



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”

Potenciales evocados cognitivos (Mismatch negativity y p300)
como biomarcadores de progresión a Esquizofrenia en
pacientes con alto riesgo de psicosis.

Presenta la Tesis para obtener el Diploma de Especialista en
Psiquiatría

Dra. Lorena López Pérez

Asesor Teórico
Dr. Fernando Corona Hernández

Asesor Metodológico
Mtra. Janet Grijalva Jiménez Genchi



Ciudad de México a 17 de Junio del 2019



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.

AGRADECIMIENTOS

A Rubén y Martha, mis padres, que me han enseñado el valor de la familia y me han impulsado a lograr mis objetivos.

A Efraín y Lilan, mis hermanos, que siempre están acompañándome y me motivan a ser mejor persona a través del ejemplo.

A Héctor por siempre estar.

A mis pacientes, que gracias a ellos me he convertido en Psiquiatra.

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	II
LISTA DE CUADROS (GRÁFICAS Y ABREVIATURAS).....	IV
INTRODUCCIÓN.....	01
MARCO TEORICO.....	03
METODO.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	19
HIPOTESIS.....	20
VARIABLES.....	21
MUESTREO.....	21
SUJETOS.....	21
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	22
TIPO DE ESTUDIO.....	22
INSTRUMENTO.....	23
PROCEDIMIENTO.....	25
CONSIDERACIONES ETÍCAS.....	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
RESULTADOS	
DISCUSIÓN	
CONCLUSIÓN	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
ANEXOS.....	39

LISTA DE CUADROS Y GRÁFICAS

Tabla 1. Definición operacional de las variables

Tabla 2. Cronograma de actividades

ABREVIATURAS

1. MMN (Mismatch Negativity)
2. p300 (potencial de latencia larga)
3. DSM V (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición)
4. APA (Sociedad Americana de Psiquiatría)
5. BSABS (Escala de Bonn para la evaluación de síntomas básicos)
6. CAARMS (Evaluación completa de estados mentales en riesgo)
7. APS (Síntomas psicóticos atenuados)
8. BLIPS (Síntomas psicóticos breves, intermitentes y limitados)
9. SIPS (Entrevista Estructurada para Síntomas Prodrómicos)
10. NDMA (N-metil-D-aspartato)
11. Ms (Milisegundos)
12. SPSS (Paquete estadístico para ciencias sociales)

Resumen

Introducción: El síndrome de psicosis agrupa un conjunto de trastornos mentales que se caracterizan por una ruptura de las funciones cognitivas superiores. De los cuales la esquizofrenia, siendo un trastorno del neurodesarrollo, en el que la psicosis va precedida de cambios a nivel cognitivo, neuroanatómico y neuroquímico, es la patología psiquiátrica que se ha asociado a una mayor tasa de transición en pacientes con síntomas psicóticos atenuados. De acuerdo a la bibliografía, se sabe que los signos y síntomas de psicosis comienzan en la adolescencia o en la adultez temprana y suelen tener un inicio gradual y paulatino y que el porcentaje de conversión a psicosis entre los pacientes con síntomas psicóticos atenuados, es mayor que en la población general. Por lo que es prioritario identificar marcadores biológicos que se relacionen con la progresión a psicosis. **Objetivo:** Realizar un estudio neurofisiológico accesible y de corta duración que coadyuve a la detección temprana de Esquizofrenia en pacientes con alto riesgo de psicosis.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo durante 12 meses, para determinar si existen diferencias entre el resultado de los potenciales de disparidad de aquellos pacientes que desarrollan psicosis y aquellos que no la desarrollan. Muestreo no probabilístico por conveniencia, identificando pacientes con alto riesgo de psicosis en seguimiento en la Clínica de Intervención Temprana en Psicosis a los cuales se les aplicó la Entrevista Estructurada para Síntomas Prodrómicos (SIPS) y a los que se detectó positivos para síntomas psicóticos atenuados, se les realizó potenciales evocados cognitivos (MMN y p300).

Resultados: Durante el seguimiento, 3 pacientes (10.5%) tuvieron progresión a algún trastorno psicótico, 2 de ellos fueron catalogados como Esquizofrenia Paranoide y un caso como trastorno psicótico en estudio (probable trastorno bipolar). Además del diagnóstico de síndrome de alto riesgo de psicosis, el 73.6% (n=14) de los pacientes presentaron comorbilidad con al menos un diagnóstico psiquiátrico adicional. El 63% (n=12) tuvieron diagnóstico de algún trastorno de ansiedad (Trastorno de ansiedad generalizada, Trastorno de ansiedad paroxística o Trastorno de ansiedad no especificado), el 36% (n=7) tuvo diagnóstico de algún trastorno afectivo depresivo (Distimia, Trastorno depresivo recurrente o Episodio depresivo actual), 3 pacientes (15.7%) tuvieron diagnóstico de Rasgos cluster A de la personalidad, 2 pacientes (10.5%) tuvieron el diagnóstico de Rasgos cluster C de la personalidad y 2 pacientes (10.5%) tuvieron el diagnóstico de trastorno límite de la personalidad.

Palabras Clave: Mismatch Negativity, Alto Riesgo de psicosis, Potenciales Evocados Cognitivos, síntomas psicóticos atenuados.

Introducción.

El síndrome de psicosis agrupa un conjunto de trastornos mentales incapacitantes y devastadores que se caracterizan por una escisión de las funciones cognitivas superiores. De los cuales la esquizofrenia es la patología psiquiátrica que se ha asociado a una mayor tasa de transición en pacientes con síntomas psicóticos atenuados. El síndrome de psicosis agrupa cuatro dimensiones francamente correlacionadas: la desregulación afectiva, los síntomas psicóticos, los síntomas negativos y los síntomas cognitivos los cuales se caracterizan por déficit en el procesamiento de la información como pudieran ser alteraciones en la memoria, la atención y en las funciones ejecutivas, siendo éstos en muchas ocasiones los primeros que se manifiestan.^{1,29}

El fenotipo psicótico se distribuye a lo largo de un continuum psicopatológico de gravedad. Los síntomas y signos de psicosis se pueden encontrar presentes tanto en la población general como en la población clínica. Las personas se podrían situar en algún punto a lo largo de este continuo dimensional del fenotipo psicótico, acotado por los polos de “normalidad” y “enfermedad”. Dentro de este modelo, las experiencias psicóticas atenuadas, situadas por debajo del umbral clínico, y distribuidas normalmente en la población general, serían consideradas como la expresión comportamental de vulnerabilidad latente a la psicosis. Aproximadamente el 10-20% de la población general tendría un riesgo teórico de transitar hacia un síndrome Psicótico.^{2,30}

De acuerdo a lo anterior se sabe que existen factores de riesgo relacionados a esta conversión y su detección y las intervenciones que están dirigidas a modificarlos pueden tener una importante repercusión en el pronóstico de estos pacientes. De ahí la relevancia de identificar

marcadores biológicos que se relacionen con la progresión a psicosis, tendiendo como consecuencia favorable la posibilidad de diseñar intervenciones tempranas, a fin de incidir en la evolución natural de la enfermedad. En este aspecto, son relevantes los cambios cognitivos durante el periodo prodrómico, ya que de acuerdo a la literatura, son los que determinan el pronóstico de los pacientes que cuentan con un trastorno psicótico primario.

En algunos estudios se ha demostrado la utilidad de la respuesta a mismatch negativity y P300, así como de su equivalente magnetoencefalográfico, en la capacidad de predicción de progresión a psicosis en pacientes con síntomas psicóticos atenuados.

Marco teórico

1. Generalidades

El equilibrio mental de cualquier individuo se caracteriza por un cierto orden y jerarquización de las funciones cognitivas superiores tales como la memoria, el lenguaje, el pensamiento, la atención o las funciones ejecutivas. En algunas personas este equilibrio y estructuración, por diversos motivos y circunstancias, se rompe, lo cual incide drásticamente en el funcionamiento personal, familiar, académico y laboral del individuo. Dicho desorden mental en la mayoría de los casos se desarrolla en el tiempo. Asimismo, se pueden encontrar estados mentales intermedios que, sin alcanzar el umbral clínico, pueden predecir el inicio de un trastorno mental e inciden en la vida de las personas a múltiples niveles.^{3,32}

El Síndrome de psicosis atenuada o Síndrome de síntomas psicóticos atenuados es una propuesta de categoría nosológica formulada por el grupo de trabajo de los trastornos psicóticos del DSM-V y que es incluida en el apéndice III del manual de la APA. El fenotipo psicótico se distribuye a lo largo de un continuum psicopatológico de gravedad. Las experiencias psicóticas, situadas por debajo del umbral clínico y presentes en la población general, representan la expresión conductual de vulnerabilidad latente a los trastornos psicóticos. Asimismo, tales experiencias no constituyen un fenómeno unitario, sino que hay varios tipos, con implicaciones clínicas, trayectorias evolutivas y causas subyacentes distintas. En muestras de la población general, la transición sería del orden del 0,6%, en muestras de pacientes con ansiedad o depresión del orden del 10%, y en muestras de individuos de alto riesgo clínico del orden del 20%.

Estudios prospectivos llevados a cabo en personas de alto riesgo muestran que este tipo de pacientes tiene una mayor probabilidad de transitar hacia un cuadro clínico de tipo psicótico. Esto ha abierto la posibilidad de llevar a cabo intervenciones indicadas con la finalidad de prevenir o retrasar la transición al cuadro clínico o aminorar su posible impacto.

En nuestro país, específicamente en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (Dra. Ramírez IG, et al. 2013), detectaron que el perfil de temperamento y carácter de los sujetos con alto riesgo de psicosis comprende obtener altos puntajes de evitación al daño mediante comportamientos como la preocupación, miedo a lo incierto, timidez y fatigabilidad, así como un menor puntaje en cooperatividad, lo anterior a fin de caracterizar de una mejor manera a los sujetos con alto riesgo de presentar psicosis para auxiliar en la construcción de un endofenotipo que permita identificar de manera fiel al sujeto en riesgo de presentar psicosis. En el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, (Dra. Ángeles MY, et al. 2015) realizaron un estudio comparativo de la frecuencia de síndrome de alto riesgo de psicosis en familiares de pacientes con enfermedad mental grave contra la población general, encontrando un mayor número de personas con riesgo, en los grupos de familiares de paciente con enfermedad mental grave ($p=0.015$), en comparación con los del grupo control.

2. Alto Riesgo de Psicosis

La esquizofrenia es una enfermedad de inicio insidioso y curso crónico, que se manifiesta con un amplio espectro sintomatológico. La prevalencia de este trastorno se ha mantenido constante a través de tiempo e independientemente del lugar, es alrededor del 1%. Aunque la edad en que inicia es variable, se considera que su inicio es más temprano en los hombres que en las mujeres; la edad media entre los 10 a 25 años y entre los 25 a 35 años, respectivamente¹. La detección temprana de la esquizofrenia es en muchas ocasiones difícil, ya que los síntomas son inespecíficos y suelen evolucionar a lo largo de un amplio periodo de tiempo. Sin embargo, es precisamente esta detección temprana –no solo del primer brote psicótico, sino también de los pacientes con riesgo de presentarlo– la que determina en gran medida el pronóstico de los pacientes.

Los síntomas de psicosis tales como el pensamiento mágico, la anhedonia, las experiencias alucinatorias y/o la ideación delirante, se pueden encontrar en la población general por debajo del umbral clínico y sin estar asociados necesariamente a un trastorno mental. Estudios epidemiológicos indican que aproximadamente el 5-8% de la población general informa de alguna

experiencia psicotiforme.²⁹ De acuerdo a un meta-análisis llevado a cabo en 2013, la prevalencia e incidencia media anual es del 7,2% y del 2,5%, respectivamente. En éste estudio se lograron identificar distintos factores de riesgo predictores de las experiencias psicóticas atenuadas, siendo los más frecuentes y relevantes la edad, el nivel educativo, el uso de cannabis, consumo de etanol, ausencia de empleo, estado civil, condición de inmigrante o minoría, urbanicidad, estrés e historia familiar de enfermedad mental. La importancia de este estudio radica en que los factores de riesgo encontrados son similares a los identificados en pacientes con psicosis, lo que otorga validez al concepto de alto riesgo de psicosis.^{3,31}

El Síndrome de psicosis atenuada se fundamenta en que: a) se pueden identificar ciertos signos y síntomas indicativos del riesgo de transitar a la psicosis; b) su detección temprana permitiría llevar a cabo intervenciones específicas con la finalidad de prevenir la transición o aminorar el posible impacto del cuadro clínico.

El concepto de Ultra Alto Riesgo de Psicosis surge a partir de estudios retrospectivos de la década de los 80's, cuando se observó que los pacientes con esquizofrenia mostraban síntomas tempranos y menos severos, aproximadamente cinco años antes de que se desarrollara la psicosis franca³. Es a mediados de los años noventa cuando comienza el movimiento hacia la prevención de la psicosis, con los primeros criterios para el Síndrome de Ultra Alto Riesgo de Psicosis publicados por el grupo de Melbourne en Australia. Esto se siguió por unos criterios casi idénticos publicados por el grupo de Yale en Norteamérica³.

Actualmente se define Ultra alto riesgo de psicosis como el periodo que abarca entre los primeros cambios observables en el comportamiento y la aparición de los síntomas psicóticos francos. El término pródromo es el más popular, pero no el más específico, ya que tiende a significar una enfermedad que sucederá de forma inevitable, y no precisamente un riesgo a padecer cierta enfermedad. Esta diferencia ya había sido mencionada mucho antes por Klaus Conrad, quien en 1958 debatió entre el uso de pródromos de la esquizofrenia y lo que él prefirió llamar trema,

justificándose al decir que hablar de un estadio prodrómico no es exacto, ya que este no es un concepto fenomenológico, si no nosológico⁴.

Se menciona la evidente diferencia al especificar que el término pródromo de esquizofrenia solo puede ser usado de forma retrospectiva, y este no es el objetivo al realizar un diagnóstico de Alto riesgo de psicosis, si no construir un síndrome basado en la combinación de síntomas positivos, negativos, cognitivos, desorganizados y motores, y que sean relativamente leves en severidad y duración para que no cumplan criterios de algún otro trastorno psicótico.⁵ Insel y autores, han dividido la esquizofrenia en cuatro fases, de las cuales la primera es el riesgo, caracterizado por una vulnerabilidad genética y factores ambientales; la segunda son los pródromos, donde aparecen déficits conductuales y cognitivos; la tercera es la psicosis, con las características alucinaciones y delirios; y la cuarta es la incapacidad crónica⁶.

Así mismo, los pacientes pueden evolucionar a través de diferente fases del riesgo de psicosis, las cuales pueden ser divididas entre aquellas consideradas más lejos a las más cercanas de desarrollar psicosis. La fase temprana se caracteriza por los denominados síntomas básicos, tales como alteraciones de la autopercepción, de la tolerancia al estrés, de la organización del pensamiento y de las interacciones sociales y no verbales. De igual manera se pueden observar síntomas negativos de la esquizofrenia, los cuales se presentan de forma atenuada: retraimiento social, disminución de la expresividad emocional, pensamiento rígido o simplista, pensamiento/comportamiento extravagante y descuido de la higiene y el cuidado personal. La fase tardía del riesgo de psicosis se caracteriza por los denominados Síntomas psicóticos atenuados, los cuales suelen ser de moderada intensidad y que tienden a ser más específicos de los trastornos psicóticos; entre estos se incluyen: un contenido inusual del pensamiento de grado subpsicótico, suspicacia, grandiosidad, alteraciones perceptuales y desorganización cognitiva⁶.

Dados los retos que existen para conceptualizar y entender la naturaleza y los límites entre variables de la personalidad y la psicosis, se ha utilizado el término de esquizotipia para incluir un amplio rango de estados, que abarcan la esquizofrenia, los trastornos de la personalidad relacionados, los pródromos y los estados mentales de riesgo, las manifestaciones subclínicas y las diferencias individuales normales, permitiendo de esta forma un acercamiento dinámico al desarrollo de estos trastornos. El término esquizotipia permite una aproximación de abajo hacia arriba a las dimensiones fenotípicas, contribuyendo a la identificación de los factores contribuyentes a todo el continuum esquizotípico que va desde los niveles subclínicos a los clínicos⁷.

Lo que es evidente es la relación entre los diferentes subtipos de la esquizotipia y los síntomas de la esquizofrenia, en los síndromes de alto riesgo de psicosis, y por supuesto entre otros trastornos incluidos como lo es el Trastorno de personalidad esquizotípico^{8,9}:

- 1.-Dimensión positiva de la esquizotipia: alteraciones perceptuales, ideas u opiniones inusuales.
- 2.- Dimensión negativa de la esquizotipia: pérdida de las funciones emocionales, físicas y sociales normales, como la capacidad de experimentar placer y el interés en tener contactos sociales. Cabe mencionar la completa semejanza con las cinco dimensiones que se han descrito de los síntomas negativos de la esquizofrenia en bibliografía reciente¹⁰.
- 3.- Dimensión desorganizada de la esquizotipia: comportamiento extravagante y discurso extraño.

La evidencia con respecto a la relación y el continuum entre esquizotipia, síndromes de riesgo de psicosis, trastorno de personalidad esquizotípico y esquizofrenia, se encuentra en los estudios funcionales y neuroanatómicos que se han realizado^{7, 8, 9, 11}. Se han observado semejanzas a nivel genético así como cambios a nivel pre y postsináptico; en la síntesis y secreción de dopamina, la cual se encuentra aumentada a diferencia de los controles cuando se estimula con anfetaminas o cannabis; también se observan cambios a nivel cognitivo tales como la capacidad de detectar emociones, el significado de las expresiones faciales o de las miradas, todo lo cual se

encuentra relacionado con la Teoría de la mente y que denota alteraciones en las vías frontotemporales relacionadas con la denominada Default Mode Network claramente vinculada con la empatía y la moralidad^{12,13}. Otras alteraciones anatómicas se observan en las reducciones de volumen del lóbulo temporal, el estriado asociativo en el cual se ha observado evidencia contradictoria con estudios mencionando aumento y otros disminución del mismo; disminución de la sustancia gris en el giro del cíngulo, así como alteraciones en la anisotropía del fasículo uncinado, idénticas en la observada en pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas verbales¹⁴.

Se han utilizado diferentes instrumentos para identificar individuos con este síndrome entre las que se encuentran la Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS), la Comprehensive Assessment of 'At-Risk Mental States' (CAARMS) y la Structure Interview for Prodromal Symptoms (SIPS); las dos últimas identifican individuos con un riesgo de hasta 100 veces mayor a evolucionar a Esquizofrenia en un periodo de uno a dos años, a través de tres subgrupos^{5, 15}:

En general se acepta que existen tres criterios para considerar a un paciente como alto riesgo de psicosis:

1.- Síntomas psicóticos atenuados (Attenuated Psychotic Symptoms [APS]): entres los que se incluyen: pensamiento mágico, ideación paranoide, experiencias perceptuales inusuales, ilusiones corporales, ideas de referencia.

2.- Síntomas psicóticos breves, intermitentes y limitados (Brief Limited Psychotic Symptoms [BLIPS]): síntomas francamente psicóticos de duración menor a una semana y que remiten completamente y de forma espontánea.

3.- Combinación de un factor de riesgo (ser familiar de primer grado de un paciente con un trastorno psicótico o cumplir criterios de Trastorno esquizotípico de la personalidad) más una disminución en la funcionalidad en el último año.

Los términos utilizados para estas definiciones se han empleado de forma variable, con un marcado solapamiento entre los mismos: Síndrome de ultra alto riesgo, riesgo clínico elevado, pródromo, estado mental en riesgo, o síndrome de riesgo de psicosis. Lo que es importante recalcar es que 1) la mayoría de estos individuos no desarrollan un trastorno psicótico, y 2) entre aquellos que lo desarrollan, solo la mitad desarrolla esquizofrenia⁵.

Con el tiempo se ha hecho cada vez más evidente de que cuando la selección de los individuos con alto riesgo de psicosis se basa completamente en estos tres criterios, la precisión es, cuando mucho, moderada, aproximadamente del 15 al 25%. Reportes de diversos estudios han arrojado porcentajes de conversión a psicosis que van del 6.6% al 54%, con una media de seguimiento de 6 a 12 meses. Solo un estudio con un seguimiento de 9.6 años reportó un 70% de conversión a psicosis en pacientes identificados con los síntomas básicos. En un intento por mejorar esta predicción, se han incluido otros factores tales como los déficits neurocognitivos, pero tampoco estos se han mostrado consistentes y presentan una alta variabilidad entre las muestras. La mayor probabilidad de evolucionar a psicosis se encontró dentro del primer año después de establecer el diagnóstico de Síndrome de Alto Riesgo de Psicosis, con nula o muy poca probabilidad de conversión después de este año. Comúnmente se considera como criterio para de conversión a psicosis la presencia de al menos un síntoma psicótico franco que ocurre varias veces a la semana por al menos una semana a un mes^{16, 17, 18}.

Diversos estudios han considerado los factores de riesgo para la progresión a psicosis, así como las posibles intervenciones para evitarla. Recientemente se han investigado predictores clínicos, neurocognitivos, neuroanatómicos, neurohormonales, neurofisiológicos. Estudios retrospectivos

coinciden en la importancia de la disfunción social premórbida. Los individuos con Alto riesgo de psicosis presentan una mayor alteración en la tolerancia al estrés, lo que se vincula con una pobre funcionalidad a largo plazo, y un aumento en síntomas depresivos, ansiosos y en síntomas negativos. Se ha demostrado que una pobre funcionalidad social en adolescentes predice el inicio de psicosis en un seguimiento a dos años y medio, con alta especificidad y valor predictivo positivo cuando se combina con un carácter sospechoso.

Esta vulnerabilidad para desarrollar psicosis en individuos que presentan un déficit social temprano también parece tener una relación con el sexo, con mayor relevancia en pacientes masculinos con alto riesgo de psicosis. Además, se ha observado que el deterioro de la función durante el seguimiento es incluso un mejor predictor de conversión a psicosis que la pobre funcionalidad al inicio del mismo.

Entre otros factores de riesgo evaluados se encuentran la funcionalidad cognitiva, la inteligencia global y el Coeficiente intelectual, las anormalidades en la organización de la sustancia blanca estudiada a través de imágenes por tensor de difusión, anormalidades dopaminérgicas tales como un aumento en la capacidad de síntesis, anormalidades en el grosor cortical, anormalidades electroencefalográficas, factores hormonales tales como una actividad aumentada del eje Hipotalámico-hipofisiario-adrenal, entre otros¹⁸.

Entre las posibles intervenciones preventivas en pacientes con alto riesgo de psicosis se consideran tres principales grupos: intervenciones para reducir las agresiones medioambientales o mitigar su impacto, las estrategias para mejorar la resiliencia, y por último estrategias para mejorar la maduración neuronal durante la infancia¹⁹.

En relación a las medidas más invasivas, los estudios sugieren que con el uso de tratamiento antipsicótico puede haber una disminución del riesgo a evolucionar a psicosis. Sin embargo, los

tratamientos presentan importantes aspectos éticos que se tienen que sopesar dado el riesgo motor, metabólico y cardiológico de los tratamientos farmacológicos. Aunque varios artículos mencionan sobre el tratamiento en la fase prodrómica²⁰, Se han estudiado tratamientos con Olanzapina y Haloperidol, observándose una disminución de la sustancia gris con el antipsicótico típico, lo cual no se observó con la Olanzapina. De igual manera se han estudiado dosis bajas de Risperidona combinada con un tratamiento psicosocial (cognitivo conductual) comparada con una intervención social básica (que incluía resolución de problemas básicos, monitoreo de los síntomas, así como consejería, reflexión y soporte activo). Los porcentajes de conversión a psicosis después de un periodo de seis meses fueron del 9.7% con el tratamiento combinado, comparado con el 35.7% con el tratamiento psicosocial solo.

Otros estudios que han comparado el tratamiento con la Olanzapina versus placebo arrojan resultados favorables: después de un año de seguimiento, el 16.1% de los pacientes con alto riesgo de psicosis tratados con Olanzapina evolucionaron a psicosis, mientras que el 37.9% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron psicosis franca. Sin embargo, al seguimiento durante el segundo año, durante el cual no se dio ningún medicamento, los porcentajes cambiaron: el 33% de los pacientes tratados con Olanzapina evolucionaron a psicosis, mientras que solamente lo hicieron el 25% de los tratados con placebo.

Esta observación ha sido una constante al suspender el tratamiento, e incluso se considera que podría haber un aumento en la sensibilidad a desarrollar un cuadro psicótico posterior a suspender el tratamiento antipsicótico²⁰. Esto coincide con lo ya mencionado con respecto a que probablemente la principal alteración en la dopamina se encuentre a nivel presináptico, y que al cesar el bloqueo sobre los receptores D2 se manifiesta una retroalimentación positiva sobre la secreción dopaminérgica causada por los antipsicóticos¹¹.

Actualmente Gisselgård ²¹ está desarrollando un estudio en el que se pretende evaluar si es posible reducir la incidencia de psicosis en la población de dos áreas específicas a través de

detecciones e intervenciones en la fase prodrómica. Los autores hipotetizan que se puede disminuir esta incidencia basados en estudios previos en los cuales se observó un curso más benigno en pacientes que fueron detectados de manera oportuna tras su primer brote psicótico por lo que ellos pretenden intervenir antes del primer brote.

3. Biomarcadores

La relevancia de identificar marcadores biológicos que se relacionen con la progresión a psicosis, es la posibilidad de diseñar intervenciones tempranas, poder modificar el curso de la enfermedad. En este aspecto, son relevantes los cambios cognitivos durante el periodo prodrómico. Actualmente se ha demostrado la utilidad de la respuesta mismatch negativity, así como de su equivalente magnetoencefalográfico, en la capacidad de predicción de progresión a psicosis en pacientes con riesgo. En pacientes con esquizofrenia, la respuesta mismatch negativity está disminuida en amplitud y/o aumentada en el tiempo de respuesta. Este déficit de mismatch negativity es uno de los hallazgos más replicables y consistentes en Esquizofrenia. Es probable que esta respuesta también esté disminuida en el periodo prodrómico, en donde cobra utilidad como índice de un proceso en marcha o cambios en progreso. La progresión de este déficit se relaciona con la pérdida de sustancia gris en la corteza supratemporal. Estos cambios estructurales, están relacionado en gran parte a la deficiencia crónica del funcionamiento de los receptores de NDMA, que al mismo tiempo está relacionada con una deficiencia en mismatch negativity^{22, 27}.

En 1939, se describió por primera vez que un estímulo acústico puede alterar el Electroencefalograma de un ser humano despierto. Desde entonces se han estudiado diversos tipos de potenciales auditivos de origen central, como: (I) potenciales de tronco encefálico, que se caracterizan por tener latencias menores a 10 ms desde el inicio del estímulo, (II) potenciales de latencia media, con latencias entre 100 ms y (III) potenciales de latencia tardía (N1, P1, N2, P3, y potencial de disparidad o mismatch negativity) con latencias sobre los 80 ms^{23, 26}.

Los potenciales auditivos corticales de latencia tardía pueden ser clasificados en sensoriales y cognitivos, siendo los primeros directamente dependientes de las características acústicas del estímulo utilizado, mientras que los últimos se modifican con eventos cognitivos. Dentro de los potenciales sensoriales encontramos a las ondas P1, N1 y P2, mientras que en los potenciales cognitivos encontramos a P3, también denominado p300 por su latencia cercana a 300 ms.

El potencial de disparidad o mismatch negativity es un potencial de latencia tardía que se obtiene con diseños similares a los utilizados para obtener p300, pero a diferencia de éste, el potencial de disparidad no depende de la atención del sujeto.

Recientemente se ha confirmado, con estudios realizados en seres humanos con resonancia magnética funcional, que el origen del MMN reside en la corteza auditiva primaria. No obstante, algunos estudios desarrollados en animales han sugerido que el tálamo auditivo podría ser el origen del MMN lo que ha sido apoyado por estudios que muestran que lesiones talámicas alteran el MMN^{24, 26}.

El MMN se obtiene presentando al sujeto una secuencia de estímulos repetitivos de características acústicas similares (estímulo estándar) alternado en forma aleatoria con estímulos acústicos discrepantes que difieren del primero en alguno de sus atributos (frecuencia, intensidad, duración, etc.). Ambos estímulos, tanto el estándar como el discrepante, producen un potencial evocado sensorial (P1, N1 y P2), pero sólo el estímulo discrepante produce un desplazamiento negativo registrado con electrodos ubicados específicamente en la región fronto-central y central (Fz y Cz).

En adultos jóvenes, la latencia del MMN oscila entre 100 y 200 milisegundos y la amplitud es máxima en los sitios fronto-centrales (inversión de la polaridad en los electrodos en mastoides)²⁵.

Algunos estudios han demostrado que la amplitud de MMN disminuye significativamente con la edad en adultos sanos. Esto se ha observado cuando el estímulo desviado difiere del estándar en duración o con la frecuencia tonal y cuando el estímulo no es presentado.

La latencia del pico del MMN se produce entre 100 a 250 milisegundos desde el inicio del estímulo discrepante. A mayor diferencia de frecuencias entre el estímulo estándar y discrepante, la amplitud del MMN es mayor y su latencia disminuye. Además del MMN que se obtiene por diferencia de frecuencias, el MMN puede ser provocado por estímulos auditivos que difieren en intensidad, duración, frecuencia de presentación y localización espacial²⁶.

El MMN, en comparación con otros potenciales auditivos, representa una correlación con el lenguaje fonético, huella específica que sirve como modelo de reconocimiento de sonidos del habla durante la percepción auditiva. La respuesta de MMN provee un índice de la capacidad de discriminación que brinda una estimación objetiva del desempeño auditivo, que se convierte en parte esencial del análisis integral de la evolución auditiva aunado a resultados como los obtenidos en pruebas de evaluación neuropsicológica infantil.

En la aplicación clínica se ha propuesto el uso del MMN en el estudio de diversas patologías audiológicas y neurológicas, como procesamiento auditivo central, implante coclear, trastornos del lenguaje, autismo, pronóstico en pacientes con traumatismo craneoencefálico y coma, demencia tipo Alzheimer, enfermedad de parkinson , esquizofrenia , evaluación de pacientes en coma y de igual forma ha sido utilizado para evaluar disfunciones fonológicas y auditivas en pacientes con dislexia y con trastornos específicos del lenguaje.

Se sugiere que con la edad va disminuyendo la duración de la memoria sensorial de tipo auditiva. Así el MMN podría ser utilizado como una medida objetiva de la duración de la memoria auditiva de corto plazo²⁷.

La respuesta de MMN provee un índice de la capacidad de discriminación que brinda una estimación objetiva del desempeño auditivo, que se convierte en parte esencial del análisis integral de la evolución auditiva, es por esto la importancia y la ayuda que genera en diferentes patologías.

El potencial de disparidad o mismatch negativity es un potencial de latencia tardía que se obtiene con diseños similares a los utilizados para obtener p300, pero a diferencia de éste, el potencial de disparidad no depende de la atención del sujeto. Recientemente²³ se ha confirmado, con estudios realizados en seres humanos con resonancia magnética funcional, que el origen del MMN reside en la corteza auditiva primaria.

El MMN se obtiene presentando al sujeto una secuencia de estímulos repetitivos de características acústicas similares (estímulo estándar) alternado en forma aleatoria con estímulos acústicos discrepantes que difieren del primero en alguno de sus atributos (frecuencia, intensidad, duración, etc.). Ambos estímulos, tanto el estándar como el discrepante, producen un potencial evocado sensorial (P1, N1 y P2), pero sólo el estímulo discrepante produce un desplazamiento negativo registrado con electrodos ubicados específicamente en la región fronto-central y central (Fz y Cz). El estudio se registra colocando 4 electrodos con base en el sistema 10/20 del electroencefalograma, Fz a nivel frontal, 2 en las regiones temporales T3 y T4 y un electrodo a nivel de nasion como tierra. Se envía un tren de estímulos constantes y de manera aleatoria estímulos auditivos infrecuentes.

El estímulo frecuente activa el lóbulo frontal y temporal de forma bilateral, disparando un proceso predominantemente frontal derecho generando una huella mnémica del estímulo constante, esta huella está relacionada con la memoria sensorial de trabajo, la cual está encargada de mantener y manipular la información de forma temporal, ello se traduce en el proceso de razonamiento y comprensión para llevar a cabo el aprendizaje²⁴.

Al presentar el paradigma (estímulo infrecuente “oddball”), el equipo registra el cambio como una onda de polaridad negativa en 100 – 200 milisegundos con una amplitud de 5 microvolts.

Se consideran dos subcomponentes del potencial de disparidad: Bilateral, generados por ambas cortezas auditivas siendo el subcomponente supratemporal y el generado en la corteza frontal siendo el subcomponente mismatch negativity frontal.

Estos potenciales han sido utilizados como equivalente de algunos procesos centrales de audición, para valorar la discriminación del lenguaje. La amplitud en la onda s ha relacionado con la severidad de la esquizofrenia y deterioro cognitivo^{22, 25, 27}.

Método

Justificación: La esquizofrenia es una entidad de nosología compleja, con un espectro inconstante de presentación y con pronóstico desfavorable para el que la padece puesto que las múltiples facetas del funcionamiento del ser humano se van deteriorando con la progresión de la enfermedad. Dado que el 80% de los casos de los pacientes que debutan con primer episodio psicótico se encuentra entre los 16 y 30 años de edad, es de suma relevancia la identificación temprana de individuos con alto riesgo de desarrollar un trastorno psicótico primario con la finalidad de intervenir de forma temprana y oportuna en la evolución de la enfermedad a fin de prevenir cambios neurobiológicos, reducir la mortalidad secundaria, prevención de recaídas y a largo plazo generar un impacto positivo en los gastos en salud.

Los trastornos psicóticos causan graves problemas a nivel económico²⁸; la Organización Mundial de la Salud estima que el gasto por atención de los problemas de salud mental en países desarrollados corresponde a 3.4% del Producto Interno Bruto. La Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico reporta que la Unión Europea el 25% de los gastos en discapacidad se destinan a las ocasionadas por enfermedad mental. El costo anual total de esquizofrenia en países de Latinoamérica y el caribe es de 1.81 millones de dólares por millón de personas.

Debido a que los diversos tratamientos que existen para éste trastorno solo se enfocan en disminuir o controlar algunas manifestaciones clínicas; diversas investigaciones se han centrado en detectar por medio de un adecuado tamizaje ya sea por medio de escalas clinimétricas, neuroimagen o neurofisiología a los individuos que se encuentran en riesgo, con la finalidad de retrasar el inicio de la enfermedad y disminuir su gravedad.

Este trabajo tiene como objetivo determinar las alteraciones en los potenciales evocados cognitivos y su correlación con progresión a esquizofrenia en pacientes con alto riesgo de

psicosis que se encuentren en seguimiento en la Clínica de Intervención Temprana en Psicosis, detectados a través de la Entrevista Estructurada para Síntomas Prodrómicos (SIPS). A los cuales se les realizará un estudio Neurofisiológico para conocer las características de Mismatch Negativity y P300 y se realizará un seguimiento de estos pacientes a los tres, a los 6 y a los doce meses con la intención de obtener el porcentaje que desarrolla psicosis, así como la correlación con las alteraciones en la amplitud y latencia de los potenciales de disparidad.

Éste protocolo se justifica en la importancia que tiene la detección temprana de los trastornos psicóticos primarios como lo es la Esquizofrenia, ya que dicha intervención ofrece la posibilidad de reducir el deterioro psicosocial y mejorar la funcionalidad global de individuos en edad productiva.

Planteamiento del problema:

El fenotipo psicótico se distribuye a lo largo de un continuum psicopatológico de gravedad. Las experiencias psicóticas, situadas por debajo del umbral clínico y presentes en la población general, representan la expresión conductual de vulnerabilidad latente a los trastornos psicóticos.

La idea de prevenir e intervenir precozmente en personas con alto riesgo de psicosis con la finalidad de mitigar su impacto en distintas áreas de la vida de un sujeto, ha impulsado el desarrollo y aplicación de estudios de neurofisiología y neuroimagen. En función de en qué punto se sitúe una persona en este continuo y, considerando la interacción con aspectos genéticos y ambientales, se podría tener una mayor o menor vulnerabilidad a los trastornos del espectro esquizofrénico. No obstante, por el momento no se dispone de evidencias empíricas suficientes en lo referente a la identificación de este tipo de personas ya que un porcentaje elevado de los participantes considerados como de alto riesgo no evolucionan necesariamente hacia un trastorno de tipo psicótico. Las etapas iniciales de trastornos mentales incipientes como la psicosis, son difíciles de definir con claridad, así como lo es la capacidad para delimitar lo que se considera normal de lo que se considera trastorno mental. Por lo anterior es de relevancia identificar

marcadores biológicos que se relacionen con la progresión a psicosis a fin de diseñar intervenciones tempranas, poder modificar el curso de la enfermedad. En este aspecto, son relevantes los cambios cognitivos durante el periodo prodrómico. Actualmente se ha demostrado la utilidad de la respuesta mismatch negativity, así como de su equivalente electroencefalográfico, en la capacidad de predicción de progresión a psicosis en pacientes con alto riesgo. Se tiene como antecedente que la respuesta mismatch negativity está disminuida en amplitud y/o aumentada en el tiempo de respuesta en paciente con Esquizofrenia, siendo uno de los hallazgos más replicables y consistentes en Esquizofrenia.

Pregunta de investigación:

¿Existe diferencia estadísticamente significativa en la amplitud y latencia de los potenciales de disparidad y en las distintas derivaciones de p300 aplicados a los sujetos con alto riesgo de psicosis que progresan a Esquizofrenia, al compararlos con los resultados de aquellos que no progresan?

Objetivos

Objetivo General:

Determinar si existen diferencias en la amplitud y latencia de los potenciales de disparidad y en las distintas derivaciones de p300, bajo diferentes estímulos tonales y cambios de frecuencia aplicados a los sujetos con alto riesgo de psicosis que progresan a Esquizofrenia, al compararlos con los resultados de aquellos que no progresan.

Objetivos específicos.

1. Determinar si la amplitud de MMN y p300 es menor en sujetos con alto riesgo de psicosis que progresan a Esquizofrenia al compararlos con aquellos que no progresan.
2. Determinar si la latencia de MMN y p300 es mayor en sujetos con alto riesgo de psicosis que progresan a Esquizofrenia al compararlos con aquellos que no progresan.
3. Determinar la utilidad tiene el uso de potenciales evocados cognitivos en la detección temprana de sujetos con riesgo de progresión a psicosis
4. Determinar la existencia de una correlación entre la presencia de síndrome de alto riesgo de psicosis con las variables de religión, sexo, ocupación, edad y escolaridad.

Hipótesis

Hi: La amplitud de los potenciales de disparidad será menor en los sujetos que progresan a Esquizofrenia

Hi: La latencia de potenciales de disparidad será mayor en los sujetos que progresan a Esquizofrenia

HO: La amplitud de los potenciales de disparidad NO será menor en los sujetos que progresan a Esquizofrenia

HO: La latencia de potenciales de disparidad NO será mayor en los sujetos que progresan a Esquizofrenia

Definición operacional de las variables

Variable	Definición de la medición	Definición operacional	Tipo de variable	Dependiente o independiente
LATENCIA MMN y p300	El tiempo que tarda desde el inicio del estímulo hasta la producción de la onda, se relaciona con el grado de mielinización de las fibras nerviosas	Onda negativa que se presenta alrededor de 100 – 300 mseg	Cuantitativa	Dependiente
AMPLITUD MMN y p300	Valor máximo o elongación que alcanza la onda, relacionada con el número de estructuras que generan la respuesta	Altura de la onda negativa	Cuantitativa	Dependiente
Síndrome de Alto Riesgo de Psicosis	Sí, No	Posterior a la aplicación de SIPS	Cualitativa Nominal	Independiente
Género	Masculino Femenino	Referido por el paciente	Cualitativa, Nominal	Independiente
Edad	0 al infinito		Cuantitativa, Discreta	Independiente
Escolaridad	Primaria, secundaria, preparatoria, licenciatura, posgrados.	Referido por el paciente	Cualitativa Nominal	Independiente
Ocupación	Estudiante, hogar, empleado, negocio propio.	Referido por el paciente	Cualitativa Nominal	Independiente
Estado civil	Soltero, casado, unión libre, viudo, divorciado.	Referido por el paciente	Cualitativa Nominal	Independiente
Parentesco de primer grado	Padre, madre, hermano, hijo.	Referido por el paciente	Cualitativa Nominal	Independiente

Material

(Muestra): Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, de 01 de abril de 2018 al 30 de abril de 2019 identificando paciente con alto riesgo de psicosis en seguimiento en la Clínica de Intervención Temprana en Psicosis.

Sujetos: Pacientes entre 17 y 40 años de edad que se encuentre en seguimiento en la Clínica de Intervención Temprana en Psicosis.

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 17 y 40 años de edad que se encuentre en seguimiento en la Clínica de Intervención Temprana en Psicosis.
- Que no cuenten con el diagnóstico de Trastorno psicótico primario o Trastorno afectivo con síntomas psicóticos.
- Pacientes que cumplan con los criterios de alto riesgo de psicosis por Clinimetría
- Cuenten con un familiar responsable que pueda acompañarlos durante el estudio de potenciales evocados cognitivos
- Pacientes que deseen participar en el estudio y cuenten con la capacidad de firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión
- Pacientes con antecedente de enfermedad neurológica (enfermedad vascular cerebral, neuropatía auditiva, enfermedades desmielinizantes, deterioro neurocognitivo, discapacidad intelectual o trastornos del neurodesarrollo)
- Pacientes con hipoacusia moderada a severa uni o bilateral.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no continúen el seguimiento durante 12 meses.

(Tipo y diseño): Se realizó un estudio prospectivo durante 12 meses, para determinar si existen diferencias entre el resultado de los potenciales evocados cognitivos de aquellos pacientes que desarrollan psicosis y aquellos que no progresan.

Instrumentos de Medición:

Entrevista Estructurada para Síntomas Prodrómicos (Structure Interview for Prodromal Symptoms SIPS).

La SIPS es un instrumento desarrollado para orientación diagnóstica y detección de riesgos en subgrupos de pacientes con síntomas prodrómicos de esquizofrenia. Los objetivos de la entrevista son:

- 1) Descartar psicosis actual y/o pasada.
- 2) Identificar uno o más de los tres tipos de estados prodrómicos.
- 3) Valorar la gravedad actual de los síntomas prodrómicos.

La entrevista consta de 19 ítems que exploran cuatro apartados psicopatológicos dirigidos a: presencia de síntomas positivos (5 ítems), presencia de síntomas negativos (6 ítems), presencia de síntomas de desorganización (4 ítems), presencia de síntomas generales (4 ítems).

Así mismo, evalúa la presencia de Trastorno esquizotípico de la personalidad, historia familiar de trastorno psicótico y el funcionamiento global en el último año.

Se utilizan dos escalas diferentes para medir los citados síntomas. Los Síntomas Positivos se valoran con la primera escala de gravedad y los Síntomas Negativos, de Desorganización y Generales se valoran con la segunda escala de gravedad.

Las calificaciones de presencia de síndrome se realizan mediante una escala tipo Likert de 7 puntos, que oscilan de 0 (ausente) a 6 (extremo/grave y psicótico). Cada uno de los grados de intensidad de presencia está ilustrado con un glosario orientativo de ejemplos.

Esta escala ha sido ampliamente utilizada para la detección de Síndrome de alto riesgo de psicosis, y ha demostrado valores clinimétricos adecuados, con una confiabilidad del 0.93 y un porcentaje de transición a psicosis del 54%; otros artículos refiriendo un riesgo de transición a psicosis del 28.1% a los 31 meses, con un intervalo de confianza del 95% de 25.1% a 31.3%. Así mismo, esta entrevista ha demostrado una excelente precisión para descartar riesgo de psicosis.^{22, 23, 24}

Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional:

Es una entrevista breve y altamente estructurada de los principales trastornos psiquiátricos del CIE-10, para ser empleado por psiquiatras y médicos no psiquiatras después de un corto tiempo de entrenamiento. Fue elaborada por Y. Lecrubier y colaboradores de la “Salpêtrière” en París y D. Sheehan y colaboradores de la Universidad de Florida en Tampa en los años 1992, 1994 y 1998.

La MINI se diseñó para generar diagnósticos de la CIE-10, pero también del DSM-IV, como nos muestra la versión mexicana de enero del 2000, para la investigación y la práctica clínica.

La MINI es una entrevista clínica, disponible en 33 idiomas, estructurada en formato y algoritmos, modular por categorías diagnósticas, con una duración de entre 15 y 20 minutos.

Mismatch Negativity:

Con el equipo Nicolet viking select, programa NICVUE VERSIÓN 2.9 DE 4 CANALES.

Se colocaran los electrodos con base al sistema internacional 10/20, previa colocación de pasta conductora y verificación de impedancias (menor a 5k ohm)

Se emplearan tres electrodos (positivo, negativo y tierra)

Electrodo positivo: vertex

Electrodo negativo: en el lóbulo/mastoides del lado que se va a estimular

Electrodo tierra: en nasion.

Se le solicitará al paciente acostarse y se le permitirá dormir y se inicia el estudio con estímulos tipo estallido o “burst” a 80 dB con 80% de estímulos frecuentes a 750 Hz y 20% de estímulos infrecuentes aleatorios de 1500 Hz con una tasa de repetición de 0.9 Hz a través de audífonos telephonic modelo TDM 30p de manera binaural con ventana de 750ms, sin otra indicación. La prueba finalizará cuando se llegan a 150 estímulos infrecuentes. La medición de la amplitud y la latencia de la onda se realizará por un médico especialista en neurofisiología clínica, cegado al cual no se le da acceso al expediente.

Procedimiento.

Para la identificación de dicho grupo, se revisaron las hojas diarias de la consulta externa de CITEP y se seleccionaron a los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión. Una vez aceptada su participación, se aplicó el instrumento SIPS para corroborar que se trate de pacientes en riesgo de desarrollar psicosis

Los sujetos identificados con riesgo de psicosis fueron citados con una hoja de interconsulta al servicio de Neurofisiología del Instituto Nacional de Rehabilitación, con atención dirigida a la Dra. Blanca Flores Ávalos, a los que se les realizó otoscopia, en seguida se limpió la piel con pasta abrasiva y alcohol en nasion, vertex, C3, C4 y región posauricular, procediendo a corroborar el umbral auditivo para tonos altos, una vez confirmado se procedió a la realización de los potenciales de disparidad. Posterior a la aplicación del estudio, se citó al sujeto a la Clínica de Intervención Temprana en Psicosis (CITEP) del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, para iniciar el seguimiento clínico que consistió en: una cita a los 3, 6, 9 y 12 meses del estudio.

Durante las citas se les aplicó MINI para identificar síntomas psicóticos y síndromes afines como trastornos afectivos o alteraciones cognitivas asociadas.

A los casos en los que se identificó un síndrome psicótico, se intentó determinar a través del interrogatorio, la fecha de inicio de los síntomas, su evolución y realizar una hipótesis clínica sobre la etiología. En caso de contar con criterios de hospitalización, el sujeto y su familiar, fue canalizado al servicio de urgencias de esta unidad, para su valoración.

El día índice fue establecido como el día de inicio del seguimiento para cada paciente y el seguimiento se suspendió para fines de este estudio a los 12 meses de seguimiento o hasta la aparición del síndrome psicótico. Todos los paciente identificados con síndromes psicóticos que hayan progresado a esquizofrenia continúan seguimiento en los distintos servicios de consulta externa del hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez y de acuerdo a lo que la evolución longitudinal de su padecimiento lo demande.

Adicionalmente, los pacientes incluidos en el protocolo, que no desarrollarán síntomas psicóticos, continúan en seguimiento en la Clínica de Intervención Temprana en Psicosis, de acuerdo a los protocolos establecidos en dichos servicios, durante por lo menos los dos años subsecuentes a la culminación del presente estudio.

Aspectos éticos

Este trabajo se basó en principios éticos que no dañen a los participantes, principalmente no implicó malestar o dolor en ellos, así mismo tendrá un riesgo mínimo y ningún costo. El trato que recibirán los participantes será digno y de respeto, con ello nos comprometemos al resguardo de la información obtenida durante el estudio.

Los principios éticos que se cuidarán durante la elaboración del estudio son:

1. Beneficencia: puesto que el interés principal del trabajo es encontrar una forma de prevenir una enfermedad crónica y deteriorante para el paciente.
2. No maleficencia: durante la realización ningún participante será perjudicado, se respetarán sus derechos fundamentales y no serán lastimados de ninguna forma.
3. Autonomía: los participantes elegirán si ingresan al estudio o si desean no continuar en él.
4. Justicia: todos los participantes que cumplan con los criterios de selección pueden participar en el estudio si así lo desean, nadie será discriminado por ninguna condición
5. social, de raza o género.

Según el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación, este estudio se considera como:

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención

de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación.

La información obtenida en este estudio será utilizada únicamente para fines de investigación, los datos de los familiares y controles no serán de uso del dominio público.

Análisis estadístico

Una vez recolectada la información se realizó una base de datos en formato Excel, la cual se obtuvo de la interpretación realizada por el servicio de Neurofisiología del INR y objetivable en el expediente del paciente en hoja de contra referencia, posterior a lo cual se procedió a la estadística descriptiva para la presentación de los datos, según sean cualitativos o cuantitativos.

Se procedió a determinar el número de pacientes que desarrollan psicosis durante el tiempo de seguimiento.

Por último, se determinó la relación entre las variables estudiadas y el desarrollo de psicosis, mediante U Mann-Whitney.

Los datos serán analizados por medio de Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)

Resultados

La muestra total se encuentra conformada por 19 pacientes con diagnóstico de síndrome de alto riesgo de psicosis. La media de edad fue de 23.8 años \pm 4.6 años (18-32). En este caso se reporta la media porque los datos tienen distribución normal, seguido de la desviación estándar y el rango mínimo y máximo de edades. El 73.7 % (n=14) de la muestra fueron hombres. La mayor parte de la muestra se encontraba soltera (95%, n=18) y solo un paciente era divorciado.

En cuanto a la distribución de escolaridad, la mayor parte de los pacientes tuvieron escolaridad secundaria (42.1%, n=8) o bachillerato (42.1%, n=8), solo dos tuvieron estudios de licenciatura (10.5%) y un paciente tuvo estudios de posgrado (5.3%). En cuanto a su ocupación, más de la mitad de los pacientes se encontraba desempleados o sin ocupación (63.2%, n=12), 4 pacientes se encontraban trabajando (21%), 2 eran estudiantes (10.5%) y un paciente administraba un negocio propio (5.3%).

En cuanto a las variables clínicas, el 47.4 % (n=9) de los pacientes tuvieron algún familiar en primer grado con antecedente de síndrome psicótico, de los cuales, en 5 casos (26%) el familiar fue alguno de los padres, en 2 casos los abuelos (10.5%) y en 2 casos un hermano (10.5%).

Además del diagnóstico de síndrome de alto riesgo de psicosis, el 73.6% (n=14) de los pacientes presentaron comorbilidad con al menos un diagnóstico psiquiátrico adicional. El 63% (n=12) tuvieron diagnóstico de algún trastorno de ansiedad (Trastorno de ansiedad generalizada, Trastorno de ansiedad paroxística o Trastorno de ansiedad no especificado), el 36% (n=7) tuvo diagnóstico de algún trastorno afectivo depresivo (Distimia, Trastorno depresivo recurrente o Episodio depresivo actual), 3 pacientes (15.7%) tuvieron diagnóstico de Rasgos cluster A de la personalidad, 2 pacientes (10.5%) tuvieron el diagnóstico de Rasgos cluster C de la personalidad y 2 pacientes (10.5%) tuvieron el diagnóstico de trastorno límite de la personalidad.

Variables neurofisiológicas

En la tabla 1 se resumen los resultados de p300 y MMN de la muestra general.

Tabla 1. Variables Neurofisiológicas

N=19	Media (DE)	Mínimo	Máximo
Amplitud p300 F3 (McV)	314.71 (43.48)	243.75	392.47
Amplitud p300 Fz (McV)	314.93 (42.11)	218.90	392.47
Amplitud p300 Cz (McV)	315.93 (44.58)	207.85	387.67
Amplitud p300 Pz (McV)	312.09 (35.83)	275.96	377.87
Latencia p300 F3 (ms)	5.52 (0.49)	4.63	6.43
Latencia p300 Fz (ms)	6.79 (0.49)	5.99	7.52
Latencia p300 Cz (ms)	6.89 (0.46)	6.22	7.56
Latencia P300 Pz (ms)	6.39 (0.52)	5.21	7.33
Amplitud MMN OD (McV)	-1.47 (0.81)	-2.84	-0.13
Amplitud MMN OI (McV)	-1.32 (0.78)	-2.87	-0.20
Latencia MMN OD (ms)	204.03 (50.75)	111.50	333.49
Latencia MMN OI (ms)	215.47 (41.77)	142.38	285.87

McV= microvolts, ms= milisegundos, OD= oído derecho, OI= oído izquierdo, F3, Fz, Cz y Pz corresponden a las derivaciones del EEG.

Diferencias entre grupos.

Durante el seguimiento, 3 pacientes (10.5%) tuvieron progresión a algún trastorno psicótico, 2 de ellos fueron catalogados como Esquizofrenia Paranoide y un caso como trastorno psicótico en estudio (probable trastorno bipolar). En la tabla 2 se encuentra la comparación de variables sociodemográficas y en la tabla 3 la comparación de variables clínicas de ambos grupos. En la tabla 4 se realiza la comparación de las variables neurofisiológicas entre ambos grupos.

Cuadro 2. Diferencias sociodemográficas entre pacientes con y sin progresión a psicosis

Variable	Sin progresión a psicosis (n=16)	Progresión a psicosis (n=3)	Valor p
Hombres (RI)	12 (75%)	2 (66.7%)	0.76 ^a
Edad en años ± DE (mínimo-máximo)	24.31 ± 4.6 (18-32)	21.33 ± 4.9 (18-27)	0.35 ^b
Soltero	15 (94%)	3 (100%)	0.65 ^a
Escolaridad			
Secundaria	8 (50%)	0	0.27 ^a
Bachillerato	6 (37.5%)	2 (66.7%)	
Licenciatura	1 (6.3%)	1 (33.3%)	
Posgrado	1 (6.3%)	0	
Situación laboral			
Desempleados	10 (62.5%)	2 (66.7%)	0.44 ^a
Empleados	5 (31.3%)	0	
Estudiantes	1 (6.3%)	1 (33.3%)	0.44 ^a

^a χ^2
^b U Mann-Whitney

Cuadro 3. Diferencias clínicas entre pacientes con y sin progresión a psicosis

Variable	Sin progresión a psicosis (n=16)	Progresión a psicosis (n=3)	Valor p
Familiar en primer grado con historia de psicosis	7 (43.8%)	2 (66.7%)	0.47 ^a
Comorbilidad psiquiátrica	12 (75%)	2 (66.7%)	0.76 ^a
Trastornos Depresivos	6 (37.5%)	2 (66.7%)	0.34 ^a
Trastornos de Ansiedad	10 (62.5%)	2 (66.7%)	0.89 ^a
Rasgos Cluster A	2 (12.8%)	1 (33.3%)	0.36 ^a
Rasgos Cluster C	2 (12.8%)	0	0.51 ^a
Trastorno Límite de Personalidad	1 (6.3%)	1 (33.3%)	0.16 ^a

^a χ^2

Tabla 4. Diferencias Neurofisiológicas entre pacientes con y sin progresión a psicosis

Variable	Sin progresión a psicosis (n=16)	Progresión a psicosis (n=3)	Valor p
Amplitud p300 F3 (McV)	304.12	371.19	0.014^b
Amplitud p300 Fz (McV)	310.86	336.68	0.35 ^b
Amplitud p300 Cz (McV)	308.05	357.98	0.08 ^b
Amplitud p300 Pz (McV)	310.39	321.21	0.63 ^b
Latencia p300 F3 (ms)	5.57	5.28	0.42 ^b
Latencia p300 Fz (ms)	6.71	7.21	0.08 ^b
Latencia p300 Cz (ms)	6.82	7.27	0.21 ^b
Latencia P300 Pz (ms)	6.4	6.36	0.79 ^b
Amplitud MMN OD (McV)	-1.56	-1	0.25 ^b
Amplitud MMN OI (McV)	-1.4	-0.95	0.25 ^b
Latencia MMN OD (ms)	204.9	199.45	1.00 ^b
Latencia MMN OI (ms)	218.43	199.74	0.63 ^b

^b U Mann-Whitney

En cuanto a las variables sociodemográficas y clínicas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Al comparar la amplitud de P300 en el electrodo correspondiente a la región frontal (F3), se encontró una amplitud mayor en los pacientes con progresión a psicosis a diferencia de aquellos que no progresaron a un trastorno psicótico.

Discusión

El presente estudio se propuso como objetivo principal determinar si existen diferencias en la amplitud y latencia de los potenciales de disparidad y en las distintas derivaciones de p300, bajo diferentes estímulos tonales y cambios de frecuencia aplicados a los sujetos con alto riesgo de psicosis que progresan a Esquizofrenia, al compararlos con los resultados de aquellos que no progresan.

La amplitud de la onda p300 fue menor en los pacientes con progresión a psicosis en comparación con los que no progresan principalmente en la derivación frontal (F3) que corresponde a la región frontal izquierda, siendo esta la única derivación con diferencia

estadísticamente significativa ($p < 0,05$). El error estándar es alto en ambos grupos, lo que puede explicarse por el tamaño de la muestra y porque la amplitud de la onda p300 es un parámetro con gran variabilidad.

La latencia de la onda p300 se encuentra prolongada en toda la muestra cuando se compara con la población general. La dispersión de la latencia se puede deber a que en este estudio se comparan pacientes con alto riesgo de psicosis y los que progresan a esquizofrenia, concluyendo que es posible que el segundo grupo presenta mayor cronicidad sintomatológica.

De acuerdo con lo descrito en la literatura la gran variabilidad de los parámetros estudiados del componente p300 de los potenciales evocados, los resultados han sido estadísticamente significativos únicamente en la derivación F3 que corresponde a la región frontal izquierda lo cual se encuentra en concordancia con otros estudios de la onda p300 realizados en pacientes con esquizofrenia en el mundo ^{33,34,35}.

El hallazgo principal en este estudio es una disminución estadísticamente significativa de la amplitud de la onda p300 en el grupo de pacientes que progresan a psicosis cuando se compara con los que no; la magnitud de esta disminución ha sido de casi un 50% en el electrodo correspondiente a la región frontal izquierda, como se ha reportado en gran número de estudios³⁴. De hecho, llama la atención que esta localización ha mostrado resultados contradictorios, pues algunos estudios han reportado incluso un aumento en la amplitud en pacientes con esquizofrenia³⁵. La explicación del porque de esta disparidad es compleja dado que deben considerarse las características clínicas de los pacientes o la utilización de diversas metodologías aplicadas en los estudios descritos en la bibliografía.

Algunos autores han correlacionado esta disminución de amplitud con procesos de atrofia o neurodegeneración de la corteza cerebral y el hipocampo, debido a que la amplitud de la onda p300 depende directamente de la cantidad de masa cerebral activada³⁶. Es posible, entonces,

que las alteraciones de la onda p300 se acompañen o sean el resultado de otros procesos patológicos concurrentes en los pacientes con esquizofrenia.

En este estudio la latencia de la onda p300 no evidenció retraso de forma significativa en el grupo de pacientes que progresaron a psicosis, pues fueron muy parecidos los valores entre todos los electrodos, sin embargo se obtuvo puntuación marginal en el electrodo correspondiente a la región frontal y temporal. Es posible que este fenómeno se deba a muchos factores que no se tuvieron en cuenta en el presente estudio como el tiempo de evolución de los síntomas previo a la realización del estudio, las comorbilidades psiquiátricas, el tamaño de la muestra y el predominio de síntomas negativos o positivos.

En cuanto a nuestro estudio encontramos lo siguiente respecto a las variables electrofisiológicas (latencia y amplitud) del potencial de disparidad MMN; referente a la latencia se reporta en la literatura valores normales que van de 150 a 250- 275 milisegundos²², en nuestros pacientes todos se encontraban en este rango. En cuanto a la variable amplitud en estudios previos se reporta valores de normalidad de 5 Milivolts²², sin embargo en nuestros pacientes evaluados todos presentaron valores inferiores a estos independientemente del diagnóstico inicial y final determinado por Entrevista MINI, siendo de menor amplitud en el grupo de pacientes que progresan a psicosis, lo cual apoya lo establecido por la premisa propuesta para la latencia.

Aunque existe controversia en el rango de puntaje considerado para sujetos normales en relación latencia – amplitud de los potenciales de disparidad, en este estudio en el que se utilizó el equipo Nicolet con el programa Nic View se han obtenido valores de latencia entre los 185- 214 milisegundos en hombres que no progresaron a psicosis y de 182- 226 milisegundos en mujeres que no progresaron a psicosis; siendo los valores de amplitud de -1.72 a -.60 en hombres y de -2.34 a -.84 en mujeres de este estudio.

Conclusiones.

Los potenciales evocados cognitivos representan una herramienta objetiva para el estudio de pacientes con alto riesgo de progresión a psicosis y están directamente relacionados con las alteraciones cognitivas de los pacientes con este trastorno mental.

Los resultados de este estudio son similares a los reportados en la literatura internacional.

La onda P300 es un endofenotipo de la esquizofrenia y se obtiene con un procedimiento rápido y no invasivo; por lo tanto, la importancia de este marcador es potencialmente significativa como ayuda diagnóstica y predictor de riesgo. Sin embargo, la baja especificidad de los potenciales evocados ha sido el mayor limitante para su amplia difusión en el diagnóstico de los trastornos mentales³⁷. Aunque la disminución de la amplitud de la onda p300 representa un riesgo relativo aumentado para la enfermedad, el valor de este riesgo no es suficiente para predecir la enfermedad en casos individuales con esta alteración³⁴. Por esta razón, los cambios en la onda p300 se han restringido a la identificación de sujetos con mayor riesgo para incorporarlos en estudios de seguimiento para la detección e intervención temprana.

La generación del potencial cognitivo MMN se obtiene independientemente del nivel de atención y concentración del sujeto, pudiendo incluso realizarse sin cooperación del mismo lo cual es de gran importancia en la valoración de pacientes con alto riesgo de psicosis a los cuales se les dificulta definir y describir fenomenológicamente su sintomatología, ya que este estudio no requiere la cooperación verbal del mismo.

Alcances y Limitaciones.

De acuerdo con la hipótesis y objetivos planteados al inicio, los resultados obtenidos en el presente trabajo las diferencias no son estadísticamente significativas, en latencia y amplitud en el potencial de disparidad (MMN) de pacientes con alto riesgo de psicosis, al tratarse de una prueba objetiva, se puede considerar que los valores aquí analizados, tanto latencia como amplitud de MMN, pueden abrir paso a nuevas líneas de investigación que puedan realizarse con algunas modificaciones metodológicas como puede ser una muestra más amplia para establecer si estos procesos electrofisiológicos difieren por género, por edad y por diagnóstico clínico final.

Es importante continuar la investigación en este tipo de estudios para planear la posibilidad de incluir el potencial de disparidad Mismatch Negativity dentro de algún protocolo que incluya la correlación cuantitativa con la valoración neuropsicológica de los pacientes con alto riesgo de psicosis.

El hecho de que el paciente tuviera que trasladarse a otra institución para la realización del estudio neurofisiológico, impacto de forma negativa en el tamaño de la muestra, dado que una cantidad considerable de pacientes no acudieron a la realización del estudio y fueron eliminados del mismo.

Bibliografía:

- 1.- Kaplan HI, Sadock BJ. Sinopsis de Psiquiatría. 10° Edición. Editorial Wolters-Kluwer, España 2008.
- 2.- Correll CU, Hauser M, Auther AM, Cornblatt BA. Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 51:4 (2010), pp 390–431.
- 3.- Simon AE, Umbricht D, Lang UE, Borgwardt S. Declining transition rates to psychosis: The role of diagnostic spectra and symptom overlaps in individuals with attenuated psychosis syndrome. *Schizophrenia Research* 159 (2014) 292–298.
- 4.- Conrad K. La esquizofrenia incipiente; 1958.
- 5.- Tandon N, Shah J, Keshavan MS, Tandon R. Attenuated psychosis and the schizophrenia prodrome: current status of risk identification and psychosis prevention. *Neuropsychiatry (London)*. 2012; 2(4): 345–353.
- 6.- Insel T. Rethinking schizophrenia. *Nature*, 11 november 2010, Vol. 468.
- 7.- Barrantes-Vidal N, Grant P, Kwapil TR. The Role of Schizotypy in the Study of the Etiology of Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophrenia Bulletin* vol. 41 suppl. no. 2 pp. S408–S416, 2015.
- 8.- Rosell DR, Futterman SE, McMaster A, Siever LJ. Schizotypal Personality Disorder: A Current Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2014 July ; 16(7): 452.
- 9.- Mohr C, Ettinger U. An overview of the association between schizotypy and dopamine. *Front. Psychiatry* 5:184. doi: 10.3389/fpsy.2014.00184
- 10.- Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *European Neuropsychopharmacology* (2014) 24, 645–692.
- 11.- Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin* vol. 35 no. 3 pp. 549–562, 2009.
- 12.- Yoon YB, Yun J-Y, Jung WH, Cho KIK, Kim SN, Lee TY. Altered Fronto-Temporal Functional Connectivity in Individuals at Ultra-High-Risk of Developing Psychosis. *PLoS ONE* 10(8). Published: August 12, 2015.
- 13.- Li W, Mai X, Liu C. The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us. *Front.Hum.Neurosci*. February 2014, Volume 8, Article74.

- 14.- McCarthy-Jones S, Oestreich LKL, Australian Schizophrenia Research Bank, Whitford TJ. Reduced integrity of the left arcuate fasciculus is specifically associated with auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 162 (2015) 1–6.
- 15.- Zdanowicz N, Mees L, Jacques D, Tordeurs D, Reynaert C. Assessment and treatment of the risk of psychosis in adolescents – A review. *Psychiatria Danubina*, 2014; Vol. 26, No. 2, pp 115-121.
- 16.- Cornblatt BA, Carrión RE. Deconstructing the Psychosis Risk Syndrome Moving the Field of Prevention Forward. *JAMA Psychiatry* February 2016 Volume 73, Number 2.
- 17.- Hormozpour M, Amini H, Pajouhanfar S, Faghankhani M, Rahmani A, Sharifi V. Transition to Psychosis: Evaluation of the First-Degree Relatives of Patients with Schizophrenia. *Iran J Psychiatry* 2016; 11:1: 15-23.
- 18.- Schvarcz A, Bearden CE. Early Detection of Psychosis: Recent Updates from Clinical High-Risk Research. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2015 June; 2(2): 90–101.
- 19.- Sommer IE, Bearden CE, Van Dellen E, Breetvelt EJ, Duijff SN, Maijer K, et al. Early interventions in risk groups for schizophrenia: what are we waiting for? *NPJ Schizophrenia* (2016) 2, Article number: 16003.
- 20.- Larson MK, Walker EF, Compton MT. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Rev Neurother.* 2010 August ; 10(8): 1347–1359.
- 21.- Joa I, Gisselgård J, Brønnick K, McGlashan T, Johannessen JO. Primary prevention of psychosis through interventions in the symptomatic prodromal phase, a pragmatic Norwegian Ultra High Risk study. *BMC Psychiatry* (2015) 15:89.
- 22.- Naatanen R, Kajula T, Kreegipuu K, Carlson S, Escera C, Baldeweg T, et al. The Mismatch Negativity: an index of cognitive decline in neuropsychiatric and neurological diseases an ageing. *Journal of Neurology.* 2001; 134: 3435-3453
- 23.- Becker F, Reinvang I. Event-related potentials indicate bi-hemispherical changes in speech sound processing during aphasia rehabilitation. *Acta Derm Venereol.* 2007 (39) 8: 658-661)
- 24.- Rinne T, Alho K, Ilmoniemi R, Virtanen J, Naatanen R. Separate Time Behaviors of the temporal and frontal Mismatch Negativity Sources. *Neuroimage.* 2000; 12 (1): 14-19.
- 25.- Naatanen R, Sussman S, Salisbury D, Shafer L. Mismatch Negativity (MMN) as an Index of cognitive Dysfunction. *Brain Topogr.* (2014) 27: 451-466.
- 26.- Duncan C, Barry R, Connolly S, Fisher C, Michie P, Naatanen R, et al. Event related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, p300 and N400. *Clinical Neurophysiology.* 2009; 120 (11): 1883-1908.

- 27.- Garrido M, Kilner J, Stephan K, Friston K. The mismatch negativity. A review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology*. 2009; 120 (3): 453-463.
- 28.- Rangel HC, Díaz L, Arredondo A. Costo-efectividad de intervenciones para esquizofrenia en México. *Salud Ment*. 2011; 34(2): 2-5.
- 29.- Linscott, R. J., y van Os, J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychological Medicine*, 2013; 43: 1133-1149
- 30.- van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., y Krabbendam, L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: Evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*. 2009; 39:179-195.
- 31.- Kelleher, I., y Cannon, M. Psychotic-like experiences in the general population: characterizing a high-risk group for psychosis. *Psychological Medicine* 2011; 41: 1-6
- 32.- Fonseca-Pedrero, E, Paino, M, Fraguas, D. DSM-5: ¿SÍNDROME DE PSICOSIS ATENUADA?. *Papeles del Psicólogo [Internet]*. 2013;34(3):190-207.
- 33.- Jeon YW, Polich J. P300 asymmetry in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2001; 104 (1): 61-64.
- 34.- Jeon YW, Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*. 2003;40(5):684-705.
- 35.- Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray R, Frangou S. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;70(2- 3):315-29.
- 36.- Linden DE. The P300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist*. 2005;11(6):563-76.
- 37.- Bramon E, McDonald C, Croft RJ, Landau S, Filbey F, Gruzelier JH, et al. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *NeuroImage*. 2005;27(4):960-8

Anexos:

ANEXO A. Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional:

1.1. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI International Neuropsychiatric Interview, MINI)

2

Nombre del paciente: _____	Número de protocolo: _____
Fecha de nacimiento: _____	Hora en que inició la entrevista: _____
Nombre del entrevistador: _____	Hora en que terminó la entrevista: _____
Fecha de la entrevista: _____	Duración total: _____

Módulos	Período explorado	Cumple los criterios	DSM-IV	CIE-10	
A EPISODIO DEPRESIVO MAYOR (EDM)	Actual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	299.20-296.26 episodio único	F32.x	
	Recidivante	<input type="checkbox"/>	296.30-296.36 recidivante	F33.x	
	EDM CON SÍNTOMAS MELANCÓLICOS (opcional)	Actual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 episodio único	F32.x
			<input type="checkbox"/>	296.30-296.36 recidivante	F33.x
B TRASTORNO DISTÍMICO	Actual (últimos 2 años)	<input type="checkbox"/>			
C RIESGO DE SUICIDIO	Actual (último mes)	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1	
	Riesgo: <input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> alto	<input type="checkbox"/>			
D EPISODIO MANÍACO	Actual	<input type="checkbox"/>	296.00-296.06	F30.x-F31.9	
	Pasado	<input type="checkbox"/>			
EPISODIO HIPOMANÍACO	Actual	<input type="checkbox"/>	296.80-296.89	F31.8-F31.9/F34.0	
	Pasado	<input type="checkbox"/>	300.01/300.21	F40.01-F41.0	
E TRASTORNO DE ANGUSTIA	Actual (último mes)	<input type="checkbox"/>			
	De por vida	<input type="checkbox"/>	300.22	F40.00	
F AGORAFOBIA	Actual	<input type="checkbox"/>			
G FOBIA SOCIAL (<i>Trastorno de ansiedad social</i>)	Actual (último mes)	<input type="checkbox"/>	300.23	F40.1	
H TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO	Actual (último mes)	<input type="checkbox"/>	300.3	F42.8	
I ESTADO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO (opcional)	Actual (último mes)	<input type="checkbox"/>	309.81	F43.1	
J DEPENDENCIA DE ALCOHOL	Últimos 12 meses	<input type="checkbox"/>	303.9	F10.2x	
ABUSO DE ALCOHOL	Últimos 12 meses	<input type="checkbox"/>	305.00	F10.1	
K DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS (no alcohol)	Últimos 12 meses	<input type="checkbox"/>	304.00-.90/305.20-.90	F11.1-F19.1	
ABUSO DE SUSTANCIAS (no alcohol)	Últimos 12 meses	<input type="checkbox"/>	304.00-.90/305.20-.90	F11.1-F19.1	
L TRASTORNOS PSICÓTICOS	De por vida	<input type="checkbox"/>	295.10-295.90/297.1	F20.xx-F29	
	Actual	<input type="checkbox"/>	297.3/293.81/293.82 293.89/298.8/298.9		
TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS	Actual	<input type="checkbox"/>	296.24	F32.3/F33.3	
M ANOREXIA NERVIOSA	Actual (últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0	
N BULIMIA NERVIOSA	Actual (últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2	
ANOREXIA NERVIOSA TIPO COMPULSIVA/PURGATIVA	Actual	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0	
O TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA	Actual (últimos 6 meses)	<input type="checkbox"/>	300.02	F41.1	
P TRASTORNO ANTISOCIAL DE LA PERSONALIDAD (opcional)	De por vida	<input type="checkbox"/>	301.7	F60.2	

MINI 5.0.0 (1 de enero de 2000)

ANEXO B. Entrevista Estructurada para Síntomas Prodrómicos (SIPS).

P. SÍNTOMAS POSITIVOS

P.1. CONTENIDO INUSUAL DEL PENSAMIENTO / IDEAS DELIRANTES

Las siguientes preguntas están divididas en secciones y exploran tanto el pensamiento psicótico y delirante como el contenido inusual del pensamiento no psicótico.

N = NO **NI** = No información **S** = SI

PERPLEJIDAD Y HUMOR DELIRANTE

PREGUNTAS:

1. ¿Ha tenido alguna vez la sensación de que algo extraño o malo está ocurriendo y no puede explicar? N NI S (Anote Especificaciones)
2. ¿Ha estado alguna vez confuso sobre si lo que experimentó era real o imaginario? N NI S (Anote Especificaciones)
3. ¿La gente de la familia o de su alrededor le parecen extraños alguna vez? ¿Confusos? ¿Irreales? ¿No una parte del mundo viviente? ¿Alienados? ¿Inhumanos? ¿Diabólicos? N NI S (Anote Especificaciones)
4. ¿Su forma de experimentar el tiempo parece haber cambiado? ¿Anormalmente rápido o lento? N NI S (Anote Especificaciones)
5. ¿Alguna vez parece vivir los acontecimientos exactamente como ya los había experimentado antes? N NI S (Anote Especificaciones)

SÍNTOMAS DE PRIMER RANGO

PREGUNTAS:

1. ¿Ha sentido que no tiene el control de sus ideas o pensamientos? N NI S (Anote Especificaciones).
2. ¿Alguna vez siente como si, de alguna manera, los pensamientos fueran introducidos o fueran sacados de su cabeza? ¿Alguna vez siente que alguna persona o fuerza interfiere en su pensamiento? N NI S (Anote Especificaciones).
3. ¿Alguna vez siente que sus pensamientos son repetidos en voz alta, de modo que la gente puede oírlos? N NI S (Anote Especificaciones).
4. ¿Alguna vez piensa que la gente es capaz de leer su mente? N NI S (Anote Especificaciones)
5. ¿Alguna vez piensa que usted podía leer la mente de otras personas? N NI S (Anote Especificaciones).
6. ¿Alguna vez siente que la radio o la televisión se está comunicando directamente con usted? N NI S (Anote Especificaciones).

IDEAS SOBREALORADAS

PREGUNTAS:

1. ¿Tiene firmes convencimientos o creencias que son muy importantes para usted, sobre cuestiones como la religión, la filosofía o la política? N NI S (Anote Especificaciones)
2. ¿Fantasea mucho o se encuentra a sí mismo preocupado con historias, fantasías o ideas? ¿Alguna vez se siente confuso sobre si algo forma parte de su imaginación o si es real? N NI S (Anote Especificaciones)
3. ¿Alguna vez le parece que sus supersticiones afectan a su conducta? N NI S (Anote Especificaciones)
4. ¿Hay gente que le dice que sus ideas o creencias son inusuales o extrañas? Si es así, ¿en qué consisten esas ideas o creencias? N NI S (Anote Especificaciones)
5. ¿Alguna vez siente que puede predecir el futuro? N NI S (Anote Especificaciones)

OTROS PENSAMIENTOS INUSUALES / IDEAS DELIRANTES

PREGUNTAS:

1. Ideas somáticas: ¿Se preocupa alguna vez por si hay algo malo en su cuerpo o en su salud? N NI S (Anote Especificaciones)
2. Ideas nihilistas: ¿Ha sentido alguna vez que podría no existir realmente? ¿Pensó alguna vez que el mundo podría no existir? N NI S (Anote Especificaciones)
3. Ideas de culpa: ¿Se encontró alguna vez pensando mucho sobre cómo ser bueno o empieza a creer que merece ser castigado de alguna manera? N NI S (Anote Especificaciones)

IDEAS DE REFERENCIA NO PERSECUTORIAS

PREGUNTAS:

1. ¿Ha sentido que las cosas que pasan a su alrededor tienen un significado especial sólo para usted? N NI S (Anote Especificaciones)
2. ¿Ha tenido la sensación de que generalmente es usted el centro de atención de la gente? ¿Siente que ellos tienen intenciones hostiles o negativas? N NI S (Anote Especificaciones)

P.2. SUSPICACIA / IDEAS PERSECUTORIAS

Las siguientes preguntas investigan las ideas paranoides de referencia, el pensamiento paranoide o la suspicacia. Son evaluadas en la escala SOPS P2 al final de las preguntas.

PREGUNTAS:

1. ¿Alguna vez le parece que las personas de su alrededor están pensando sobre usted de una manera negativa? ¿Descubrió alguna vez más tarde que esto no era verdad o que sus sospechas eran infundadas? N NI S (Anote Especificaciones)
2. ¿Se ha encontrado alguna vez con sentimientos de desconfianza o sospecha de otra gente? N NI S (Anote Especificaciones)
3. ¿Alguna vez siente que tiene que prestar más atención a lo que está ocurriendo a su alrededor para sentirse seguro? N NI S (Anote Especificaciones)
4. ¿Alguna vez siente como si le estuvieran controlando u observando? N NI S (Anote Especificaciones)
5. ¿Alguna vez siente que la gente podría estar intentando hacerle daño? ¿Tiene algún presentimiento de quién puede ser? N NI S (Anote Especificaciones)

P.3. GRANDIOSIDAD

Las siguientes preguntas investigan la grandiosidad psicótica, la grandiosidad no psicótica y la elevada autoestima. Son evaluadas en la escala SOPS P3 al final de las preguntas.

PREGUNTAS:

1. ¿Siente que tiene dotes o talentos especiales? ¿Siente como si estuviese especialmente dotado en cualquier esfera? ¿Habla sobre sus dotes con otra gente? N NI S (Anote Especificaciones)
2. ¿Alguna vez ha actuado sin tener en cuenta las penosas consecuencias? Por ejemplo, ¿alguna vez hizo juergas excesivamente costosas, que no se las podía permitir? N NI S (Anote Especificaciones)
3. ¿Alguna vez le dice la gente que sus planes y metas no son realistas? ¿Qué planes fueron esos? ¿Cómo se imagina que puede conseguirlos? N NI S (Anote Especificaciones)
4. ¿Alguna vez piensa que es una persona famosa o especialmente importante? N NI S (Anote Especificaciones)
5. ¿Alguna vez siente que ha sido escogido por Dios para una misión especial? ¿Se siente alguna vez como si pudiese salvar a otros? N NI S (Anote Especificaciones)

P.4. PERCEPCIONES ANÓMALAS / ALUCINACIONES

Las siguientes preguntas investigan tanto las alucinaciones como las anomalías perceptivas no psicóticas. Son evaluadas en la escala SOPS P4 al final de las preguntas.

DISTORSIONES PERCEPTIVAS, ILUSIONES, ALUCINACIONES:

PREGUNTA:

1. ¿Alguna vez siente que su mente le ha jugado una mala pasada? N NI S (Anote Especificaciones).

DISTORSIONES AUDITIVAS, ILUSIONES, ALUCINACIONES:

PREGUNTAS:

1. ¿Alguna vez siente que sus oídos le juegan malas pasadas? N NI S (Anote Especificaciones)
2. ¿Se ha sentido más sensible a los sonidos? ¿Los sonidos le parecen diferentes? ¿Más altos o más suaves? N NI S (Anote Especificaciones)
3. ¿Alguna vez escucha sonidos inusuales como estallidos, chasquidos, silbidos, palmadas, zumbidos en sus oídos? N NI S (Anote Especificaciones)
4. ¿Alguna vez piensa que oye sonidos y luego se da cuenta de que probablemente allí no había nada? N NI S (Anote Especificaciones)
5. ¿Alguna vez oye sus propios pensamientos como si fueran hablados fuera de su cabeza? N NI S (Anote Especificaciones)
6. ¿Alguna vez oye una voz que otros no pueden o no parecen oír? ¿Le suena con claridad, igual que una voz que habla con usted como yo hago ahora? ¿Podrían ser sus propios pensamientos o es claramente una voz que le habla en alto? N NI S (Anote Especificaciones)

DISTORSIONES VISUALES, ILUSIONES, ALUCINACIONES:

PREGUNTAS:

1. ¿Alguna vez siente que sus ojos le juegan malas pasadas? N NI S (Anote Especificaciones)
2. ¿Parece tener más sensibilidad a la luz o las cosas que ve alguna vez le parecían diferentes en color, brillo o palidez, o que habían cambiado de alguna otra manera? N NI S (Anote Especificaciones)
3. ¿Ha visto alguna vez cosas inusuales como destellos, llamas, figuras borrosas o sombras con el rabillo del ojo? N NI S (Anote Especificaciones)
4. ¿Alguna vez cree que ve gente, animales o cosas, pero luego se da cuenta de que puede que no estén allí realmente? N NI S (Anote Especificaciones)
5. ¿Ve alguna vez cosas que otros no pueden o no parecen ver? N NI S (Anote Especificaciones)

DISTORSIONES SOMATICAS, ILUSIONES, ALUCINACIONES:

PREGUNTA:

1. ¿Ha notado alguna sensación corporal inusual como sentir un hormigueo, agarrotamiento, presión, dolores, quemaduras, frío, entumecimiento, vibraciones, electricidad, o molestia? N NI S (Anote Especificaciones)

DISTORSIONES OLFATORIAS O GUSTATIVAS, ILUSIONES, ALUCINACIONES:

PREGUNTA:

1. ¿Huele o saborea alguna vez cosas que otra gente no percibe? N NI S (Anote Especificaciones)

P.5. COMUNICACIÓN DESORGANIZADA

Las siguientes preguntas investigan el trastorno del pensamiento y otras dificultades en el pensamiento, que se reflejan en el lenguaje. Son evaluadas en la escala SOPS P5 al final de las preguntas. **Nota:** *La base para la puntuación incluye:* Comunicación verbal y coherencia durante la entrevista, así como informes de problemas con el lenguaje.

DIFICULTADES DE COMUNICACIÓN

PREGUNTAS:

1. Alguna vez la gente le dice que no pueden entenderle? ¿Alguna vez la gente parece tener dificultad para comprenderle? N NI S (Anote Especificaciones)
2. ¿Es consciente de seguir con dificultades en lo que está tratando de decir, tales como encontrarse divagando o perdiendo el hilo cuando habla? N NI S (Anote Especificaciones)

Escala para los Síntomas Positivos:

Los Síntomas positivos se valoran en una escala SOPS que va de 0 (Ausente) a 6 (Grave y Psicótico).

Síntomas Positivos SOPS

0 Ausente	1 Presencia dudosa	2 Ligero	3 Moderado	4 Moderadamente grave	5 Grave pero no psicótico	6 Grave y psicótico
--------------	--------------------------	-------------	---------------	-----------------------------	------------------------------------	---------------------------

ANEXO C.

Consentimiento informado para el paciente

Potenciales evocados cognitivos (Mismatch negativity y p300) como biomarcadores de progresión a Esquizofrenia en pacientes con alto riesgo de psicosis.

Nombre del usuario: _____

Usted es candidato a participar en un estudio de investigación de este hospital, este estudio requiere de su consentimiento. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Objetivo del estudio:

El objetivo del estudio es detectar a pacientes que se encuentren en alto riesgo de padecer psicosis. En ocasiones los pacientes con síntomas psicóticos atenuados, breves, intermitentes y limitados o con factores de riesgo genético, pudieran padecer esta enfermedad sin ser diagnosticada de forma oportuna. Por esta razón nos interesa saber si usted pudiera padecer esta enfermedad para brindarle una mejor atención. Para el estudio, requerimos de su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información.

Procedimiento del estudio

Si usted acepta participar, deberá acceder a la realización de dos entrevistas estructuradas y un estudio neurofisiológico.

1. Se solicitará su consentimiento por escrito.
2. La aplicación de dichas entrevistas y del estudio neurofisiológico no implica ningún gasto económico para usted.
3. Su participación en este estudio es voluntaria, usted podrá retirarse en el momento que lo desee sin que esto afecte su tratamiento en la consulta externa de CITEP.

Ventajas

1. Su participación en este estudio no implica algún beneficio económico o de cualquier tipo hacia usted.
2. Las entrevistas que se realicen, así como el estudio Neurofisiológico, pudieran identificar de forma oportuna, si usted padece Alto Riesgo de Psicosis.
3. Usted podrá discutir con el responsable del estudio y su médico tratante, sobre los resultados de las entrevistas y del estudio neurofisiológico.
4. De forma Indirecta usted ayudará a otros pacientes al aportar información útil para el conocimiento y tratamiento de su enfermedad.

Confidencialidad

Los datos obtenidos a partir de las entrevistas y la realización del estudio Neurofisiológico son confidenciales. En ningún momento se utilizará su nombre como forma de identificación en los instrumentos requeridos para el estudio. Tampoco se utilizarán sus datos personales para fines diferentes a los de este estudio. La información obtenida quedará resguardada por el responsable del estudio y únicamente tendrán acceso a ella, los asesores del estudio, con la finalidad de asegurar un análisis adecuado de la información.

Disposiciones Generales

Si requiere de información adicional o tiene alguna duda al respecto del estudio, puede comunicarse con la responsable del estudio: Dra. Lorena López Pérez en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, ubicado en San Buenaventura No. 2 Esquina Niño de Jesús Col Tlalpan, en la Delegación Tlalpan de 08:00 a 16:00 horas o al teléfono 55731550.

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 eso tenga consecuencia 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 informado.

Nombre del usuario: _____ Firma del usuario: _____

Nombre y firma de Testigo: _____ Nombre y firma de Testigo: _____