos sanos y en un grupo de pacientes esquizofrénicos, encontrando que las puntuaciones del grupo control fueron significativamente diferentes en cada una

de las subescalas de la EAP, al igual que el promedio de la puntuación total de la escala, en donde los pacientes esquizofrénicos mostraron un funcionamiento más bajo. La confiabilidad interevaluador de la EAP se realizó a partir de la evaluación de 11 pacientes por dos evaluadores con amplia experiencia en el uso de la EAP. Se encontró un coeficiente de relación intraclase de 0.85 ($p=0.0001$)⁴⁵.

La validación de la EAP en nuestro medio se realizó con un grupo de 30 pacientes esquizofrénicos reclutados del Hospital Fray Bernardino Álvarez y 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 grupos se les aplicó la EAP. La consistencia interna (alfa de Cronbach) del instrumento fue de 0.76 y el grupo de pacientes con esquizofrenia tuvo puntajes significativamente menores en todas las dimensiones de la EAP que los controles sanos. Tras estos resultados, se concluyó que la versión en español de la EAP tuvo una adecuada consistencia interna y que discrimina, de forma similar a la escala original, entre los casos con esquizofrenia y los controles sanos⁴⁷.

Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia – 5 factores (PANSS)

La escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) fue desarrollado para proporcionar una evaluación más comprensible de los síntomas de la esquizofrenia⁴⁸. Es un instrumento específico para este trastorno y valorar 3 principales áreas: el síndrome positivo, el negativo y la psicopatología general; desde un punto de vista dimensional^{48, 49} desde un punto de vista categorial (predominio de síntomas positivos o negativos).

La PANSS es una de las escalas clínicas más usadas y refleja una aproximación basada en las consideraciones de un amplio perfil de la psicopatología de la esquizofrenia. Consta de 30 reactivos que se puntúan según una escala Likert desde 1 (ausente) a 7 (extremo) y se evalúan por medio de una entrevista semi-estructurada de 30 a 40 minutos de duración. Siete de los síntomas constituyen la escala positiva (PANSS-P), siete la escala negativa (PANSS-N), y los 16 restantes la escala de psicopatología general (PANSS-PG)⁵⁰.

En estudios recientes se han presentado datos a favor de cinco dominios de la sintomatología (positivo, negativo, cognitivo, ansiedad/depresión y excitación)⁵¹⁻⁵⁴. Esas cinco dimensiones han sido consideradas necesarias para incluir diferentes aspectos

clínicos de la esquizofrenia ⁵⁵, para evaluarlas existe otra escala adicional llamada escala compuesta (PANSS-C), que resulta de restar la puntuación de la escala negativa a la puntuación de la escala positiva: $[PANSS-P] - [PANSSN] = PANSS-C$. Esta escala es un índice bipolar cuyos rangos están entre -42 y 42 y refleja el grado de predominio de un síndrome sobre el otro. La escala de PANSS de cinco factores ha sido validada por Fresan y cols. ⁵⁵, para la población mexicana en 150 pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, los resultados de este estudio apoyan un modelo pentagonal, que se basa la sintomatología esquizofrénica multidimensional evaluada por la escala PANSS, lo que explica el 53,4% de la varianza. Además de que cuenta con una validez interevaluador de 0.80.

Métodos de recolección de datos

El reclutamiento de pacientes se realizó de forma consecutiva en la clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”. Los paciente que fueron incluidos tenían el diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo a los expertos de dicha clínica y fueron reclutados aquellos con subtipos paranoide, desorganizada en control, indiferenciada, y en fase residual, hasta que fue captado el número de pacientes deseado. Los pacientes que cumplieron con el escrutinio inicial fueron aquellos que: 1) tenían alguno de los diagnósticos antes mencionados y 2) pacientes que contaron con un familiar de primer grado con estrecho contacto y conocimiento del curso del padecimiento.

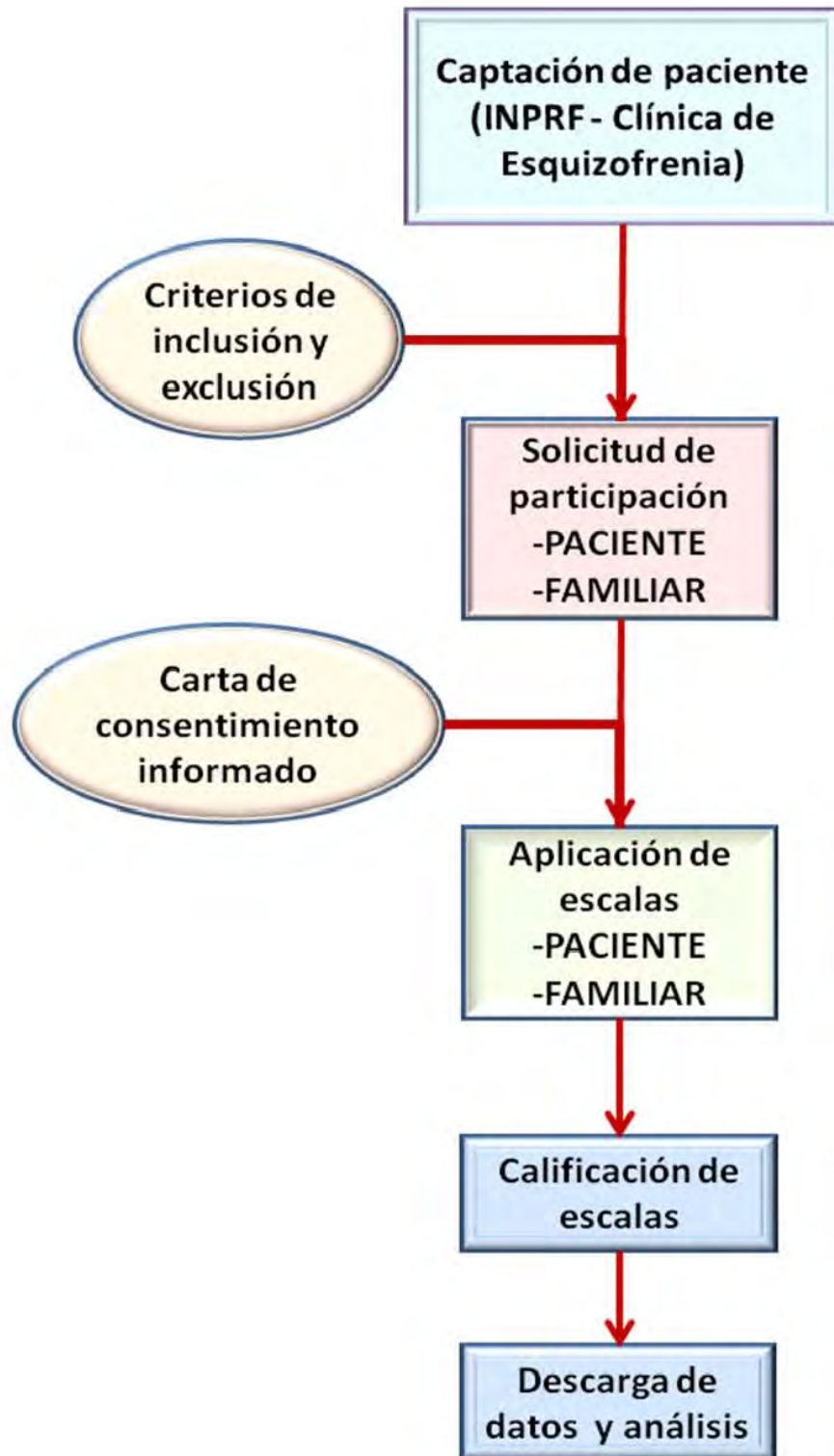
Los candidatos que pasaron el escrutinio fueron invitados a participar directamente, posterior a su consulta y tratando de interrumpir lo menos posible sus actividades, se les explicó el objetivo, ventajas, desventajas y la posibilidad de abandonar el estudio cuando ellos lo dispusieran. Se les pidió su consentimiento para participar por medio de la carta de consentimiento informado.

Una vez que se identificó a un paciente candidato para el estudio y que cumpliera con los criterios de inclusión y brindara su consentimiento informado, se procedió a completar el “Formato de Datos Clínicos Demográficos” (FDCD) del paciente. La recolección de los datos se realizó mediante un interrogatorio directo con el paciente y su familiar (es), con un contacto estrecho y pleno conocimiento de la evolución del padecimiento.

Tras haber completado el FDCD, se procedió a realizar una entrevista exclusiva con el paciente en donde se completó las escalas de gravedad sintomática y la detección de síntomas prodrómicos. La información que se obtuvo fue revisada posteriormente por un experto en el diagnóstico de esquizofrenia (de la Clínica de Esquizofrenia). Una vez finalizada la entrevista con el paciente, se procedió a realizar la entrevista con el familiar, para determinar la detección de síntomas prodrómicos de la enfermedad.

Tras la obtención de la información del paciente y su familiar, los datos fueron vaciados en una base de datos diseñada *ad hoc* para el presente estudio y para su posterior análisis estadístico.

Diagrama de flujo del procedimiento para recolección de información



Plan de análisis de los resultados

Para la descripción de características clínicas y demográficas entre grupos diagnósticos, se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y medias y desviación estándar (D.E.) para las variables continuas.

Como pruebas de hipótesis en la comparación de los distintos grupos se utilizaron pruebas de Chi Cuadrada (X^2) para contrastes categóricos y la t de Student para contrastes continuos.

El nivel de significancia estadística fue fijado con una $p \leq 0.05$.

Implicaciones Éticas

La presente fue una investigación sin riesgo ya que se aplicaron una serie de escalas en las que no se manipuló la conducta del sujeto y fueron entrevistados tanto el paciente como un familiar de primer grado para analizar de forma retrospectiva la detección de los síntomas prodrómicos de esquizofrenia por parte del paciente y su familiar. Así también se evaluó el estado actual de su enfermedad y se interrogó al familiar de primer grado acerca de las etapas de ajuste premórbido del paciente. No se tomaron muestras de ningún tejido biológico, así como tampoco se realizaron intervenciones farmacológicas de ningún tipo.

A todos los pacientes y sus familiares se les informó verbalmente de los procedimientos a realizar y se les solicitó su consentimiento por escrito para su participación en el estudio guardando su confidencialidad y aprobación para reportar los resultados.

Los apartados que constituyen el consentimiento informado del actual estudio fueron: a) la justificación y objetivos de la investigación, b) los procedimientos o consignas a seguir durante la investigación, c) la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgo, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del paciente, c) la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se crearan prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento médico.

En relación a la confidencialidad, a cada uno de los expedientes de los pacientes y sus familiares que aceptaron participar, se les asignó un código numérico y, tanto el nombre, como datos generales se encuentran bajo el resguardo del investigador principal y no aparecerán en ninguno de los reportes que surjan de esta investigación.

Organización

Recursos humanos y materiales

Se utilizó papelería para fotocopias de los instrumentos y las escalas necesarias, así como las cartas de consentimiento informado. El interrogatorio fue realizado por el médico residente interesado y los datos fueron analizados con el asesor metodológico.

Evaluación de costos

Para este estudio solo se requirió de fotocopias de las carpetas de evaluación, lo cual no implicó un costo para la Institución.

Cronograma de actividades

Se entregó el anteproyecto de la tesis el día 14 de septiembre de 2009 encontrándose el interesado cursando el segundo semestre del segundo año de la residencia, posteriormente se hicieron las correcciones necesarias al anteproyecto de investigación entregando el protocolo definitivo el día 07 de diciembre de 2009, el cual fue aceptado el 01 de marzo de 2010. Posteriormente fue aceptado por el Comité de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” el día 07 de abril de 2010. Al ser aceptado el proyecto fue impreso y fotocopiado el material necesario para el estudio y posteriormente se iniciara la recolección de la muestra invitando a los pacientes con esquizofrenia y a uno de sus familiares de primer grado a participar en el estudio, a los que como se mencionó previamente, se les dio a conocer las riesgos, ventajas y desventajas de aceptar participar en el proyecto gracias al uso de la carta de consentimiento informado. En el mes de noviembre de 2010 se completó la recolección de la muestra y en el mes de diciembre del mismo año se realizó el análisis de datos. En el mes de enero y febrero se ha realizado una nueva revisión de la literatura para actualizar los datos del marco teórico y se ha escrito la discusión y las conclusiones de la tesis para ser entregada al ser finalizada.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES				
Actividad	R2-2	R3-1	R3-2	R4-1
Entrega de anteproyecto de investigación	X			
Revisión y cambio de correcciones	X			
Entrega de protocolo definitivo	X			
Revisión por el comité de ética	X			
Fotocopiado del material impreso a ocupar	X			
Inclusión de sujetos de la muestra	X	X		
Aplicación de los instrumentos y escalas	X	X		
Recolección de resultados	X	X	X	
Primer análisis de resultados			X	
Avances del estudio			X	
Análisis definitivo de resultados			X	
Escritura y redacción de la tesis			X	
Impresión de la Tesis				X
Entrega de Tesis				X

- R2-2 = Segundo semestre R2;
- R3-1 = Primer semestre R3;
- R3-2 = Segundo semestre R3;
- R4-1 = Primer semestre R4;
- R4-2 = Segundo semestre R4.

Resultados

a) Características demográficas de la muestra

Se incluyeron un total de 95 pacientes con esquizofrenia con sus respectivos familiares. En cuanto a los pacientes, el 65.3% (n=62) eran hombres y el 34.7% (n=33) restante fueron mujeres, con una edad promedio de 35.1 ± 10.7 años y una escolaridad de 11.4 ± 3.0 años, equivalente al segundo año de bachillerato. La mayoría de los pacientes se encontraba sin pareja al momento del estudio (n=93, 97.9%), siendo solteros el 87.4% y separados o divorciados el 10.5%, y tan solo 2 pacientes (2.1%) reportaron estar casados o en una relación estable.

Los pacientes reportaron en su mayoría tener un bajo nivel socioeconómico (n=51, 53.7%) y el 46.3% restante tener un nivel socioeconómico medio. En cuanto a la principal actividad realizada, el 40% (n=38) se encontraba desempleado, el 32.6% (n=31) con un empleo remunerado, el 18.9% (n=18) eran estudiantes y el 8.4% (n=8) tenían como principal actividad las labores del hogar.

Los familiares de los pacientes incluidos en el estudio en su mayoría eran mujeres (n=66, 69.5%). El 48.4% (n=46) eran las madres de las pacientes, el 22.1% (n=21) los padres, el 20% (n=19) algún hermano y el 9.5% restante (n=9) era algún familiar en segundo grado. La edad promedio reportada fue de 56.5 ± 11.3 años con una escolaridad de 10 ± 4.4 años. El estado civil predominante fue el estatus de casado o en unión estable (n=60, 63.2%), seguido por los familiares que se encontraban solteros (n=14, 14.7%), aquellos que enviudaron (n=13, 13.7%) y finalmente aquellos divorciados o separados (n=8, 8.4%).

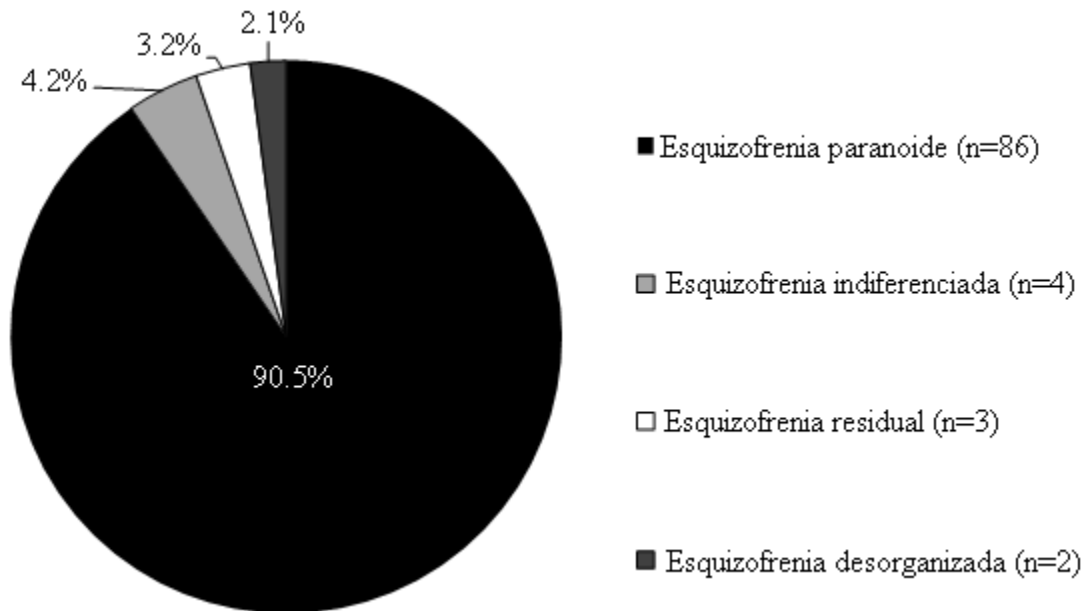
La mayoría de los familiares contaba con un empleo remunerado (n=57, 60%), seguido por aquellos dedicados al estudio (n=34, 35.8%) y solo el 4.2% (n=4) se encontraba desempleado.

b) Características clínicas de la muestra

En la Gráfica 1, se muestra la distribución diagnóstica de los pacientes incluidos. La mayoría de los pacientes tuvieron el diagnóstico de esquizofrenia paranoide (90.5%),

seguido de esquizofrenia indiferenciada (4.2%), esquizofrenia residual (3,2%) y esquizofrenia desorganizada (2.1%).

Gráfica 1. Diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio



La edad de inicio del padecimiento fue a los 23.5 ± 7.8 años con un promedio de duración de la psicosis no tratada (DPNT) de 104.1 ± 190.7 semanas, equivalente a dos años con francos síntomas psicóticos sin recibir atención especializada.

El 51.5% (n=49) de los pacientes reportaron haber tenido alguna hospitalización psiquiátrica en algún momento durante el padecimiento. La edad de la primera hospitalización fue a los 26.5 ± 9.2 años, teniendo un promedio de 1.9 ± 1.4 hospitalizaciones (rango 1 – 7 hospitalizaciones). El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 8.2 ± 9.1 semanas.

c) Gravedad sintomática, ajuste premórbido y funcionamiento actual

En la Tabla 1, se muestran las puntuaciones promedio de las subescalas de la PANSS en la cual se observa una media del Total de la escala de 64.1, DE = 19.7; así como las áreas de evaluación del ajuste premórbido de los pacientes donde la media de la puntuación total fue de 0,41, DE = 0.15; y la media del nivel de funcionalidad global actual, evaluado con la GAF es de 70.4, DE = 7.3.

Tabla 1. Gravedad sintomática, ajuste premórbido y funcionamiento actual de los pacientes incluidos.

	Media	D.E.
PANSS		
Positivo	14.6	6.0
Negativo	19.5	6.8
Cognitivo	14.8	4.9
Excitabilidad	7.3	3.6
Depresión/ Ansiedad	7.9	3.3
Total	64.1	19.7
Ajuste premórbido		
Infancia	0.26	0.20
Adolescencia temprana	0.39	0.20
Adolescencia tardía	0.49	0.20
Edad adulta	0.52	0.21
Ajuste premórbido general	0.43	0.15
Ajuste premórbido total	0.41	0.15
Escala Global de Funcionamiento (GAF)	70.4	7.3

d) Percepción de síntomas prodrómicos

De acuerdo a los datos obtenidos en el apartado de síntomas prodrómicos de la entrevista DIGS, se pudo observar que el 84.2% (n=80) de los pacientes y el 80% (n=76) de sus familiares pudieron identificar la presencia de al menos un síntoma prodrómico antes del inicio del padecimiento ($\chi^2=0.5$, 1 gl, p=0.44).

En la Tabla 2 se muestra la comparación de la frecuencia de reconocimiento de los síntomas prodrómicos específicos evaluados por el DIGS. Se encontraron diferencias en la detección de la suspicacia ($\chi^2=18.47$, 1 gl, p<0.001), así como en la percepción de que los síntomas hayan formado parte de una fase previa de la esquizofrenia ($\chi^2=4.72$, 1 gl, p=0.03).

Tabla 2. Comparación de la identificación positiva de síntomas prodrómicos entre pacientes y familiares.

	Pacientes		Familiares		Estadística
	n	%	n	%	
Aislamiento	44	46.3	42	44.2	$\chi^2=0.08$, 1 gl, p=0.77
Deterioro laboral/escolar	42	44.2	41	43.2	$\chi^2=0.02$, 1 gl, p=0.88
Conductas raras/extravagantes	18	18.9	23	24.2	$\chi^2=0.77$, 1 gl, p=0.37
Deterioro en higiene/aliño	22	23.2	22	23.2	$\chi^2=0.00$, 1 gl, p=1.00
Aplanamiento afectivo	40	42.1	31	32.6	$\chi^2=1.82$, 1 gl, p=0.17
Alteraciones del lenguaje	25	26.3	16	16.8	$\chi^2=2.51$, 1 gl, p=0.11
Pensamiento mágico	33	34.7	22	23.2	$\chi^2=3.09$, 1 gl, p=0.07
Alteraciones sensorio-perceptuales	22	23.2	21	22.1	$\chi^2=0.03$, 1 gl, p=0.86
Anhedonia	40	42.1	31	32.6	$\chi^2=1.82$, 1 gl, p=0.17
Pensamiento referencial	20	21.1	13	13.7	$\chi^2=1.79$, 1 gl, p=0.18
Ansiedad social	38	40.0	32	33.7	$\chi^2=0.81$, 1 gl, p=0.36
Susplicacia	46	48.4	18	18.9	$\chi^2=18.47$, 1 gl, p<0.001
Percepción de síntomas como fase previa de la enfermedad	53	66.3	62	81.6	$\chi^2=4.72$, 1 gl, p=0.03

Adicionalmente a la presencia o ausencia de los síntomas, se evaluó la duración (tiempo total en semanas) percibida de cada síntoma anterior a la presentación de los francos síntomas psicóticos. Como se puede observar en la Tabla 3, podemos encontrar diferencias en la percepción de los pacientes y sus familiares en tres de los síntomas prodrómicos evaluados con la DIGS. Ellos son: alteraciones del lenguaje (t=2.5, 39 gl, p=0.01), ansiedad social (t=2.2, 68 gl, p=0.02) y susplicacia (t=2.0, 62 gl, p=0.04). Siendo mucho más larga la duración de estos tres síntomas la reportada por el paciente que la percibida por sus familiares.

Tabla 3. Comparación de la duración percibida de síntomas prodrómicos entre pacientes y familiares.

	Pacientes		Familiares		Estadística
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Aislamiento	385.1	359.6	449.2	69.3	t=-1.0, 84 gl, p=0.27
Deterioro laboral/escolar	269.8	271.7	367.5	301.4	t=-1.5, 81 gl, p=0.12
Conductas raras/extravagantes	236.6	185.6	253.7	213.2	t=-0.2, 39 gl, p=0.78
Deterioro en higiene/aliño	220.3	231.7	226.9	328.0	t=-0.07, 42 gl, p=0.93
Aplanamiento afectivo	317.8	316.7	398.1	416.8	t=-0.9, 69 gl, p=0.35
Alteraciones del lenguaje	280.2	294.8	108.7	126.9	t=2.5, 39 gl, p=0.01
Pensamiento mágico	266.1	288.9	155.8	234.5	t=1.4, 53 gl, p=0.14
Alteraciones sensorceptuales	190.5	192.4	162.6	170.4	t=0.5, 41 gl, p=0.61
Anhedonia	221.8	218.9	295.3	353.0	t=-1.0, 69 gl, p=0.28
Pensamiento referencial	135.0	136.2	72.3	69.6	t=1.5, 31 gl, p=0.13
Ansiedad social	420.8	355.7	255.8	259.4	t=2.2, 68 gl, p=0.02
Susplicacia	313.8	272.1	180.8	209.6	t=2.0, 62 gl, p=0.04

Una vez realizada la comparación entre pacientes y familiares, se procedió a comparar las características demográficas y clínicas entre aquellos pacientes que identificaron la presencia de síntomas prodrómicos y aquellos que no los identificaron antes del inicio del padecimiento.

e) Características demográficas y clínicas entre pacientes que percibieron la presencia de síntomas prodrómicos y aquellos que no los percibieron.

No se observaron diferencias entre grupos en relación a las características demográficas y clínicas evaluadas en el estudio. No obstante, los pacientes que identifican la presencia de pródromos presentaron un mayor número de hospitalizaciones psiquiátricas (t=-3.3, 47 gl, p=0.002). (Tabla 4).

Tabla 4. Características demográficas y clínicas entre grupos de acuerdo a la identificación de síntomas prodrómicos.

	No Identifican Pródromos n=15		Identifican Pródromos n=80		Estadística
	n	%	n	%	
Género					
Hombre	13	86.7	49	61.3	$\chi^2=3.5$, 1 gl, p=0.06
Mujer	2	13.3	31	38.8	
Estado civil					
Sin pareja	14	93.3	71	88.8	$\chi^2=0.28$, 1 gl, p=0.59
Con pareja	1	6.7	9	11.3	
Ocupación					
Sin trabajo remunerado	12	80.0	52	65.0	$\chi^2=1.2$, 1 gl, p=0.25
Con trabajo remunerado	3	20.0	28	35.0	
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Edad	35.6	11.7	35.0	10.6	t=0.2, 93 gl, p=0.82
Escolaridad	12.1	2.6	11.3	3.1	t=0.9, 93 gl, p=0.34
Edad de inicio del padecimiento	21.1	7.5	24.0	7.8	t=-1.3, 93 gl, p=0.19
Número de hospitalizaciones psiquiátricas	1.1	0.3	2.0	1.5	t=-3.3, 47 gl, p=0.002
Tiempo en semanas de hospitalización	7.2	9.3	8.3	9.2	t=-0.2, 47 gl, p=0.77
Duración de la psicosis no tratada	112.4	122.5	102.5	201.5	t=0.1, 93 gl, p=0.85

Adicionalmente, ambos grupos de pacientes presentaron puntuaciones similares en la gravedad sintomática evaluada con la PANSS, el ajuste premórbido y el funcionamiento global actual (Tabla 5).

Tabla 5. Gravedad sintomática, ajuste premórbido y funcionamiento global actual entre grupos.

	No Identifican Pródromos n=15		Identifican Pródromos n=80		Estadística
	Media	D.E.	Media	D.E.	
PANSS					
Positivo	14.7	6.1	14.6	6.1	t=0.07, 93 gl, p=0.93
Negativo	19.4	7.3	19.6	6.7	t=-0.07, 93 gl, p=0.94
Cognitivo	15.0	4.8	14.8	4.9	t=0.1, 93 gl, p=0.88
Excitabilidad	9.2	4.9	7.0	3.2	t=1.6, 93 gl, p=0.11
Depresión/ Ansiedad	6.8	2.5	8.1	3.4	t=-1.4, 93 gl, p=0.16
Total	62.0	22.3	64.5	19.3	t=-0.4, 93 gl, p=0.64
Ajuste premórbido					
Infancia	0.20	0.16	0.28	0.21	t=-1.3, 93 gl, p=0.17
Adolescencia temprana	0.36	0.18	0.40	0.21	t=-0.7, 93 gl, p=0.46
Adolescencia tardía	0.52	0.17	0.48	0.20	t=0.5, 87 gl, p=0.60
Edad adulta	0.50	0.18	0.52	0.22	t=-0.2, 73 gl, p=0.81
Ajuste premórbido general	0.42	0.10	0.43	0.16	t=-0.3, 93 gl, p=0.75
Ajuste premórbido total	0.40	0.12	0.42	0.15	t=-0.3, 93 gl, p=0.76
Escala Global de Funcionamiento (GAF)	68.3	5.8	70.9	7.5	t=-1.2, 93 gl, p=0.21

Discusión

El objetivo principal del presente estudio fue comparar la identificación de síntomas prodrómicos de forma retrospectiva entre el paciente con esquizofrenia y sus familiares.

La edad promedio de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia se encontró alrededor de los 35 años, la mayoría de los sujetos fueron hombres, aún y cuando la prevalencia a nivel general es similar para ambos géneros. Sin embargo la esquizofrenia suele ser más grave e incapacitante en los hombres. La escolaridad promedio fue a nivel de segundo año de bachillerato, los sujetos se encontraban sin pareja al momento del estudio. Más de la mitad de los pacientes con nivel socioeconómico bajo. Estos datos se han asociado de manera significativa, en estudios previos, a este padecimiento ^{6, 7, 56, 57}.

Los pacientes contaban con el diagnóstico establecido de esquizofrenia no incluyendo psicosis afectivas para un mejor control de la muestra, la mayor parte de ellos con subtipo paranoide, el cual se ha reportado como el más frecuente y el más severo de los subtipos de esquizofrenia a nivel mundial ⁵⁸. El promedio de la edad de inicio del padecimiento fue de 24 años, dato que se ha reportado dentro del rango del comienzo de la esquizofrenia en diversos estudios. ^{6, 7}.

Por otro lado más de la mitad de los pacientes fueron hospitalizados en algún momento de su vida y en más de una ocasión, siendo más frecuentes las hospitalizaciones en los primeros años del curso de la enfermedad. Este dato se puede explicar debido a que la esquizofrenia es un padecimiento ubicado en la psiquiatría dentro de las enfermedades mentales graves¹, la cual puede conducir a un paciente a presentar episodios en los que existan riesgo de auto-agresión o hetero-agresión y en los que la red primaria puede ser insuficiente para contender de forma ambulatoria con el sujeto debido a la intensidad del cuadro ⁵⁹. Permaneciendo, de acuerdo a nuestros hallazgos, en estancias intrahospitalarias prolongadas de hasta dos meses en promedio; es por ello que la esquizofrenia se encuentra dentro de las diez enfermedades más incapacitantes en todo el mundo ⁶⁰.

Las características sociodemográficas de los familiares no fueron estadísticamente significativas, sin embargo la mayor proporción estuvo conformada por las madres de los pacientes.

La duración de psicosis no tratada (DPNT) fue aproximadamente de dos años, similar a los datos reportados en otros países, en los que el tiempo aproximado es de uno a dos años ^{56, 61-66} y en población mexicana de 64 semanas. Se han estudiado diferentes causas acerca de este fenómeno, siendo las principales en nuestro país la carencia de recursos económicos y la búsqueda de atención con algún otro profesional de la salud mental (psicólogo y trabajador social) diferente al psiquiatra, principalmente en los pacientes provenientes de los Centros de Salud ^{56, 67, 68}. La importancia de este dato radica en que la DPNT está relacionada con un pobre pronóstico, predominio de síntomas negativos y mayores déficit cognitivos después del primer episodio psicótico, un inicio insidioso de la enfermedad, mayor número de recaídas y re-hospitalizaciones psiquiátricas durante el curso de la enfermedad, así como una pobre respuesta al tratamiento farmacológico con antipsicóticos. Además, dentro del estudio de síntomas prodrómicos se ha propuesto que estos pueden provocar que los pacientes se vean incapacitados para solicitar atención especializada debido al deterioro conferido por los primeros síntomas, lo que aumentaría la DPNT ⁵⁶.

Al valorar la gravedad del cuadro y la funcionalidad en los pacientes evaluados se observó que éstos se encontraban estables en la mayoría de los casos, lo cual fue uno de los requisitos metodológicos para poder realizar el estudio. Sin embargo, a pesar de que los datos en la escala de PANSS obtenidos no resultaron significativos, se aprecia que los síntomas negativos tenían una mayor puntuación que el resto, la relevancia radica en que, de acuerdo a la literatura, cinco años después de iniciar el primer episodio psicótico inician los síntomas negativos de la enfermedad ⁶ y en general son los síntomas que perduran ya que no existe en la actualidad un tratamiento específico para poder contrarrestarlos con eficacia y en ocasiones pueden aumentar cuando éstos se encuentran asociados a síntomas extrapiramidales ⁶⁹. Con relación al ajuste premórbido todos los pacientes presentaron una tendencia hacia el deterioro en este rubro, lo cual se correlaciona con la literatura en la que se menciona que aproximadamente 25% de los pacientes con esquizofrenia tienen un ajuste premórbido anormal, lo cual es importante ya que en grupos de ultra-alto riesgo (UAR) de psicosis ¹¹ amplía el riesgo de desarrollar el padecimiento ⁷. La funcionalidad de los sujetos evaluados de acuerdo a la GAF en la actualidad fue en general regular.

Estamos concientes de que el presente estudio cuenta con algunas limitaciones, entre ellas el sesgo de recuerdo ya que, en algunos casos, los sujetos tienen una evolución prolongada de la enfermedad ⁷⁰ y otros han sido tratados de forma crónica con antipsicóticos típicos ⁷¹, lo que puede conducir a deficiencias cognitivas que impidan una mejor recolección de datos. Además, dentro de los estudios retrospectivos se han descrito también limitaciones en que los síntomas prodrómicos en ocasiones pueden valorarse como irrelevantes, por deficiencias en la memoria selectiva, por olvido de la información pertinente ^{23, 72, 73}. Por otro lado, la DIGS es una herramienta de tamizaje de síntomas prodrómicos, sin embargo cuenta con los síntomas prodrómicos que se encuentran en las entrevistas del SIPS y SOPS diseñadas por Miller ⁷⁴.

A pesar de ello, el valor de nuestro estudio radica en primer lugar en que nuestra hipótesis acerca de que los pacientes con esquizofrenia identificarían con mayor frecuencia la presencia de síntomas prodrómicos en comparación con sus familiares de primer grado fue comprobada. Encontramos que los pacientes detectaron de una forma más temprana los síntomas prodrómicos como las alteraciones del lenguaje, la ansiedad social y la suspicacia a diferencia de sus familiares; así como el hecho de que la suspicacia fue reconocida por muchos más pacientes que familiares. Se han señalado en estudios previos que la suspicacia tiende a ser uno de los síntomas mayormente identificados en los estudios de pródromos ^{10, 14, 23} y que, en un estudio reciente de Salokangas, se comenta que puede favorecerse por la “percepción de actitud la actitud negativa de los otros”, lo cual predeciría la probable presentación de un episodio de psicosis ⁷⁵. Sin embargo no se había reportado previamente que los pacientes identificaran este síntoma de una forma más temprana que sus familiares. Por otro lado, podemos observar otras alteraciones que fueron significativas, entre ellas la de ansiedad social, la cual es el síntomas prodrómico que los sujetos apreciaron de una forma más temprana, seguido por la suspicacia y posteriormente por las alteraciones del lenguaje. En la literatura se señala que los síntomas prodrómicos comienzan aproximadamente 32 meses antes del primer episodio psicótico ⁷⁶, sin embargo nosotros encontramos que los pacientes identificaron los síntomas hasta 8 años antes del inicio del padecimiento; en otros estudio se aprecia que la fase prodrómica puede ser prolongada, progresiva y lenta, en especial en el grupo de mujeres, lo que se puede explicar por el inicio más tardío de la psicosis. Otro punto a

tratar es la evolución sintomatológica de los pródromos, en los que se señala que de forma más temprana hay cambios conductuales y posteriormente de índole social, entre ellos la dificultad para relacionarse y mantener las relaciones ⁷⁶. En nuestro estudio encontramos que los síntomas relacionados a las capacidades sociales como la ansiedad social están presentes desde etapas muy tempranas de la fase prodrómica, lo cual se ha descrito en la literatura, en donde desde la infancia se encuentra fallas de la socialización. Esto es de remarcarse ya que los niños que años más tarde desarrollaban esquizofrenia, presentaban una falta de respuesta emocional marcada en edades tempranas ⁷. Más aún, de acuerdo a Bota y cols. ⁷⁶, los síntomas prodrómicos pueden ser fenomenológicamente diferentes a través de los diferentes periodos de la fase prodrómica. Por lo tanto, a diferencia del estudio de Herz²¹, en el que no propiamente describían síntomas prodrómicos previos al primer episodio psicótico, sino síntomas que eran llamados “pródromos de recaída” y en los que no se encontraron diferencias significativas entre la detección del familia y del paciente, el presente estudio nos muestra que los síntomas son detectados por los pacientes de manera más temprana. El que Herz no haya encontrado diferencias en la detección de síntomas puede deberse a que, al haber presentado ya un episodio psicótico, los familiares están más pendientes de los síntomas a diferencia de las fases previas a la enfermedad.

Por otro lado, un resultado sorprendente es que los pacientes detectan significativamente un mayor número de síntomas prodrómicos y de una forma más temprana. Más no identifican que estos sean parte de una etapa temprana de la enfermedad. Lo cual se puede explicar por factores como el deterioro cognitivo, la gravedad de los síntomas prodrómicos ²³ y, más probablemente, la disminución del insight ⁷⁷ en los pacientes que se encuentran en esta fase. Lo interesante es que si los pacientes detectan los síntomas prodrómicos y no los consideran parte de una patología pueden retrasar el tiempo en recibirían ayuda, ya que los familiares detectan los síntomas hasta 41 meses después (3.4 años) que ellos. Lo cual es señalado por Fresan, quien comenta que el retraso en el diagnóstico y tratamiento incrementa el riesgo de que los síntomas de la enfermedad y el deterioro psicosocial del paciente empeoren, haciendo más difícil el tratamiento y, por ende, conlleva a un peor pronóstico ⁽¹⁰⁾, así como una deterioro social progresivo ^{17, 18}.

Al comparar entre los grupos de pacientes que percibieron síntomas prodrómicos y aquellos que no los percibieron se detectó que no hubo diferencias en los datos sociodemográficos. La mayoría eran hombres, sin pareja y sin trabajo remunerado. Se debe señalar que el curso de la esquizofrenia, desde la fase prodrómica hasta el resultado posterior, es influenciado por variables sociales, incluyendo la posición económica y el estado marital. Los individuos que eventualmente son diagnosticados con esquizofrenia son individuos solteros a comparación a los demás, muchos tienen 20 años, previos al diagnóstico, donde el riesgo relativo es aproximadamente 4 veces mayor. El efecto es mayor para hombres, posiblemente porque el inicio temprano ocurre durante los años de formación de matrimonio. Los individuos que comúnmente son diagnosticados con esquizofrenia se encuentran desempleados a comparación de otros ¹⁷.

Un dato muy valioso de esta comparación sociodemográfica entre grupos es que el apartado de número de hospitalizaciones fue significativo y se puede observar que en promedio los pacientes que detectan pródromos tienen el doble de hospitalizaciones que los que no los detectan, dato que no se ha reportado en la literatura. Creemos que este fenómeno se deba a que desde la fase prodrómica los sujetos presentan fallas cognitivas, deterioro funcional ⁷⁸⁻⁸² y episodios de psicosis con mayor agresividad auto-dirigida y hetero-dirigida ⁵⁶. Lo anterior nos orienta hacia un cuadro de mayor intensidad en los primeros años del curso del padecimiento.

Al realizar la comparación entre los grupos previamente señalados, fue posible apreciar que ambos muestran un funcionamiento actual moderadamente adecuado, al igual que la gravedad sintomática, no habiendo diferencias significativas. Es posible que esto se deba a que los participantes de este estudio se encontraban estables en el momento de ser interrogados. Sin embargo, aunque no hubo diferencias, en ambos grupos se aprecia que en el ajuste previo existe una tendencia lineal hacia el deterioro en ambos grupos. Este dato, como se había señalado previamente, se encuentra en pacientes con esquizofrenia y se ha reportado en varios estudios previos, en ellos se aprecia principalmente un deterioro en la esfera social y académica en etapas tempranas de la vida (infancia y adolescencia) que van empeorando progresivamente ⁸³⁻⁸⁵. En un estudio reciente se valoró el ajuste social en sujetos que se encontraban dentro del grupo de ultra-alto riesgo de psicosis, encontrando una correlación con la presencia de síntomas afectivos y en especial

síntomas negativos evaluados con la Escala de síntomas prodrómicos (SOPS)⁸⁶. Se ha sugerido que la presencia de un mal ajuste premórbido en sujetos que presentaran psicosis es un factor predictor de un mayor tiempo de psicosis no tratada^{87, 88} y la pobre socialización en la infancia es un rasgo que se ha descrito anteriormente como indicador de mal pronóstico y conceptualizado probablemente como la manifestación temprana de la sintomatología mórbida.⁷ Con relación a lo anterior, sería importante que se valorara en sujetos con primer episodio psicótico ya que las diferencias podrían estar relacionadas con la gravedad y la evolución del padecimiento.

Esta investigación es una de las pocas aportaciones que se han hecho de síntomas prodrómicos en nuestro país, es muy valiosa al contar con datos de síntomas prodrómicos en población mexicana. El interés de conocer más acerca de la fenomenología, estudios paraclínicos y la detección de la sintomatología prodrómica de la psicosis se fundamenta en poder realizar una detección temprana y atender de una forma oportuna a los sujetos que están en riesgo de desarrollar psicosis, así como poder retrasar y, de ser posible, detener el curso de la enfermedad. Las ventajas que esto puede traer son: disminuir la incidencia de casos de la enfermedad, retrasar el periodo de inicio de la enfermedad, disminuir los costos de los tratamientos de mantenimiento y recaídas pero muy en especial mejorar la calidad de vida en estos sujetos gracias a la intervención primaria (preventiva)⁸⁹.

Finalmente, ya que estudios recientes han demostrado que la capacidad de insight⁷⁷ en los pacientes con síntomas prodrómicos está disminuido, y como hemos señalado previamente la suspicacia tiende a ser un síntomas muy frecuente, además de la ansiedad social y las alteraciones del lenguaje, es un reto para el clínico detectar los síntomas, buscar de forma directiva estas características clínicas y evaluar el funcionamiento premórbido. Así como tener en cuenta que dentro del estudio de pródromos la información que se obtiene de la familia es una herramienta importante para la detección de esta fase de la enfermedad ya que muchos de los datos también son detectados por los familiares, los cuales, de acuerdo a nuestros hallazgos, tienen una mayor conciencia de que los síntomas son parte del padecimiento.

Conclusiones

- La detección de síntomas prodrómicos es diferente entre pacientes y familiares.
- Los pacientes identifican la sintomatología prodrómica de forma más temprana que sus familiares.
- Los familiares identifican que los síntomas prodrómicos son parte de un padecimiento a diferencia de los pacientes.
- A pesar de que no hubo diferencias entre la gravedad y funcionalidad actual, así como ajuste premórbido entre grupos de pacientes que detecta pródromos y los que nos los detectan, el funcionamiento premórbido tiene una tendencia al deterioro en ambos grupos.
- Se deben de analizar factores como deterioro cognitivo, intensidad de síntomas prodrómicos y el insight como factores asociados a la dificultad para reconocer los síntomas prodrómicos como parte de una enfermedad.
- Para disminuir el sesgo de recuerdo se podría replicar este estudio en el periodo de remisión del primer episodio psicótico.
- Se deben de seguir realizando estudios enfocados en poder aumentar la especificidad y sensibilidad de las herramientas diagnósticas de los síntomas prodrómicos para disminuir así la cantidad de falsos negativos para el riesgo de transición a psicosis.
- Es de importancia realizar campañas de detección de fases tempranas a la psicosis ya que la esquizofrenia es un padecimiento que conlleva a un deterioro grave de la funcionalidad, costos elevados para la familia, así como para las instancias de salud. En México, la prevalencia es del 1%, por lo que se calcula que existen aproximadamente 1, 000, 000 de personas que padecen esquizofrenia.
- Los planes enfocados a la prevención de las enfermedades mentales disminuyen la gravedad de los cuadros, reducen costos de atención y mejoran la calidad de vida de los pacientes, por lo que se deberá de trabajar de esta manera hacia los trastornos del espectro de la esquizofrenia.

Documentos anexos

I. Consentimiento informado (paciente)

Detección de síntomas prodrómicos: Estudio comparativo de la percepción del paciente con esquizofrenia y sus familiares

Carta de consentimiento

PACIENTE

Nombre del paciente: _____

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRF), este estudio requiere de su consentimiento voluntario. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Objetivo del estudio:

El objetivo del presente estudio es valorar mediante entrevistas clínicas a pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia y uno de sus familiares con quien lleve un contacto más estrecho, de preferencia la madre. Nos interesa estudiar la presencia de algunos síntomas previos al diagnóstico de esquizofrenia, también llamados síntomas prodrómicos y la forma en la que han influido en el curso del padecimiento. Para el estudio, requerimos de su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información.

Procedimientos del estudio

Los pacientes que acepten participar en este estudio serán entrevistados por psiquiatras. Una vez establecido el diagnóstico y corroborado por los médicos adscritos de la Clínica de Esquizofrenia del INPRF, se le realizará una entrevista en la cual se obtendrán algunos datos generales de la enfermedad como la edad de inicio, número de hospitalizaciones, antecedente de uso de sustancias, etc. Una vez completada esta entrevista se valorará la presencia de síntomas prodrómicos y se le harán preguntas relacionadas con su funcionamiento global a lo largo de la vida. Finalmente, se le harán algunas preguntas para evaluar la presencia y gravedad actual de los síntomas de la enfermedad.

Procedimiento:

- 1.- Se pedirá su cooperación para realizar las entrevistas.
- 2.- Las entrevistas serán sin cargo económico alguno.
- 3.- Su participación en este estudio es voluntaria y previa consulta con los investigadores asignados, usted podrá retirarse en el momento que lo desee sin que esto afecte su tratamiento médico en el INPRF.

Ventajas

- 1.- Su participación en el presente estudio no representa ninguna ventaja directa para usted
- 2.- Sin embargo, las evaluaciones realizadas en este estudio permitirán conocer mejor la naturaleza y el curso de la enfermedad, principalmente en la detección de los síntomas iniciales de la misma.
- 3.- Usted podrá discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas.
- 4.- Indirectamente usted ayudará a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de la esquizofrenia.

Desventajas

- 1.- Su participación en el presente estudio representa un riesgo mínimo para usted ya que algunas preguntas que sean interrogadas podrían generar incomodidad, sin embargo se le explicará la necesidad de realizarlas, se resolverán sus dudas acerca de ellas y usted podrá no responder en caso de que así lo decida. Todos los procedimientos se encaminan a la realización de entrevistas

Confidencialidad

Los datos obtenidos a partir de estas entrevistas son confidenciales. Se asignará un código numérico a los expedientes por lo que su nombre no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se elaboren con la información obtenida.

Disposiciones Generales

Si requiere información adicional o tiene alguna duda al respecto del estudio, puede comunicarse con el Dr. Joaquín Ricardo Gutiérrez Soriano en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, ubicado en la Calzada México-Xochimilco No. 101, colonia San Lorenzo Huipulco, en la Delegación Tlalpan, de 08:00 a 17:00 horas o también al teléfono 4160-5257.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído la carta de consentimiento informado y entiendo de qué se trata el estudio. He hablado directamente con el responsable del estudio y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Puedo hacer cualquier pregunta en cualquier momento de la investigación.

ACEPTO VOLUNTARIAMENTE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi relación con la institución. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados ya que será registrada con un código numérico. Además, recibí una copia de la carta de consentimiento.

Si tengo alguna pregunta puedo comunicarme con el Dr. Joaquín Ricardo Gutiérrez de 08:00 a 17:00 horas al teléfono 4160-5257.

_____	_____
Firma del Paciente	Fecha

Nombre del Paciente	
_____	_____
Firma del Familiar o representante legal	Fecha

Nombre del Familiar o representante legal	
_____	_____
Firma del Testigo	Fecha

Nombre del Testigo	
_____	_____
Firma del Investigador	Fecha

II. Consentimiento informado (familiar)

Carta de Consentimiento

FAMILIAR

Nombre del familiar: _____

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRF), este estudio requiere de su consentimiento voluntario. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Objetivo del estudio:

El objetivo del presente estudio es valorar mediante entrevistas clínicas a pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia y uno de sus familiares con quien lleve un contacto más estrecho, de preferencia la madre. Nos interesa estudiar la presencia de algunos síntomas previos al diagnóstico de esquizofrenia, también llamados síntomas prodrómicos, y la forma en la que han influido en el curso del padecimiento. Para el estudio, requerimos de su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información.

Procedimientos del estudio

Se le está invitando a participar debido a que es el familiar con mayor información en relación al curso del padecimiento de su paciente. Aquel familiar que acepte participar en este estudio será entrevistado por psiquiatras. Se le realizará una entrevista en la cual se obtendrán algunos datos generales como su edad, estado civil, ocupación, etc. Posteriormente se le realizará una entrevista para evaluar si usted percibió los síntomas prodrómicos de la enfermedad en su paciente.

Procedimiento:

- 1.- Se pedirá su cooperación para realizar las entrevistas.
- 2.- Las entrevistas serán sin cargo económico alguno.
- 3.- Su participación en este estudio es voluntaria y previa consulta con los investigadores asignados, usted podrá retirarse en el momento que lo desee sin que esto afecte el tratamiento médico de su paciente en el INPRF.

Ventajas

- 1.- Su participación en el presente estudio no representa ninguna ventaja directa para usted o su paciente.
- 2.- Sin embargo, las evaluaciones realizadas en este estudio permitirán conocer mejor la naturaleza y el curso de la enfermedad, principalmente en la detección de los síntomas iniciales de la misma.
- 3.- Usted podrá discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas.
- 4.- Indirectamente usted ayudará a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de la esquizofrenia.

Desventajas

- 1.- Su participación en el presente estudio representa un riesgo mínimo para usted ya que algunas preguntas que sean interrogadas podrían generar incomodidad, sin embargo se le explicará la necesidad de realizarlas, se resolverán sus dudas acerca de ellas y usted podrá no responder en caso de que así lo decida. Todos los procedimientos se encaminan a la realización de entrevistas

Confidencialidad

Los datos obtenidos a partir de estas entrevistas son confidenciales. Se asignará un código numérico a los expedientes, por lo que su nombre no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se elaboren con la información obtenida.

Disposiciones Generales

Si requiere información adicional o tiene alguna duda al respecto del estudio, puede comunicarse con el Dr. Joaquín Ricardo Gutiérrez Soriano en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, ubicado en la Calzada México-Xochimilco No. 101, colonia San Lorenzo Huipulco, en la Delegación Tlalpan, de 08:00 a 17:00 horas o también al teléfono 4160-5257.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído la carta de consentimiento informado y entiendo de qué se trata el estudio. He hablado directamente con el responsable del estudio y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Puedo hacer cualquier pregunta en cualquier momento de la investigación.

ACEPTO VOLUNTARIAMENTE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi relación con la institución. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de la carta de consentimiento.

Si tengo alguna pregunta puedo comunicarme con el Dr. Joaquín Ricardo Gutiérrez de 08:00 a 17:00 horas al teléfono 4160-5257.

_____	_____
Firma del Familiar	Fecha

Nombre del Familiar	
_____	_____
Firma del Testigo	Fecha

Nombre del Testigo	
_____	_____
Firma del Testigo	Fecha

Nombre del Testigo	
_____	_____
Firma del Investigador	Fecha

Nombre del Investigador	

Referencias

1. Jablensky A. Handicap and disability: words versus concepts. *Disabil Rehabil.* 2000;22(11):513-4; discussion 26-7.
2. Health NIoM. *Schizophrenia: U.S. Department of health and human services*; 2007.
3. Dolengevich SH. Alteraciones cerebrales en esquizofrenia. *An Med Asoc Med Hosp ABC.* 1996;41(3):110-3.
4. American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR.* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
5. World Health Organization., ebrary Inc. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders diagnostic criteria for research.* Geneva: World Health Organization; 1993. Available from: <http://libproxy.unm.edu/login?url=http://site.ebrary.com/lib/unma/Doc?id=10227086>.
6. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am.* 2007;30(3):323-38.
7. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan HI. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry.* 8th ed. ed. Philadelphia, Pa. ; London: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
8. Frenk J. *Programa de Acción en Salud Mental.* Salud Sd, editor. México: Secretaría de Salud; 2001.
9. McGorry PD, Killackey E, Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry.* 2008;7(3):148-56.

10. Fresan A. Oportuna e Intervención Temprana en la Esquizofrenia. Guías de la práctica clínica: diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia en el primer y segundo nivel de atención. 2009;(Material Inedito).
11. Mrazek PB, Haggerty RJ. Reducing risks for mental disorders : frontiers for preventive intervention research. Institute of Medicine. Committee on Prevention of Mental D. Washington, D.C.: National Academy Press; 1994.
12. Haroun N, Dunn L, Haroun A, Cadenhead KS. Risk and protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research. Schizophr Bull. 2006;32(1):166-78.
13. Ruiz M. Pródromo. 1999; Available from: http://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/Prodromo#.
14. Norman RM, Malla AK. Prodromal symptoms of relapse in schizophrenia: a review. Schizophr Bull. 1995;21(4):527-39.
15. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. Schizophr Bull. 1996;22(2):353-70.
16. Bustillo J, Buchanan RW, Carpenter WT, Jr. Prodromal symptoms vs. early warning signs and clinical action in schizophrenia. Schizophr Bull. 1995;21(4):553-9.
17. White T, Anjum A, Schulz SC. The schizophrenia prodrome. Am J Psychiatry. 2006;163(3):376-80.
18. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. Aust N Z J Psychiatry. 1996;30(5):587-99.

19. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, McGorry PD. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res.* 2003;60(1):21-32.
20. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(2):158-64.
21. Herz MI, Melville C. Relapse in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1980;137(7):801-5.
22. American Psychiatric Association. Task Force on DSM-III. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-III. II ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1968.
23. Compton MT, Goulding SM, Walker EF. Characteristics of the retrospectively assessed prodromal period in hospitalized patients with first-episode nonaffective psychosis: findings from a socially disadvantaged, low-income, predominantly African American population. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(10):1279-85.
24. Addington J, Van Mastrigt S, Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. *Psychol Med.* 2004;34(2):277-84.
25. National Institute of Mental Health MGI. Diagnostic Interview for Genetic Studies. Training Manual. Bethesda, Md.: National Institute of Mental Health; 1992.
26. Endicott J, Spitzer R. A diagnostic interview: The Schedules for affective disorders and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry.* 1978;35:837-44.
27. Hedlund J, Vieweg B. Structured psychiatric interviews: a comparative review. *Journal of Operative Psychiatry.* 1981;12:39-67.

28. Andreasen N, Flaum M, Arndt S. The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Archives of General Psychiatry*. 1992;49(8):615-23.
29. Spitzer R, Williams J, Gibbon M, First M. Structured Clinical Interview For DSM-III-R, Patient Edition. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1989.
30. Caraveo J, Gonzalez C, Ramos L. Concurrent validity of the DIS: experience with psychiatric patients in Mexico City. *Hispanic Journal of Behaviour and Science*. 1991;13:66-77.
31. Robins L, Helzer J, Croughan J, Ratcliff K. National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule. Its history, characteristics, and validity. *Archives of General Psychiatry*. 1981;38(4):381-9.
32. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 1987.
33. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
34. Nurnberger JI, Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, Severe JB, Malaspina D, Reich T. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Archives of General Psychiatry*. 1994;51(11):849-59; discussion 63-4.
35. Roy-Byrne P, Post R, Uhde T, Porcu T, Davis D. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1985;317:1-34.

36. Cummings J. Organic psychosis: delusional disorders and secondary mania. *Psychiatric Clinics of North America*. 1986;9:292-311.
37. Davison K, Bagley C. Schizophrenia-like psychosis associated with organic disorders of the central nervous system: a review of the literature. *British Journal of Psychiatry*. 1969;4:113-84.
38. Propping P. Genetic disorders presenting as "schizophrenia". Karl Bonhoeffer's early view of the psychoses in the light of medical genetics. *Hum Genet*. 1983;65(1):1-10.
39. Andreasen N. *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City: University of Iowa; 1984.
40. Andreasen N. *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City: University of Iowa; 1983.
41. Escamilla MA, McInnes LA, Spesny M, Reus VI, Service SK, Shimayoshi N, Tyler DJ, Silva S, Molina J, Gallegos A, Meza L, Cruz ML, Batki S, Vinogradov S, Neylan T, Nguyen JB, Fournier E, Araya C, Barondes SH, Leon P, Sandkuijl LA, Freimer NB. Assessing the feasibility of linkage disequilibrium methods for mapping complex traits: an initial screen for bipolar disorder loci on chromosome 18. *American Journal of Human Genetics*. 1999;64(6):1670-8.
42. Escamilla MA, Spesny M, Reus VI, Gallegos A, Meza L, Molina J, Sandkuijl LA, Fournier E, Leon PE, Smith LB, Freimer NB. Use of linkage disequilibrium approaches to map genes for bipolar disorder in the Costa Rican population. *American Journal of Medical Genetics*. 1996;67(3):244-53.
43. Freimer NB, Reus VI, Escamilla M, Spesny M, Smith L, Service S, Gallegos A, Meza L, Batki S, Vinogradov S, Leon P, Sandkuijl LA. An approach to investigating

linkage for bipolar disorder using large Costa Rican pedigrees. *American Journal of Medical Genetics*. 1996;67(3):254-63.

44. Escamilla M. Rationale and reliability of the Spanish version of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS). The University of Texas, San Antonio; 2002.

45. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1982;8(3):470-84.

46. Haas GL, Sweeney JA. Premorbid and onset features of first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1992;18(3):373-86.

47. López M, Rodríguez S, Apiquian R, Páez F, Nicolini H. Estudio de traducción y validación de la Escala de Ajuste Premórbido para Pacientes con Esquizofrenia. *Salud Mental*. 1996;19(3):24-9.

48. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.

49. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res*. 1988;23(1):99-110.

50. White L, Harvey PD, Opler L, Lindenmayer JP. Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia. A multisite, multimodel evaluation of the factorial structure of the Positive and Negative Syndrome Scale. The PANSS Study Group. *Psychopathology*. 1997;30(5):263-74.

51. Emsley R, Rabinowitz J, Torreman M. The factor structure for the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in recent-onset psychosis. *Schizophr Res*. 2003;61(1):47-57.

52. Lancon C, Aghababian V, Llorca PM, Auquier P. Factorial structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): a forced five-dimensional factor analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 1998;98(5):369-76.
53. Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB. Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophr Res.* 1995;14(3):229-34.
54. Lykouras L, Oulis P, Psarros K, Daskalopoulou E, Botsis A, Christodoulou GN, Stefanis C. Five-factor model of schizophrenic psychopathology: how valid is it? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250(2):93-100.
55. Fresán A, De la Fuente-Sandoval C, Loyzaga C, García-Anaya M, Meyenberg N, Nicolini H, Apiquian R. A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale in Mexican schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2005;72(2-3):123-9.
56. García I, Fresan A, Medina-Mora ME, Ruiz GM. Impacto de la duración de la psicosis no tratada (DPNT) en el curso y pronóstico de la esquizofrenia. *Salud Mental.* 2008;31(6):479-85.
57. Escamilla R. Factores de riesgo pediátricos y ginecobstétricos para el desarrollo de esquizofrenia. México, D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México; 2008.
58. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 2005;50(13 Suppl 1):7S-57S.
59. Fitzgerald P, Kulkarni J. Home-oriented management programme for people with early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998;172(33):39-44.
60. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res.* 2008;100(1-3):4-19.

61. Apiquián R, Páez F, Loyzaga C, Cruz E, Gutiérrez D, Suárez JA, Ulloa RE, Fresán A, Vallejo G, Nicolini H, Medina-Mora ME. Estudio mexicano del primer episodio psicótico: Resultados preliminares, características sociodemográficas y clínicas. *Salud Mental*. 1997;20(supl. 3):1-7.
62. Fuchs J, Steinert T. Patients with a first episode of schizophrenia spectrum psychosis and their pathways to psychiatric hospital care in South Germany. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004;39(5):375-80.
63. Fuchs J, Steinert T. [Pathways to psychiatric care and duration of untreated psychosis in first-episode psychosis patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2002;70(1):40-5.
64. Black K, Peters L, Rui Q, Milliken H, Whitehorn D, Kopala LC. Duration of untreated psychosis predicts treatment outcome in an early psychosis program. *Schizophr Res*. 2001;47(2-3):215-22.
65. Compton MT, Kaslow NJ, Walker EF. Observations on parent/family factors that may influence the duration of untreated psychosis among African American first-episode schizophrenia-spectrum patients. *Schizophr Res*. 2004;68(2-3):373-85.
66. Pek E, Mythily S, Chong SA. Clinical and social correlates of duration of untreated psychosis in first-episode psychosis patients. *Ann Acad Med Singapore*. 2006;35(1):24-6.
67. Caraveo J, Mas Condes C. Necesidades de la población y desarrollo de los servicios de salud mental. *Salud Pública Mex*. 1990;32(5):523-31.

68. Uçok A, Polat A, Genç A, Cakir S, Turan N. Duration of untreated psychosis may predict acute treatment response in first-episode schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2004;38(2):163-8.
69. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res.* 2010;122(1-3):1-23.
70. Siever LJ, Davis KL. The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry.* 2004;161(3):398-413.
71. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Capuano G, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Davis CE, Hsiao JK, Lieberman JA, CATIE Investigators, Neurocognitive Working Group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(6):633-47.
72. Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 1999;156(9):1358-66.
73. Rushe TM, Woodruff PW, Murray RM, Morris RG. Episodic memory and learning in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 1999;35(1):85-96.
74. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Somjee L, Markovich PJ, Stein K, Woods SW. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry.* 2002;159(5):863-5.
75. Salokangas RK, Patterson P, Heinimaa M, Svirskis T, From T, Vaskelainen L, Klosterkötter J, Ruhrmann S, von Reventlow HG, Juckel G, Linszen D, Dingemans P, Birchwood M, the EPOS Group. Perceived negative attitude of others predicts transition

to psychosis in patients at risk of psychosis. *Eur Psychiatry*. 2011 Feb 4. [Epub ahead of print].

76. Bota RG, Ricci WF. Empathy as a method of identification of the debut of the prodrome of schizophrenia. *Bull Menninger Clin*. 2007;71(4):312-24.

77. Bota RG, Munro JS, Ricci WF, Bota DA. The dynamics of insight in the prodrome of schizophrenia. *CNS Spectr*. 2006;11(5):355-62.

78. Niendam TA, Bearden CE, Zinberg J, Johnson JK, O'Brien M, Cannon TD. The course of neurocognition and social functioning in individuals at ultra high risk for psychosis. *Schizophr Bull*. 2007;33(3):772-81.

79. Addington J, Penn D, Woods SW, Addington D, Perkins DO. Social functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2008;99(1-3):119-24.

80. Fusar-Poli P, Byrne M, Valmaggia L, Day F, Tabraham P, Johns L, McGuire P, OASIS Team. Social dysfunction predicts two years clinical outcome in people at ultra high risk for psychosis. *J Psychiatr Res*. 2010;44(5):294-301.

81. Brugger S, Davis JM, Leucht S, Stone JM. Proton magnetic resonance spectroscopy and illness stage in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2011;69(5):495-503.

82. Mittal VA, Daley M, Shiode MF, Bearden CE, O'Neill J, Cannon TD. Striatal volumes and dyskinesic movements in youth at high-risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2010;123(1):68-70.

83. Walshe M, Taylor M, Schulze K, Bramon E, Frangou S, Stahl D, Kravariti E, Daly E, Fearon P, Murray RM, McDonald C. Familial liability to schizophrenia and premorbid adjustment. *Br J Psychiatry*. 2007;191:260-1.

84. Isohanni M, Jones P, Kempainen L, Croudace T, Isohanni I, Veijola J, Räsänen S, Wahlberg KE, Tienari P, Rantakallio P. Childhood and adolescent predictors of schizophrenia in the Northern Finland 1966 birth cohort--a descriptive life-span model. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250(6):311-9.
85. Allen DN, Frantom LV, Strauss GP, van Kammen DP. Differential patterns of premorbid academic and social deterioration in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;75(2-3):389-97.
86. Corcoran CM, Kimhy D, Parrilla-Escobar MA, Cressman VL, Stanford AD, Thompson J, David SB, Crumbley A, Schobel S, Moore H, Malaspina D. The relationship of social function to depressive and negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Psychol Med*. 2011;41(2):251-61.
87. Shrivastava A. Prodromal research: Public health initiatives for prevention of schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2010;52(1):13-6.
88. Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Abel MB, Øhlenschlaeger J, Christensen TØ, Krarup G, Jørgensen P, Nordentoft M. The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2008;38(8):1157-66.
89. de Koning MB, Bloemen OJ, van Amelsvoort TA, Becker HE, Nieman DH, van der Gaag M, Linszen DH. Early intervention in patients at ultra high risk of psychosis: benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119(6):426-42.