



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL**

**PSICOPATOLOGIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS  
A PRÓDROMOS DE PSICOSIS Y SU EVOLUCIÓN A 5 MESES EN  
ADOLESCENTES DE 10 A 18 AÑOS EN LA POBLACIÓN DEL  
HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL “JUAN N. NAVARRO”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:**

**“ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRIA INFANTIL  
Y DE LA ADOLESCENCIA”**

**PRESENTA**

**RAFAELA CHAVEZ PEÑA**

**TUTOR TEORICO:**

**DRA. EDITH PADRÓN SÁLOMON**

**TUTOR METODOLÓGICO:**

**DRA. ROSA ELENA ULLOA FLORES**



MÉXICO, D.F. 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL**

**TITULO:**

PSICOPATOLOGIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A PRÓDROMOS DE PSICOSIS Y SU EVOLUCIÓN A 5 MESES EN ADOLESCENTES DE 10 A 18 AÑOS EN LA POBLACIÓN DEL HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL “JUAN N. NAVARRO”

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE “ESPECIALIZACIÓN EN  
PSIQUIATRIA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA

PRESENTA: RAFAELA CHAVEZ PEÑA

TUTOR TEORICO

TUTOR METODOLÓGICO

---

DRA. EDITH PADRÓN SÁLOMON

---

DRA. ROSA ELENA ULLOA FLORES

20011

## ÍNDICE

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| Marco teórico -----             | 3  |
| Planteamiento del problema----- | 12 |
| Justificación-----              | 12 |
| Hipótesis-----                  | 12 |
| Objetivos-----                  | 13 |
| Material y métodos-----         | 13 |
| Resultados-----                 | 17 |
| Discusión-----                  | 26 |
| Conclusiones-----               | 28 |
| Referencias-----                | 29 |

## **MARCO TEORICO:**

La esquizofrenia es una enfermedad mental, con un alto costo para la sociedad, la prevalencia es alta representando entre el 0.7% y el 1% de la población mundial, su curso es crónico, con un inicio temprano, generalmente durante la adolescencia o en la etapa productiva de un individuo.

La esquizofrenia es una enfermedad compleja y multifactorial, el modelo Diátesis-Estrés postula la presencia de una vulnerabilidad específica para la esquizofrenia (diátesis) la cual puede ser precipitada por distintos factores ambientales (estrés), (1,2).

El inicio de la esquizofrenia durante la adolescencia sustenta la intervención temprana ya que se ha descrito que mientras más temprano se inicie el tratamiento mejor será el pronóstico y se podrían disminuir las complicaciones asociadas al surgimiento de los síntomas psicóticos. Por ejemplo, en los estudios del primer episodio psicótico se ha observado una remisión de los síntomas en el 80% de los pacientes tratados con antipsicóticos (3,4) y por otro lado los programas de detección temprana de psicosis han demostrado su capacidad para disminuir de forma importante la tasa de hospitalizaciones (5).

Algunas personas que desarrollan esquizofrenia jamás son detectadas (6) y otras son detectadas y tratadas tardíamente (7). Las razones son varias, una de ellas es que los pacientes no quieren recibir tratamiento (8), otra es que no existe un adecuado acceso a los servicios de salud mental (9) y además hay otros factores que influyen en el retardo de el inicio de tratamiento desde la primera etapa del trastorno, como sociales y culturales, como el estigma, las habilidades, conocimiento de los profesionales que reciben y atienden este tipo de problemas, donde se incluyen no solo psiquiatras sino médicos generales y psicólogos que frecuentemente reciben por primera vez al paciente con síntomas psicóticos, finalmente el grado en que perciben el problema los familiares, amistades y el propio individuo (10). En general los familiares son los que reconocen los primeros síntomas prodrómicos (11). La investigación reciente ha establecido que la psicoeducación en etapas tempranas de la enfermedad aumenta la motivación para buscar tratamiento y aceptar el seguimiento (12).

Un paso inicial en la caracterización de la fase prodrómica de esquizofrenia ha sido el establecer los límites que separan a los estados psicóticos de los no psicóticos. Recientemente algunos métodos estructurados de evaluación sintomática han utilizado definiciones operacionales y puntos de calificación para los estados psicóticos y prodrómicos, en donde se especifican criterios de frecuencia y duración (13,14,15). Utilizando estos criterios, los evaluadores han podido distinguir en forma confiable las condiciones prodrómicas de las no prodrómicas en aquellas personas que buscan tratamiento para malestares psicológicos no específicos (16,17). Cerca del 80% de los pacientes con esquizofrenia reportan cambios en su estado mental y funcionamiento semanas o meses antes de la aparición de psicosis, en promedio esta transformación inicia de dos a tres años antes de la aparición de síntomas psicóticos francos (18,19). De acuerdo a los reportes de los pacientes, los precursores de la enfermedad incluyen un malestar generalizado, deterioro social y síntomas positivos atenuados. En aproximadamente 10% de los pacientes, algunas alucinaciones transitorias preceden el desarrollo de síntomas psicóticos persistentes por 2-3 años. Estudios retrospectivos sugieren que los síntomas prodrómicos más tempranos incluyen síntomas negativos y cognitivos, los síntomas positivos atenuados son manifestaciones tardías del surgimiento de la enfermedad (20). El emplear exclusivamente la valoración de síntomas prodrómicos puede ser una estrategia no del todo óptima para la identificación de los sujetos con alto riesgo para psicosis. Como en otras enfermedades, la evaluación de otras características como factores del desarrollo, neurocognitivos, biológicos, familiares y epidemiológicos podría incrementar la especificidad diagnóstica.

### *Breve reseña histórica*

La descripción original de la esquizofrenia por Bleuler (1911), clasifica los síntomas como fundamentales, los cuales constituyen las características más definitorias y específicas del trastorno como un tipo específico de alteración del pensamiento, el sentimiento y la relación con el mundo externo siendo estas alteraciones principalmente en las cuatro perturbaciones de asociación y afectividad, autismo y ambivalencia, pero también se refiere a anormalidades en la atención, la volición y el sentido de identidad. Mientras que se sostiene que las alucinaciones, ideas delirantes y síntomas catatónicos son

sólo accesorias y altamente inespecíficas, ya que también se pueden presentar en otras psicosis. Una lista similar de síntomas básicos fue proporcionada por Kraepelin (1913), quien los definió como “las características fundamentales invariables y permanentes de la demencia precoz, que acompañan a toda la evolución de la enfermedad” (21).

Ellos propusieron que podría realizarse un diagnóstico de demencia precoz en la ausencia de alucinaciones e ideas delirantes, por que estas características, si bien están presentes frecuentemente, pueden desarrollarse en grados muy diferentes, estar completamente ausentes o desaparecer, sin que las características fundamentales de la enfermedad o su curso y resultados sean afectadas de ninguna manera. Por lo tanto los pacientes que presentaron sólo síntomas fundamentales fueron diagnosticados por Kraepelin y Bleuler como pacientes que sufrían de un subtipo de demencia precoz o esquizofrenia.

#### *La etapa prodrómica:*

La estimación del comienzo del pródromo es difícil, debido al comienzo insidioso de los primeros síntomas, comparado con el fin del mismo, que es el comienzo del primer episodio psicótico, estos síntomas se presentan en un continuum con experiencias normales. El periodo prodrómico en la esquizofrenia dura alrededor de 2 años, otros autores informan de hasta 5 a 11 años (21, 22).

#### *Fases de comienzo*

Algunos autores afirman haber observado una descripción concordante notable no sólo de características premonitorias identificables sino también de un despliegue regular y secuencial de estados psicológicos antes y durante el colapso psicótico, se describen 5 fases de comienzo:

- 1.- Sobreextensión: durante esta fase la persona empieza a experimentar una sensación de estar abrumado, esto parece secundario a exigencias externas o un conflicto implacable, se describe esta fase como nerviosismo, sobreestimulación, ansiedad creciente, sentir que pierden capacidades y un proceso neurótico.
- 2.-Conciencia restringida: durante esta fase aparece una variedad de fenómenos mentales que parecen producir una limitación del rango de pensamiento de la persona. Las

características típicas incluyen retraimiento, aislamiento, embotamiento emocional, restricción de la atención, aburrimiento.

3.-Desinhibición: en esta fase aparece la expresión de impulsos relativamente no modulada. Este periodo puede tener una semejanza a la hipomanía, está caracterizada ira, ideas que causan enojo, escape de impulsos peligrosos, oscilación rápida del estado de ánimo, esfuerzos por aliviar el aburrimiento y sentimientos de liberación creativa.

4.-Desorganización psicótica: Se reconocen 3 subfases, a) desestructuración del mundo externo, desorganización perceptual y cognitiva creciente, b) desestructuración de sí mismo, pérdida de identidad y c) fragmentación total, pérdida total del sí mismo y del control.

5.-Resolución psicótica: está marcada por menos ansiedad y reorganización psicótica (21, 23).

#### *Características típicas y no típicas*

Las características no típicas son el retraimiento social y el impulso disminuido. Las típicas son el pensamiento delirante, las perturbaciones perceptuales, ideas de influencias sobre el pensamiento, voluntad y de influencias físicas, especialmente sexuales, los cuales frecuentemente se interpretan como síntomas psicóticos atenuados y probablemente como parte de un cuadro de esquizofrenia. Se concluye que la psicosis es sólo “la fiebre” de la enfermedad mental severa, indicador serio pero no específico, condición de estado final que en comparación con otros indicadores, están más distantes de las causas y fisiopatología de la esquizofrenia (21).

#### *Características clínicas:*

La metodología principal para investigar la fase prodrómica de la esquizofrenia ha sido la reconstrucción retrospectiva de esta fase por medio de entrevistas a pacientes después de la recuperación del primer episodio psicótico y entrevistas con familiares ó amigos.

Se han observado varios síntomas que forman parte del pródromo esquizofrénico, pudiendo distinguirse 5 categorías de síntomas: perturbaciones del afecto, del impulso, cambios en la relación con el medio ambiente (ansiedad, suspicacia), pensamiento enlentecido y retraimiento esquizoide (24). Se presentan una lista integral de fenómenos



prodrómicos que se basa en 24 estudios separados publicados entre 1911 y 1994. En este resumen pudieron distinguirse 33 características prodrómicas que se clasificaron bajo 7 categorías:

- a) síntomas neuróticos: ansiedad/ inquietud, ira/irritabilidad.
- b) síntomas relacionados con el estado de ánimo: depresión, anhedonia, culpa, ideas suicidas.
- c) cambios en la volición: apatía, pérdida del impulso, aburrimiento, desinterés, fatiga, anergia.
- d) cambios cognitivos: alteraciones en la atención, concentración, preocupación, ensoñación, bloqueo del pensamiento, abstracción reducida.
- e) síntomas físicos: padecimientos somáticos, pérdida de peso corporal, alteraciones del sueño y del apetito.
- f) otros síntomas: fenómenos obsesivos-compulsivos, disociativos, aumento en la sensibilidad interpersonal, cambio en el sentido de sí mismo, de los otros y del mundo, alteración en la velocidad del movimiento, anormalidades del habla, perceptuales, suspicacia, cambios en el afecto.
- g) cambios conductuales: deterioro en el funcionamiento de roles, retraimiento social, impulsividad, conducta excéntrica, conducta agresiva-disruptiva (19,21).

Se clasifican 8 grupos de sintomatología prodrómica: perturbación en la percepción del sí mismo, perturbaciones parecidas a perturbaciones neuróticas, ideas delirantes atenuadas, percepciones delirantes atenuadas, cambios de interés, retraimiento, evitación social extrema y perturbaciones en el pensamiento (21,22).

#### *Síntomas básicos:*

Se ha examinado la capacidad predictiva de estos síntomas prodrómicos básicos específicos utilizando tanto los diseños retrospectivos como los prospectivos, de pacientes con esquizofrenia observándose síntomas básicos en el pródromo, que se iniciaron como promedio 3.3 años antes del inicio del primer episodio psicótico. Una cohorte de 10 años en pacientes no psicóticos de un centro de atención terciaria, los diagnósticos presentados eran principalmente trastornos afectivos, de ansiedad, somatomorfos o personalidad, durante este periodo un 50% desarrolló esquizofrenia. Se observó que ciertos síntomas

básicos como alteraciones cognoscitivas, perceptuales y motoras aparecían significativamente más a menudo en el grupo que desarrolló esquizofrenia que en el grupo que no la desarrolló, lo que sugiere que estos síntomas podrían ser predictivos de la enfermedad. (25-28).

Se ha visto en todos los casos, que los síntomas prodrómicos característicos son ansiedad, ánimo deprimido, reducción en el nivel de motivación, energía, concentración, alteraciones del sueño, cambios conductuales, deterioro en el nivel de funcionamiento general y formas atenuadas de psicosis.

Los síntomas atenuados positivos o aislados también aparecen en la población general y probablemente no sean clínicamente significativos o pueden ser parte de un fenómeno evolutivo normal (29).

#### *Patrones de cambio prodrómico*

Se han mencionado dos hipótesis acerca de la progresión de los síntomas prodrómicos de esquizofrenia: En la primera se piensa que el pródromo esquizofrénico se inicia con características no específicas seguida de síntomas psicóticos atenuados (19,21).

La segunda hipótesis, supone el orden inverso, en cuanto a que se cree que los síntomas psicóticos atenuados vienen primero, seguidos por fenómenos psicóticos y síntomas “neuróticos” reactivos (21,26).

En una investigación en la que se utilizó la IRAOS (Entrevista para la valoración Retrospectiva del comienzo de la Esquizofrenia) en pacientes con un primer episodio psicótico, se demostró que hay dos prefases en el 75% de los casos: el periodo prepsicótico o prodrómico el cual está caracterizado por síntomas no específicos y negativos continuando con la prefase psicótica la termina cuando el número de síntomas claramente psicóticos está en su máximo, seguidas por una fase de latencia antes de la admisión hospitalaria. Sólo el 6.5% de los casos se encontró que la esquizofrenia comenzó sólo con síntomas positivos, mientras que aproximadamente el 20% el comienzo se caracterizó por una mezcla de características positivas y negativas y/o no típicas (21, 27).

*Predisposición y vulnerabilidad:*

El concepto de predisposición se ha diferenciado entre factores patogénicos, los cuales reflejan directamente una etiología específica y factores predisponentes los cuales confieren un riesgo para la enfermedad y pueden influenciar la aparición clínica, aunque no estén relacionados de manera directa con la aparición del trastorno.

El término vulnerabilidad, idealmente debe estar basada en el conocimiento etiológico y ligada con la presencia de un marcador biológico específico. Este argumento es circular pero motiva la búsqueda de características premórbidas patogénicas, las cuales diferencien a los pacientes esquizofrénicos de aquellos sujetos controles. La vulnerabilidad debe ser usada en un sentido estadístico, ejemplificado esto en cuanto al incremento numérico del riesgo en un sujeto determinado de desarrollar esquizofrenia comparado con la población general (15,30).

La predisposición es equiparable con la de vulnerabilidad (diátesis) y esto significa un gran riesgo para desarrollar la enfermedad, dicha vulnerabilidad está basada en algunos déficits o disfunciones neurológicas, así como otros factores que posiblemente también intervengan como variables biográficas (historia familiar, complicaciones perinatales, retrasos importantes en el desarrollo, patrones conductuales en la infancia y lesiones cerebrales).

En los riesgos genéticos, se deben tomar en cuenta dos factores, el primero riesgo de rasgo, el cual se refiere a la existencia de parientes de primer grado con antecedentes de algún tipo de trastorno psicótico o la presencia de algún trastorno del espectro de la esquizofrenia o de trastorno esquizotípico de la personalidad en el individuo y el segundo riesgo de estado, el cual se refiere a presentaciones de tipo neurótico inespecíficas, como síndromes depresivos y de ansiedad (14).

Se encontró en un estudio con pacientes que presentaban alto riesgo para desarrollar esquizofrenia, por ejemplo, hijos de madres con esquizofrenia, observándose una clara diferencia en el desarrollo del trastorno en los individuos de muy alto riesgo comparado con los grupos de muy bajo riesgo. Con una muy clara diferencia en la presentación del trastorno en individuos de muy bajo riesgo, demostrando una clara agregación familiar del espectro de los trastornos esquizofrénicos (15).

Los trastornos esquizotípicos representan una manifestación directa de vulnerabilidad, un trastorno primario o fundamental dentro de la esquizofrenia. El modelo “vulnerabilidad-estrés” modelo genético de transmisión de la esquizofrenia el cual propone efectos etiológicos de uno o de algunos pocos genes específicos, los cuales modularían o actúan modelando los factores de estrés ambientales (14,21).

### *Fase premórbida*

En recientes décadas se ha estudiado cada vez más, la fase premórbida de los trastornos psicóticos, recolectando datos en pacientes en edad pediátrica, utilizándose desde reportes de escuelas, como estudios de cohorte longitudinales, así como estudios prospectivos de individuos de alto riesgo. Aunque la mayoría de estos estudios están basados en pequeñas muestras, los datos generales indican que las alteraciones en los pacientes pre-esquizofrénicos son detectadas en varios dominios conductuales y muestran estabilidad temporal.

Se han encontrado condiciones neuromotoras erráticas y disfunciones neuroconductuales durante la lactancia. En la edad pediátrica se han encontrado alteraciones neuromotoras, disfunciones neuroconductuales, perceptuales y alteraciones emocionales. Durante la edad escolar se ha encontrado agresividad especialmente en varones, e introversión especialmente en niñas, alteraciones en las relaciones interpersonales. De los 2 a 15 años de edad se han encontrado dificultades lingüísticas y en adolescentes presentan evidencia de déficit cognitivos, excentricidad y pobre rapport emocional. Los adolescentes pre-esquizofrénicos muestran signos de un trastorno del pensamiento formal, excentricidad y defectos en el rapport emocional. Estos hallazgos tienen implicaciones relevantes, ya que soportan la noción de esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo (21).

### *Iniciativas de investigación*

La evidencia soporta la hipótesis de que la detección temprana y la intervención pueden mejorar el desarrollo de sistemas de tratamiento.

Los objetivos específicos de prevención en turno son importantes para definir y articular cualquier tipo de investigación. Estos objetivos son la prevención primaria, secundaria y terciaria. La hipótesis primaria es que la detección temprana de la esquizofrenia con una

intervención activa puede avanzar en tres formas de intervención y una temprana detección es al menos teóricamente posible en cualquier estado o estadio del trastorno: premorbido, prodrómico o presentación temprana de la psicosis.

*Escalas para detección temprana de psicosis.*

Escala Tamizaje de Síntomas prodrómicos- PRIME Screen, el cual es un cuestionario de 12 preguntas dirigido a evaluar la presencia de algunos síntomas que pueden estar asociados a psicosis (17, 30).

SIPS (Structured Interview for Prodromal Síndromes) en su versión larga (17,29,30). La cual tiene como objetivos generales: 1.-descartar un episodio psicótico previo y/o actual; 2.- determinar uno o más de los tres tipos de síndromes prodrómicos y 3.- determinar la severidad actual de los síntomas prodrómicos.

Las áreas a evaluar por esta escala son: contenido inusual del pensamiento, suspicacia/persecución, o grandiosidad delirante; alteraciones de la percepción de la intensidad alucinatoria; lenguaje incoherente o ininteligible.

Los pacientes que cumplan con los criterios para uno o más síndromes prodrómicos serán evaluados las escalas de Síntomas Negativos, Síntomas Desorganizados y Síntomas Generales los cuales son parte de la misma escala (SIPS).

Por lo anterior y tomando en cuenta que en nuestro hospital psiquiátrico Infantil Juan. N. Navarro hay una gran población infantil que busca atención médica psiquiátrica, se decidió realizar un estudio para detectar pródromos de esquizofrenia en nuestra población y compararlo con lo encontrado en la bibliografía, detectando a los pacientes en sus primeras consultas en el servicio de urgencias.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

1. ¿Cuáles son las características clínicas principales en la fase prodrómica en adolescentes que acuden a los servicios de urgencias y hospitalización del Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro?
2. ¿Cuál es la psicopatología asociada a esta fase de la psicosis?
3. ¿Cuál es la estrategia para disminuir los síntomas prodrómicos a lo largo de 5 meses?

## **JUSTIFICACIÓN**

La diversidad de la psicopatología es importante, pero en muchas ocasiones no se detecta en nuestra población por la premura y por la gran demanda de atención, sobre todo con los pacientes que presentan síntomas no característicos de un trastorno en especial, sobre todo de la patología psicótica, y, en muchas ocasiones no se maneja de manera integral, por lo que por consecuencia no hay respuesta a los tratamientos, y por ende mala funcionalidad e integración a su medio.

Pero estas características de las fases prodrómicas no se han estudiado en México, mucho menos un estudio prospectivo relacionado con todo lo que puede estar asociado en los pacientes predisponentes a desarrollar psicosis, por lo anterior la importancia de este estudio.

## **HIPÓTESIS**

1. Se espera que las características clínicas principales en la fase prodrómica en adolescentes que acuden a los servicios de urgencias y hospitalización del Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro sean las alteraciones de la sensopercepción, y los síntomas afectivos con predominio de depresión y trastorno de ansiedad.
2. Se espera que la psicopatología asociada a esta fase de la psicosis sea la depresión mayor
3. La detección y tratamiento oportuno de estos sujetos puede disminuir los síntomas prodrómicos a lo largo de 5 meses.

## **OBJETIVOS:**

### ***Objetivo General***

Detectar cuáles son las características clínicas principales en la fase prodrómica en adolescentes que acuden a los servicios de urgencias y hospitalización del Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro

### ***Objetivos Específicos***

1. Detectar cuál es la psicopatología más frecuente asociada a esta fase de la psicosis
2. Evaluar cuál es la estrategia para disminuir los síntomas prodrómicos a lo largo de 6 meses
3. Establecer un modelo de detección temprana de esquizofrenia en individuos que cumplan los criterios de riesgo de estado prodrómico para realizar el diagnóstico oportuno de esquizofrenia mediante un tamizaje clínico y detectar la psicopatología asociada en este grupo de individuos y sus características clínicas.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### a) Diseño

Se realizó un estudio longitudinal, descriptivo y comparativo, en adolescentes con criterios de alto riesgo para esquizofrenia.

### b) Población y Muestra

Para el estudio se aplicó una escala Tamizaje de Síntomas Prodrómicos (PRIME Screen) a la población que acude diariamente al Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro, y que llegaban a presentar síntomas que hicieran sospechar de psicosis atenuada o síntomas psicóticos aislados, en los casos de respuesta positiva, la cual era por calificación de 6 en algún apartado. Posteriormente se aplicó la Entrevista Estructurada para Síntomas Prodrómicos (SIPS) (30). El tamaño de la muestra fue de 6 por que a lo largo de la toma de la muestra fue la cantidad que cumplieron con los criterios.

### c) Criterios de selección del estudio

#### Criterios de Inclusión

- Criterios de alto riesgo de psicosis (29) detectados por medio de Tamizaje de Síntomas Prodrómicos confirmados con la Entrevista Estructurada para Síntomas Prodrómicos (SIPS).
- Cualquier sexo.
- Edad entre 8 y 17 años.
- Cooperación para el estudio del individuo y sus familiares.
- Aceptación de su participación en el estudio por medio de un consentimiento escrito.

#### Criterios de Exclusión

- Individuos en los que se integró el diagnóstico de esquizofrenia.
- Individuos que de acuerdo a la evaluación clínica o con exámenes de gabinete o laboratorio presenten evidencia de enfermedad médica que condicione la presencia de estos síntomas psicóticos breves o atenuados.
- Individuos que hayan recibido tratamiento farmacológico específico para el manejo de los síntomas psicóticos breves o atenuados.
- Individuos con problemas auditivos detectados en el examen neurológico, retraso mental o delirium.
- Diagnóstico de dependencia a sustancias en los últimos tres meses, excepto a nicotina.

### d) Variables

Síntomas prodrómicos. Detectadas por la aplicación de la escala SIPS-SOPS, como despersonalización, ideas místicas, alteraciones en la percepción del tiempo, alteraciones en la percepción del cuerpo, premoniciones, deja vu, jamais vu, robo del pensamiento, control del pensamiento, lectura del pensamiento, desrealización, ideas nihilistas, desdoblamiento de la personalidad, telepatía.



Psicopatología. Detectadas por la aplicación de la escala Mini-Kids. Depresión mayor, distimia, trastorno de la conducta alimentaria, ansiedad de separación.

Mejoría. Durante la evolución en la sintomatología durante el tratamiento farmacológico dado por inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

#### e) Instrumentos

Para este estudio se utilizaron: la Escala Tamizaje de Síntomas prodrómicos- PRIME Screen, el cual es un cuestionario de 12 preguntas dirigido a evaluar la presencia de algunos síntomas que pueden estar asociados a psicosis (17, 30); SIPS (Structured Interview for Prodromal Síndromes) en su versión larga (17,30,31). La cual tiene como objetivos generales: 1.-descartar un episodio psicótico previo y/o actual; 2.- determinar uno o más de los tres tipos de síndromes prodrómicos y 3.- determinar la severidad actual de los síntomas prodrómicos, las áreas a evaluar por esta escala son: contenido inusual del pensamiento, suspicacia/ persecución, o grandiosidad delirante; alteraciones de la percepción de la intensidad alucinatoria; lenguaje incoherente o ininteligible, los pacientes que cumplan con los criterios para uno o más síndromes prodrómicos serán evaluados las escalas de Síntomas Negativos, Síntomas Desorganizados y Síntomas Generales los cuales son parte de la misma escala (SIPS); Escala Calgary de depresión en esquizofrénicos, Escala de impulsividad de Plutchik y la Escala de riesgo de violencia de Plutchik. Y la Psicopatología se evaluó con la escala Mini-Kids. (Anexos).

#### d) Procedimiento

El protocolo fue sometido a evaluación del comité de ética local. Para la captación de sujetos con criterios de alto riesgo de psicosis se aplicó la escala de Tamizaje de Síntomas prodrómicos a la población del hospital Psiquiátrico Juan N. Navarro a lo largo del año 2006. Se solicitó llenar un consentimiento para participar en el tamizaje de síntomas prodrómicos y poder ser contactado en un futuro.

Los individuos con posibles criterios de alto riesgo de psicosis y los familiares fueron citados al hospital para una evaluación de confirmación diagnóstica con la SIPS en su versión larga (31).

Los sujetos que cumplieron los criterios de alto riesgo se incluyeron en el estudio, posterior a que se les explicaron los riesgos y beneficios y firmaron una carta de consentimiento del sujeto con criterios de alto riesgo para psicosis. Posteriormente se les realizó un examen médico-neurológico. Se registraron los datos clínico-demográficos de cada uno de los sujetos en el Formato de Datos Clínico-Demográficos (FDCD), instrumento utilizado en estudios anteriores (33). Además se les aplicaron los siguientes instrumentos: Escala calgary de depresión en esquizofrénicos, Escala de impulsividad de Plutchik y la Escala de riesgo de violencia de Plutchik.

Se levó a cabo la aplicación de la escala de Tamizaje de Síntomas Prodrómicos (PRIME Screen), a los pacientes que acudían a servicios de urgencias y hospitalización del Hospital Psiquiátrico Infantil “Juan. N. Navarro”, en los cuales los que presentaban calificación positiva se citaron junto con un familiar para aplicación de la escala de detección de pródromos de Psicosis ( SIPS) y los que calificaron positivo a Alto riesgo de Psicosis, a los 6 pacientes se les dio seguimiento a 5 meses con una valoración mensual.

Posteriormente los individuos con criterios de alto riesgo fueron evaluados de forma mensual durante cinco meses con la escala de severidad de pródromos (31) y durante este tiempo se les instaló tratamiento a base de antidepresivos del tipo ISRS.

#### d) Análisis Estadístico

La descripción de las características demográficas y clínicas se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviación estándar (+/-) para las variables continuas. Se utilizaron pruebas pareadas para evaluar los cambios en los puntajes de las escalas a lo largo del tiempo.

## **RESULTADOS:**

Se evaluaron 6 pacientes edad promedio 14 años (DE= +/-2), 83% mujeres Se obtuvieron datos sociodemográficos y la mayoría eran de un nivel socioeconómico bajo (83%). Se encontró que la edad promedio de ambos padres fue de 26 años (DE= +/-4-1), así como el tipo de nacimiento por el riesgo de hipoxia perinatal, donde se encuentra que el 83.3% nacieron por medio de parto, pero se encuentra que no todos durante su gestación llevaron control prenatal, encontrándose que un 83.3% llevó control prenatal (tabla 1).

Se encuentra una escolaridad de 8 años como promedio (+/- 1.79), de los cuales se encuentra que de los pacientes valorados pocos habían cursado años escolares, aunque como se verá más adelante si reportaron disfunción en su aprovechamiento escolar al momento de su evaluación.

**Tabla 1: Características demográficas y clínicas de los pacientes**

| <b>Variable</b>                            | <b>Frecuencias</b> |
|--|--------------------|
|  | <b>N (%)</b>       |
| <b>Edad*</b>                               | 14.0 (+/-2.0)      |
| <b>Sexo</b>                                |                    |
| Masculino                                  | 1 (17)             |
| Femenino                                   | 5 (83)             |
| <b>Escolaridad, Años,</b>                  | 8.0 (+/-1.79)      |
| <b>Nivel Socioeconómico</b>                |                    |
| Medio                                      | 1 (16.7)           |
| Bajo                                       | 5 (83.3)           |
| <b>Edad Materna al nac. Años*</b>          | 26.0 (+/-4.1)      |
| <b>Edad Paterna al nac. Años*</b>          | 26.2 (+/-3.9)      |
| <b>Tipo de nacimiento</b>                  |                    |
| Cesárea                                    | 1 (17)             |
| Parto                                      | 5 (83)             |
| <b>Control prenatal</b>                    | 5 (83)             |
| <b>Escala de Calgary*</b>                  | 6.0 (+/- 4.7)      |
| <b>Escala de impulsividad de Plutchik*</b> | 17.4 (+/-10.7)     |
| <b>Escala de riesgo de violencia*</b>      | 7.00 (+/-4.1)      |

\* Estos datos se presenta con promedios y desviaciones estándar.

Cuando calificaban positivo para el SIPS, posteriormente se aplicaron diversas Escalas, de las cuales las que se aplicaban de manera regular fueron: la Escala Calgary de depresión en esquizofrénicos, Escala de impulsividad de Plutchik y la Escala de riesgo de violencia de Plutchik, de las cuales la primera se aplicó de manera mensual y las dos siguientes de manera trimestral, por lo que se encuentran un alto riesgo de violencia y de impulsividad en la medición basal, así como altos índices de depresión detectados en esta población (tabla 2).

Los diagnósticos asignados a los pacientes durante su evaluación clínica y los antecedentes psicopatológicos de sus familiares se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2: Diagnósticos y antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos**

| <b>DIAGNOSTICOS</b>               | <b>N (%)</b> |
|-----------------------------------|--------------|
| <b>Episodio depresivo mayor</b>   | 6 (100)      |
| <b>Distimia</b>                   | 2 (33.3)     |
| <b>Trastornos de alimentación</b> | 1 (16.7)     |
| <b>Ansiedad de separación</b>     | 1 (16.7)     |
| <b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>    |              |
| <b>Psicosis</b>                   | 2 (33.3)     |
| <b>Afectivos</b>                  | 3 (50)       |
| <b>Abuso de sustancias</b>        | 3 (50)       |
| <b>ANTECEDENTES PERSONALES</b>    |              |
| <b>TCE</b>                        | 2 (33.3)     |
| <b>Depresión</b>                  | 1 (16.7)     |
| <b>Ansiedad</b>                   | 1 (16.7)     |

Por otro lado en el análisis de la propia Escala de Detección de Pródromos de Psicosis (SIPS), que tiene 4 grandes apartados de síntomas como síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas desorganizados y síntomas generales, de los cuales se observa que los síntomas positivos se encuentran más presentes y con más altos puntajes de calificación (gráfica 1), dentro de los que se encuentran principalmente deja vu, premoniciones y alteraciones en la percepción del tiempo (tabla 3). Así como los síntomas generales siendo

de los más comunes el insomnio y la disminución en el funcionamiento (gráfica 1). Las alteraciones de la sensopercepción se encuentran también de manera común en estos pacientes siendo las auditivas y visuales las que se encuentran en el 100% de los pacientes valorados, seguidos por las alucinaciones cenestésicas las cuales se encuentran en el 33.3% de la población (gráfica 3), no así las ideas de daño y referencia las cuales se encuentran en menor proporción siendo un 33.3% el porcentaje más alto, o bien 2 de 6 pacientes los presentaron (gráfica 2).

**Tabla 3. Frecuencia de alteraciones de pensamiento (SIPS-SOPS)**

| <b>Síntomas</b>                                 | <b>Presencia del síntoma<br/>n (%)</b> |           |
|---|--|-----------|
|   | <b>Si</b>                              | <b>No</b> |
| <b>Despersonalización</b>                       | 2 (33.3)                               | 4 (66.7)  |
| <b>Ideas místicas</b>                           | 3 (50.0)                               | 3 (50.0)  |
| <b>Alteraciones en la percepción del tiempo</b> | 50                                     |           |
| <b>Alteraciones en la percepción del cuerpo</b> | 1 (16.7)                               | 5 (83.3)  |
| <b>Premoniciones</b>                            | 2(33.3)                                | 4(66.7)   |
| <b>Deja vu</b>                                  | 4(66.7)                                | 2(33.3)   |
| <b>Jamais vu</b>                                | 1(16.7)                                | 5(83.3)   |
| <b>Robo de pensamiento</b>                      | 2(33.3)                                | 4(66.7)   |
| <b>Control de pensamiento</b>                   | 2(33.3)                                | 4(66.7)   |
| <b>Lectura de pensamiento</b>                   | 1(16.7)                                | 5(83.3)   |
| <b>Desrealización</b>                           | 1(16.7)                                | 5(83.3)   |
| <b>Ideas nihilistas</b>                         | 2(33.3)                                | 4(83.3)   |
| <b>Desdoblamiento de la personalidad</b>        | 1(16.7)                                | 5(83.3)   |
| <b>Telepatía</b>                                | 1(16.7)                                | 5(83.3)   |

La evaluación mensual de los pacientes mostró reducción de los síntomas positivos, media basal  $12.59 \pm DE 1.79$ , y en la evaluación del mes 5, se encuentra una media de  $3.20 \pm DE 3.83$ , y se encuentra una  $t=4.66$ , grados de libertad (df) 4, y se encuentra una diferencia estadísticamente significativa  $p<0.000$ ); en relación a los síntomas negativos se encuentra una media basal  $12.80 \pm DE 8.32$ , y en la evaluación del mes 5 se encuentra una media de  $6.20 \pm DE 5.63$ , con un  $t=3.77$ , con grados de libertad (df) 4, con una diferencia estadísticamente significativa, aunque mucho menor que en los síntomas positivos teniendo una  $p=0.02$  y los síntomas generales en la medición basal se encuentra una media de  $9.80 \pm DE 4.82$ , y en la evaluación del mes 5, se encuentra una media de  $3.80 \pm DE 4.38$ , y una  $t=8.48$ , y con grados de libertad (df) 4, encontrando una gran diferencia significativa  $p<0.001$ , no así los síntomas de desorganización que en la medición basal se encuentra una media de 3.2 con una DE de  $\pm 1.10$ , y en la evaluación del mes 5 se encuentra una media de 2.80 con una DE  $\pm 3.56$ , con una t de .26 y grados de libertad (df) de 4, donde no se encuentra una diferencia significativa  $p=0.79$  (Tabla 4). Por medio de la evaluación mensual del SIPS, esto a lo largo de 5 meses que duró el seguimiento de estos pacientes (grafica 4). Aunque se observó reducción en el puntaje de impulsividad y Calgary no fueron estadísticamente significativos entre la evaluación basal y final. Así como hubo una reducción en la presencia de impulsividad y el riesgo de violencia en estos pacientes de un promedio de 17.4 para la impulsividad y de 7 para el riesgo de violencia, los cuales a lo largo del seguimiento hubo una reducción a 14.4 y 4.6 respectivamente, así como el promedio del total de la escala Calgary de depresión el cual la medición basal fue de 6.2 y a los 5 meses fue un promedio de 4.6. Durante el seguimiento ya que el 100% de la muestra presentó trastorno depresivo se inició manejo a base de Inhibidores Selectivos de la Recaptura de la Serotonina (ISRS).

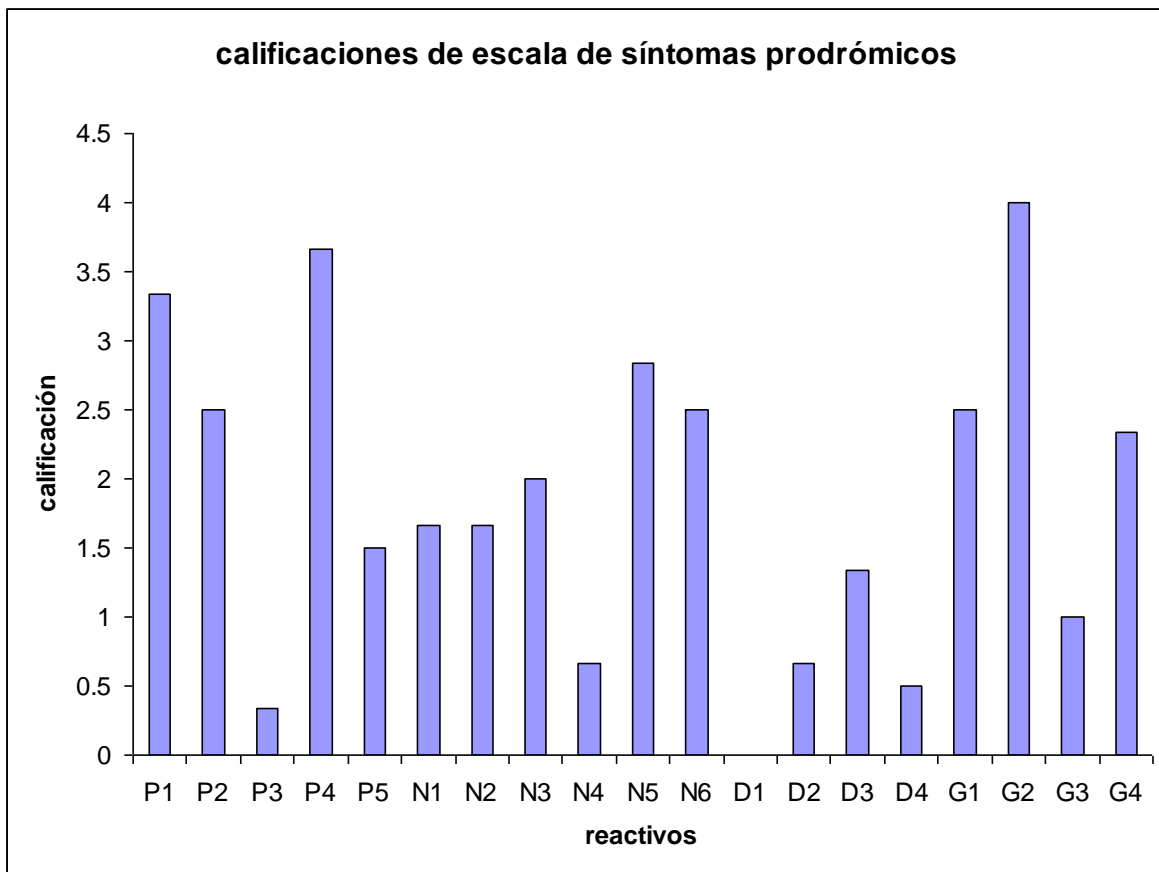


**Tabla 4.** Síntomas de pródromos de psicosis basal y con tratamiento

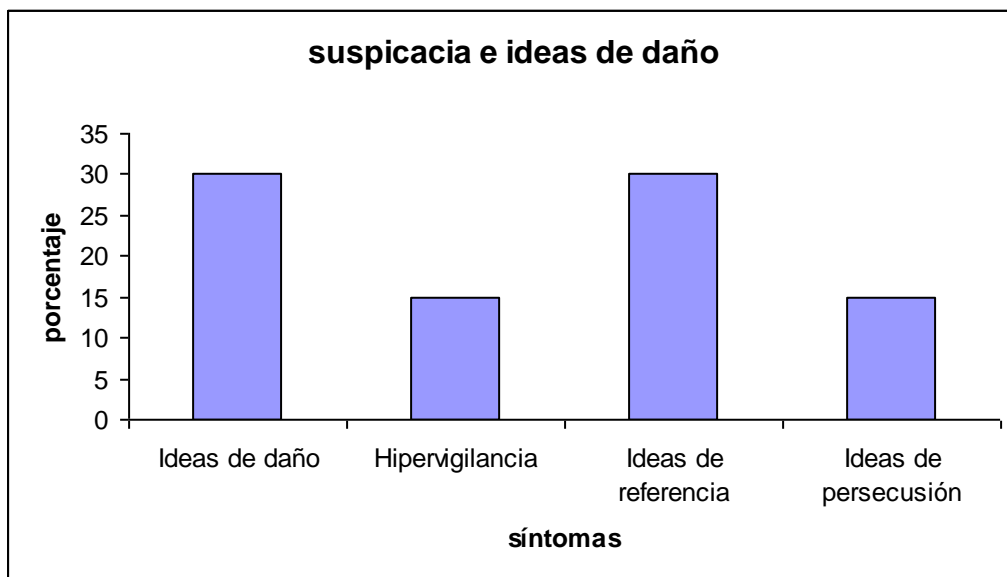
| Síntomas                    | Basal           | Postratamiento | Significancia p* |
|-----------------------------|-----------------|----------------|------------------|
| Síntomas positivos          | 12.59 ± DE 1.79 | 3.20 ± DE 3.83 | <0.001           |
| Síntomas negativos          | 12.80 ± DE 8.32 | 6.20 ± DE 5.63 | 0.02             |
| Síntomas generales          | 9.80 ± DE 4.82, | 3.80 ± DE 4.38 | <0.001           |
| Síntomas de desorganización | 3.2 ± DE 1.10   | 2.80 ± DE 3.56 | 0.79             |

\*Comparación de medias con t student pareada

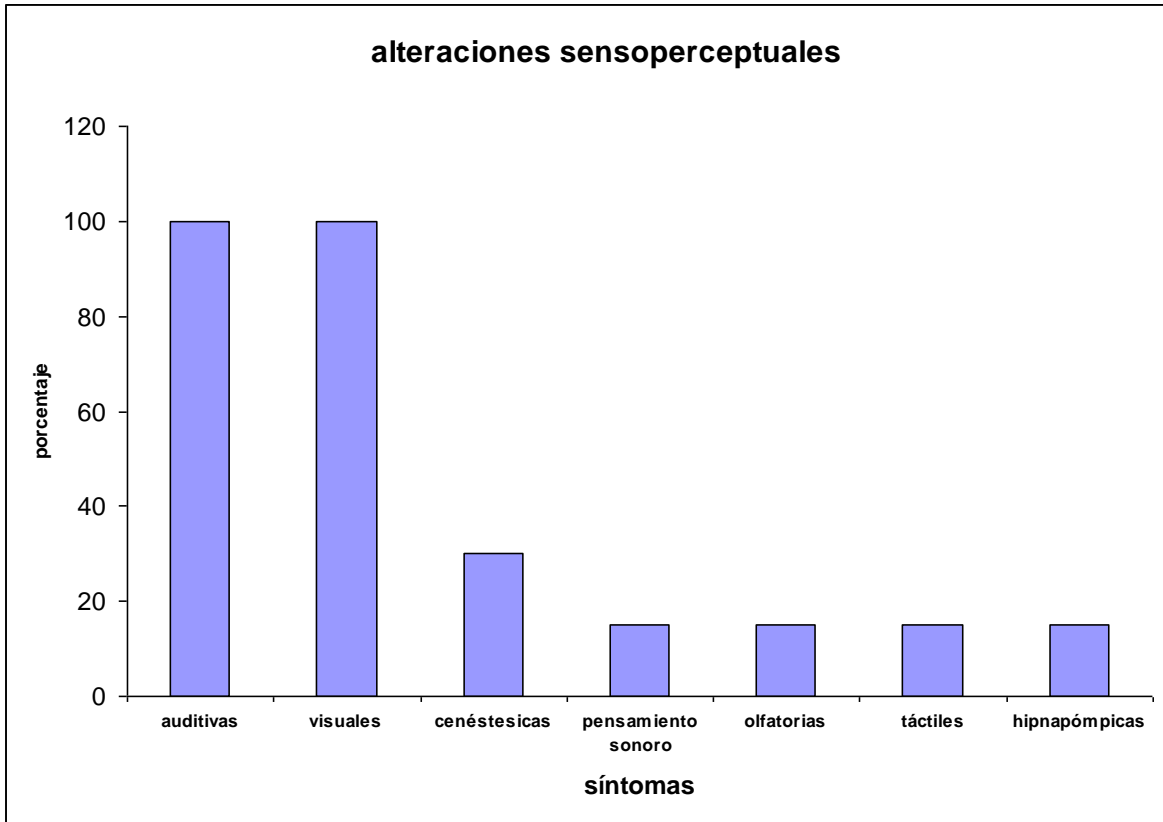
**Grafica 1** Severidad de los Síntomas en la escala SIPS-SOPS



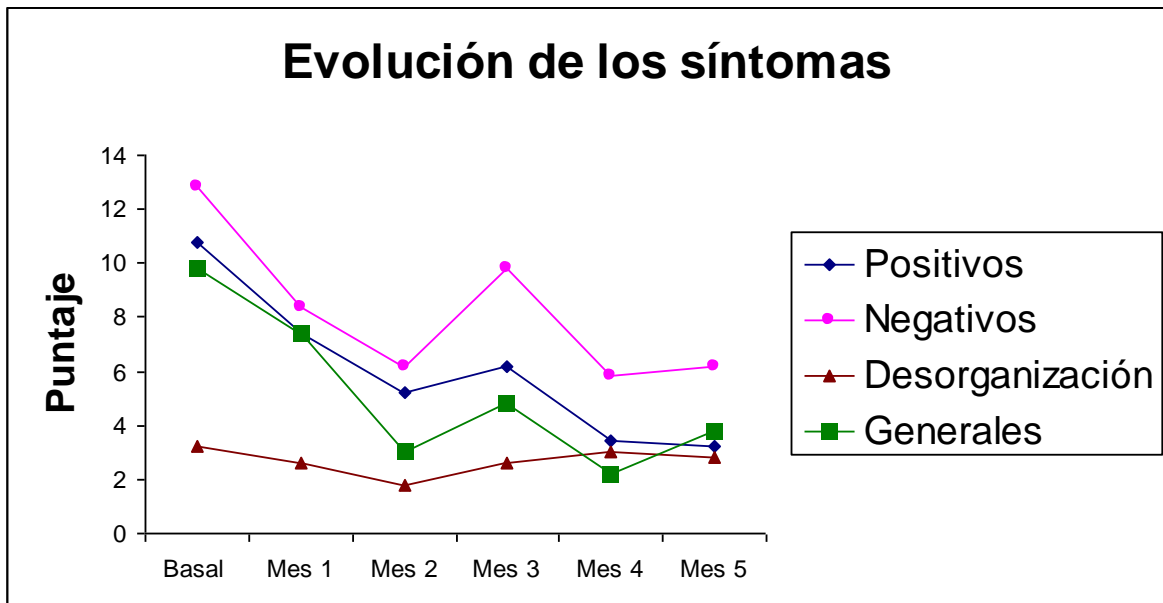
**Grafica 2 Frecuencia de síntomas de suspicacia**



**Grafica 3: Alteraciones sensoperceptuales**



**Grafica 4 Evolución de los síntomas durante el seguimiento (SIPS)**



## **DISCUSIÓN:**

Se ha mencionado sobre la importancia de los factores genéticos y ambientales para desarrollar psicosis, en nuestra población encontramos que hay más antecedentes de trastornos afectivos y de abuso de sustancias que psicóticos propiamente dichos (14,15), sin encontrar asociación de complicaciones perinatales, pero sí traumatismo craneoencefálico el cual se encontró en un 33.3 % de la muestra, sin embargo, esto no es indicativo de que sea la etiología de la sintomatología. Las alteraciones inespecíficas como ansiedad y depresión, ambas se encontraron en nuestra muestra con un 16.7 % cada una (14).

Se encontró que intervienen diversos factores para detectar a los individuos que pueden presentar un alto riesgo de desarrollar psicosis, ya que el motivo de buscar ayuda fue trastorno depresivo mayor 100%, trastorno de ansiedad por separación 16.7 % y la distimia 33.3% que también puede influir en la disfuncionalidad de estos pacientes (8). Lo cual muy probablemente se deba a la dificultad para comprender los síntomas prodrómicos, que también pueden causar éstos trastornos.

El inicio de la esquizofrenia durante la adolescencia sustenta la intervención temprana, por lo que nos enfocamos a valorar a todos los pacientes detectando psicopatología asociada que fue manejada con tratamiento farmacológico (ISRS), educación sobre el trastorno a nivel familiar e individual, a los largo de 5 meses observando una mejoría en la mayoría de síntomas detectados (12).

El detectar los límites que separan a los estados psicóticos y los pródromos (13,14) requirieron una valoración conjunta con diversos profesionales y en este caso la aplicación de la escala de detección temprana de psicosis, la cual claramente diferencia entre los síntomas prodrómicos y los síntomas psicóticos. La literatura arroja que un 80% de los pacientes con esquizofrenia reporta cambios en su estado mental y funcionamiento semanas o meses antes de la aparición de psicosis; en promedio, esta transformación inicia de dos a 3 años antes de la aparición de síntomas psicóticos francos (18,19), en la presente muestra los síntomas prodrómicos llevaban en promedio 12 meses de evolución sumando 5 meses de seguimiento. Es importante continuar el seguimiento, ya que el tratamiento disminuyó el estrés pudiendo retardar la aparición de psicosis franca en estos pacientes.

De acuerdo a los reportes de los sujetos estudiados en la literatura revisada, los precursores de la enfermedad incluyen un malestar generalizado, deterioro, y síntomas positivos

atenuados, encontrados en nuestra población de estudio en el 100% de ellos, como alteraciones de la sensopercepción, principalmente las alucinaciones auditivas y visuales simples las cuales eran constantes, contrario de lo revisado, que mencionan que en el 10% han encontrado alucinaciones transitorias, persistentes a lo largo de 2 a 3 años. Estudios retrospectivos sugieren que los pródromos más tempranos incluyen síntomas negativos y cognitivos, los positivos atenuados son manifestaciones tardías del surgimiento de la enfermedad (20) similar a nuestros resultados en los cuales los encontramos como síntomas negativos y alteraciones en el funcionamiento, de atención, memoria y abstracción.

Se encontró que las alteraciones del pensamiento, son de primer orden, llevan a pensar en el gran riesgo que los individuos tienen a desarrollar un cuadro psicótico en el futuro. (5,16).

Aunque la metodología principal para investigar la fase prodrómica de la esquizofrenia ha sido la valoración retrospectiva, los estudios de seguimiento para captar la sintomatología como lo realizamos, proporcionan información más confiable, por la edad temprana de detección ya que no existe el sesgo de memoria. Los síntomas presentados en los adolescentes encuentran correspondencia con los síntomas descritos a partir del estudio de poblaciones de otras culturas, como Australia, Alemania, esto incrementa la información sobre la validez predictiva y la confiabilidad de los reactivos incluidos en la entrevista SIPS. (19,21,22,24).

Los resultados de este estudio indican similitud con estas categorías, ya que dentro de los síntomas neuróticos, que fueron encontrados por Yung, que presentaban irritabilidad, ansiedad e inquietud y nuestra muestra reportó disforia, anergia e intolerancia al estrés. En la mayoría de los pacientes evaluados se encontró depresión, disminución en la higiene personal, abulia, cambios cognitivos dentro de los que se encuentra disminución en la atención, abstracción, falta de interés, y disminución en el funcionamiento global, síntomas físicos como insomnio, alteraciones del apetito en una gran cantidad de la muestra; otros síntomas como despersonalización, ideas místicas, desrealización, premoniciones, jamais vu, ideas de daño, referencia, persecución, alteraciones en la percepción del tiempo y cuerpo, en un paciente se encontró torpeza motora, pensamiento bizarro que coincide con lo reportado (19,22,24).

Se realizó una comparación de nuestra muestra con otros autores coincidiendo en perturbación de la percepción de sí mismo, ideas delirantes atenuadas, de referencia, persecución, daño, místicas, alucinaciones auditivas, visuales, cenésteicas, hipnopómpicas, olfatorias, táctiles, aislamiento, perturbaciones en el pensamiento, lectura, robo y control del pensamiento. Se ha estudiado la capacidad predictiva de éstos síntomas, los cuales al cabo de 3.3 años pueden desarrollar esquizofrenia o algún trastorno psicótico (25). Los diagnósticos que describen no eran muy diferentes a los encontrados en nuestra muestra como depresión, distimia, trastorno de ansiedad por separación, alimentación y afectivos, de ansiedad, somatomorfos o de la personalidad (25,28).

Por otro lado, en la captación e iniciación del tratamiento farmacológico, los pacientes presentaron una mejoría progresiva de los síntomas positivos, negativos y generales de la SIPS, esto a lo largo de 5 meses, lo que corrobora que con una intervención adecuada en dichos pacientes se puede reducir el número de hospitalizaciones (11,12,10). Así como en la medición mensual con la escala de depresión Calgary para esquizofrénicos, hubo una reducción significativa la depresión, riesgo de violencia y de impulsividad la cual fue importante y esto puede derivar en una mejor calidad de vida de los pacientes.

### **CONCLUSIONES:**

Por lo anterior se concluye que en la población del hospital psiquiátrico infantil “Juan N. Navarro” se puede establecer un modelo de detección temprana de psicosis, esto con la finalidad de reducir a largo plazo deterioro en el funcionamiento general del paciente y los costos económicos de Salud Mental.

La psicopatología más frecuente que se encontró a pródromos de Psicosis en la población estudiada es el trastorno depresivo grave y distimia, seguido por trastorno de ansiedad de separación.

En la evaluación de los síntomas a lo largo de 5 meses se encuentra una reducción significativa de impulsividad, en el riesgo de violencia y sobre todo de los síntomas positivos.

## REFERENCIAS

1. Rosenthal D.: [Role of Heredity and Upbringing in the Development of Schizophrenia]. *Vestn Akad Med Nauk SSSR*, 26: 42-46, 1971.
2. Zubin J. ,Spring B.: Vulnerability--a New View of Schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 86: 103-126, 1977.
3. Lieberman J. A., Alvir J. M., Woerner M., Degreef G., Bilder R. M.: Prospective Study of Psychobiology in First-Episode Schizophrenia at Hillside Hospital. *Schizophr Bull*, 18: 351-371, 1992.
4. Robinson D. G., Woerner M. G., Alvir J. M., Geisler S., Koreen A., Sheitman B., Chakos M., Mayerhoff D., Bilder R., Goldman R. , Lieberman J. A.: Predictors of Treatment Response from a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Am J Psychiatry*, 156: 544-549, 1999.
5. McGorry P. D.: "a Stitch in Time" ... The Scope for Preventive Strategies in Early Psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 248: 22-31, 1998.
6. Helgason L.: Twenty Years' Follow-up of First Psychiatric Presentation for Schizophrenia: What Could Have Been Prevented? *Acta Psychiatr Scand*, 81: 231-235, 1990.
7. Larsen T. K., Mcglashan T. H. , Moe L. C.: First-Episode Schizophrenia: I. Early Course Parameters. *Schizophr Bull*, 22: 241-256, 1996.
8. Amador X. F., Flaum M., Andreasen N. C., Strauss D. H., Yale S. A., Clark S. C. , Gorman J. M.: Awareness of Illness in Schizophrenia and Schizoaffective and Mood Disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 51: 826-836, 1994.
9. Lincoln C. V. ,McGorry P.: Who Cares? Pathways to Psychiatric Care for Young People Experiencing a First Episode of Psychosis. *Psychiatr Serv*, 46: 1166-1171, 1995.
10. Malla A. K., Norman R. M. , Voruganti L. P.: Improving Outcome in Schizophrenia: The Case for Early Intervention. *Cmaj*, 160: 843-846, 1999.
11. Herz M.: Prodromal Symptoms and Prevention of Relapse in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 46: 22-25, 1985.

12. Leff J., Berkowitz R., Shavit N., Strachan A., Glass I. , Vaughn C.: A Trial of Family Therapy Versus a Relatives' Group for Schizophrenia. Two-Year Follow-Up. *Br J Psychiatry*, 157: 571-577, 1990.
13. Mcglashan T. H., Miller T. J. , Woods S. W.: Pre-Onset Detection and Intervention Research in Schizophrenia Psychoses: Current Estimates of Benefit and Risk. *Schizophr Bull*, 27: 563-570, 2001.
14. Meehl P.E., Schizotaxia revisited, *Arch Gen Psychiatry*, 46:935-944, 1989.
15. Parnas J. From predisposition to psychosis: progresión of symptoms in schizophrenia, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99:20-29, 1999.
16. McGorry P. D., Yung A. R. , Phillips L. J.: The "Close-in" or Ultra High-Risk Model: A Safe and Effective Strategy for Research and Clinical Intervention in Prepsychotic Mental Disorder. *Schizophr Bull*, 29: 771-790, 2003.
17. Miller T. J., Mcglashan T. H., Rosen J. L., Cadenhead K., Ventura J., Mcfarlane W., Perkins D. O., Pearlson G. D. , Woods S. W.: Prodromal Assessment with the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms: Predictive Validity, Interrater Reliability, and Training to Reliability. *Schizophr Bull*, 29: 703-715, 2003.
18. Hafner H.: Onset and Course of the First Schizophrenic Episode. *Kaohsiung J Med Sci*, 14: 413-431, 1998.
19. Yung A. R. ,McGorry P. D.: The Initial Prodrome in Psychosis: Descriptive and Qualitative Aspects. *Aust N Z J Psychiatry*, 30: 587-599, 1996.
20. Maurer K. ,Hafner H.: Methodological Aspects of Onset Assessment in Schizophrenia. *Schizophr Res*, 15: 265-276, 1995.
21. Dirk V. K.: Pathways to Schizophrenic: A LISREL-Tested Model of the Unfolding of the Eschizophrenic Prodrome, *journal of clinical psychology*, 61:909-938, 2005.
22. Moller P., Husby, R.: The initial prodrome in schizophrenia: Searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 217-232, 2000.
23. Docherty, J.P., van Kammen, D. P., Siris, S.G., Marder, S.R. :Stages of onset of schizophrenic psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 135, 420-426, 1978.



24. Varsamis, J., Adamson, J.D.: Early schizophrenia. *Canadian Psychiatric Association Journal*, 16, 487-497, 1971.
25. Klosterkötter J. Hellmich M. Steinmeyer et. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry*, 58:158-164, 2001.
26. Chapman, J.P. The early symptoms of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 112, 225-251, 1966.
27. Hafner, H., Maurer, K., Löffler, W., Bustamante, S., Van der Heiden, W., Riecher-Rössler, A. Onset and early course of schizophrenia. In H. Hafner W.F Gattaz (Eds.) *Search for the causes of schizophrenia vol 3*, 43-63, 1995.
28. Verdoux H., Geddes J. R., Takei N., Lawrie S. M., Bovet P., Eagles J. M., Heun R., Mcreadie R. G., Mcneil T. F., O'callaghan E., Stober G., Willinger M. U., Wright P., Murray R. M.: Obstetric Complications and Age at Onset in Schizophrenia: An International Collaborative Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Am J Psychiatry*, 154: 1220-1227, 1997.
29. Verdoux H. Van Os J. Maurice-Tison S. Is early adulthood a critical developmental stage for psychosis proneness? A survey of delusional ideation in subjects. *Schizophr Res*, 29:247-254, 1998.
30. Miller T.J., Zipursky R.B., Perkins D., Addington J., Woods S.W., Hawkins K.A., Hoffman R., Preda A., Epstein I., Addington D., Lindborg S., Marquez E., Tohen M., Breier A., Mcglashan T.H.: The Prime North America Randomized Double-Blind Clinical Trial of Olanzapine Versus Placebo in Patients at Risk of Being Prodromally Symptomatic for Psychosis. II. Baseline Characteristics of the "Prodromal" Sample. *Schizophrenia Research*, 61: 19-30, 2003.
31. Miller T. J., Mcglashan T. H., Woods S. W., Stein K., Driesen N., Corcoran C. M., Hoffman R., Davidson L.: Symptom Assessment in Schizophrenic Prodromal States. *Psychiatr Q*, 70: 273-287, 1999.
32. Miller T. J., Mcglashan T. H., Rosen J. L., Somjee L., Markovich P. J., Stein K., Woods S. W.: 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*, 159: 863-865, 2002.

33. Apiquian R., Páez F., Lozaga C., Cruz E., Gutierrez D., Suárez J., Ulloa R.E., Fresán A., Vallejo G., Nicolini H. , Medina-Mora M.E: Mexican Study on the First Psychotic Episode: Preliminary Results, Socidemographic and Clinical Characteristics. *Salud Mental*, 20: 1-7, 1997.
34. Amminger G. P., Resch F., Mutschlechner R., Friedrich M. H. , Ernst E.: Premorbid Adjustment and Remission of Positive Symptoms in First-Episode Psychosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 6: 212-218, 1997.
35. Apiquian R., Ulloa R. E., Paez F. , Nicolini H.: The Mexican First-Episode Psychotic Study: Clinical Characteristics and Premorbid Adjustment. *Schizophrenia Research*, 53: 161-163, 2002.
36. Braver T. S., Barch D. M., Kelley W. M., Buckner R. L., Cohen N. J., Miezin F. M., Snyder A. Z., Ollinger J. M., Akbudak E., Conturo T. E. , Petersen S. E.: Direct Comparison of Prefrontal Cortex Regions Engaged by Working and Long-Term Memory Tasks. *Neuroimage*, 14: 48-59, 2001.
37. Chen A. C., Kalsi G., Brynjolfsson J., Sigmundsson T., Curtis D., Butler R., Read T., Murphy P., Barnard E. A., Petursson H. , Gurling H. M.: Exclusion of Linkage between Schizophrenia and the Gene Encoding a Neutral Amino Acid Glutamate/Aspartate Transporter, Slc1a5. *Am J Med Genet*, 74: 50-52, 1997.
38. Cornblatt B. A.: The New York High Risk Project to the Hillside Recognition and Prevention (Rap) Program. *Am J Med Genet*, 114: 956-966, 2002.
39. Davidson M., Reichenberg A., Rabinowitz J., Weiser M., Kaplan Z. , Mark M.: Behavioral and Intellectual Markers for Schizophrenia in Apparently Healthy Male Adolescents. *Am J Psychiatry*, 156: 1328-1335, 1999.
40. Edwards J., Maude D., McGorry P. D., Harrigan S. M. , Cocks J. T.: Prolonged Recovery in First-Episode Psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*, 172: 107-116, 1998.
41. Egan M. F., Goldberg T. E., Kolachana B. S., Callicott J. H., Mazzanti C. M., Straub R. E., Goldman D. , Weinberger D. R.: Effect of Comt Val108/158 Met Genotype on Frontal Lobe Function and Risk for Schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98: 6917-6922, 2001.
42. Erlenmeyer-Kimling L., Rock D., Roberts S. A., Janal M., Kestenbaum C., Cornblatt B., Adamo U. H. , Gottesman, II: Attention, Memory, and Motor Skills as

- Childhood Predictors of Schizophrenia-Related Psychoses: The New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry*, 157: 1416-1422, 2000.
43. First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M. , Williams J.B.W.: *Structured Clinical Interview for Dsm-Iv Axis I Disorders (Scid), Clinician Version* Washington, DC: American Psychiatric Press, 1996
  44. Freedman R., Coon H., Myles-Worsley M., Orr-Urtreger A., Olincy A., Davis A., Polymeropoulos M., Holik J., Hopkins J., Hoff M., Rosenthal J., Waldo M. C., Reimherr F., Wender P., Yaw J., Young D. A., Breese C. R., Adams C., Patterson D., Adler L. E., Kruglyak L., Leonard S. , Byerley W.: Linkage of a Neurophysiological Deficit in Schizophrenia to a Chromosome 15 Locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94: 587-592, 1997.
  45. Gater R., De Almeida E Sousa B., Barrientos G., Caraveo J., Chandrashekar C. R., Dhadphale M., Goldberg D., Al Kathiri A. H., Mubbashar M., Silhan K. , Et Al.: The Pathways to Psychiatric Care: A Cross-Cultural Study. *Psychol Med*, 21: 761-774, 1991.
  46. Geddes J.: Prenatal and Perinatal and Perinatal Risk Factors for Early Onset Schizophrenia, Affective Psychosis, and Reactive Psychosis. *Bmj*, 318: 426, 1999.
  47. Gottesman, II ,Erlenmeyer-Kimling L.: Family and Twin Strategies as a Head Start in Defining Prodromes and Endophenotypes for Hypothetical Early-Interventions in Schizophrenia. *Schizophr Res*, 51: 93-102, 2001.
  48. Hariri A. R. ,Weinberger D. R.: Imaging Genomics. *Br Med Bull*, 65: 259-270, 2003.
  49. Jablensky A.: Epidemiology of Schizophrenia: The Global Burden of Disease and Disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250: 274-285, 2000.
  50. Johnstone E. C., Crow T. J., Johnson A. L. , Macmillan J. F.: The Northwick Park Study of First Episodes of Schizophrenia. I. Presentation of the Illness and Problems Relating to Admission. *Br J Psychiatry*, 148: 115-120, 1986.
  51. Jones P. B., Bebbington P., Foerster A., Lewis S. W., Murray R. M., Russell A., Sham P. C., Toone B. K. , Wilkins S.: Premorbid Social Underachievement in Schizophrenia. Results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br J Psychiatry*, 162: 65-71, 1993.

52. Kinney D. K., Yurgelun-Todd D. A., Wateraux C. M. , Matthyse S.: Obstetrical Complications and Trail Making Deficits Discriminate Schizophrenics from Unaffected Siblings and Controls. *Schizophr Res*, 12: 63-73, 1994.
53. Leonard S., Gault J., Hopkins J., Logel J., Vianzon R., Short M., Drebing C., Berger R., Venn D., Sirota P., Zerbe G., Olincy A., Ross R. G., Adler L. E. , Freedman R.: Association of Promoter Variants in the Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunit Gene with an Inhibitory Deficit Found in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59: 1085-1096, 2002.
54. Lieberman J. A.: Prediction of Outcome in First-Episode Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 54 Suppl: 13-17, 1993.
55. Lincoln C., Harrigan S. , McGorry P. D.: Understanding the Topography of the Early Psychosis Pathways. An Opportunity to Reduce Delays in Treatment. *Br J Psychiatry Suppl*, 172: 21-25, 1998.
56. Loebel A. D., Lieberman J. A., Alvir J. M., Mayerhoff D. I., Geisler S. H. , Szymanski S. R.: Duration of Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 149: 1183-1188, 1992.
57. 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*, 19: 24-29, 1996.
58. Mcglashan T. H.: Duration of Untreated Psychosis in First-Episode Schizophrenia: Marker or Determinant of Course? *Biol Psychiatry*, 46: 899-907, 1999.