



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

**ESTUDIO COMPARATIVO DE AJUSTE PREMÓRBIDO EN PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA
PARANOIDE, FAMILIARES NO AFECTADOS Y SUJETOS CONTROL.**

TESIS DE ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA QUE PRESENTA:

MARÍA GUADALUPE CASTRO BECERRA

M. en C. Raúl Iván Escamilla Orozco

Dr. Juan Jorge Palacios Casados

Tutor Metodológico

Tutor Teórico



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
MARCO TEÓRICO	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACIÓN	14
HIPÓTESIS	14
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	15
MATERIAL Y MÉTODO	15
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	29
CONCLUSIONES	32
CONSIDERACIONES ÉTICAS	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

AGRADECIMIENTOS

A Tere y Amado, mis padres, por su amor y apoyo incondicional, ejemplo y guía en mi vida.

A los doctores Jorge Palacios y Raúl Escamilla, por su guía, apoyo y disposición para la realización de ésta tesis.

A la doctora Ana Fresán, por su valioso apoyo y consejo durante la realización de ésta tesis.

A todos mis maestros, por contribuir en mi educación y alentar mi gusto por el estudio.

A la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, por la formación primero como médico y después como especialista.

Al Instituto Nacional de Psiquiatría, en donde he logrado cumplir mi gran sueño de ser especialista en Psiquiatría.

A Ana Laura y Jesús, mis hermanos, por acompañarme, amarme y apoyarme incondicionalmente.

A cada uno de mis amigos, en especial a Eder y a los Puchos, por compartir conmigo tantos años de camino lleno de diversión, apoyo, reflexiones y desarrollo.

A Dios, por el amor y las bendiciones de cada día.

MARCO TEÓRICO

Esquizofrenia

La esquizofrenia es un síndrome clínico que presenta una psicopatología variable y extremadamente problemática, el comportamiento anormal que caracteriza a éste padecimiento es producto de alteraciones en la cognición, la percepción y la volición. Los estudios han mostrado que tanto factores genéticos como no genéticos juegan un papel en el origen de la esquizofrenia, la evolución varía con el tiempo, pero siempre es grave y normalmente prolongada (1).

Kraepelin tradujo el término de Morel, *démence précoce*, como demencia precoz, un término que hacía hincapié en el cambio cognitivo (demencia) y el inicio temprano del trastorno. Bleuler acuñó el término esquizofrenia, que sustituyó al de demencia precoz, eligió el término para expresar la presencia de cismas entre el pensamiento, las emociones y el comportamiento en los pacientes, e identificó los síntomas principales (las cuatro a): descarrilamiento (ó asociación laxa), trastornos afectivos, autismo y ambivalencia (1).

Según el DSM-IV-TR existen criterios para diagnosticar los siguientes subtipos de esquizofrenia: paranoide, desorganizada, catatónica indiferenciada y residual. La de tipo paranoide se caracteriza por ideas delirantes de persecución o de grandeza. La de tipo desorganizado (anteriormente hebefrénica) por un trastorno del pensamiento pronunciado y mínimo contacto con la realidad, aunque suelen ser activos. Los de tipo catatónico tienen como rasgo característico la alteración en la actividad motora, lo cual puede causar estupor, negativismo, rigidez, excitación, o catalepsia con adopción de posturas extrañas. En la de tipo indiferenciado los pacientes no suelen encajar fácilmente en uno u otro tipo (1).

Una fase prodrómica, con duración de meses o años, puede preceder al primer episodio psicótico. La psicosis aguda, sigue al pródromo en forma insidiosa o se produce abruptamente y a veces de manera explosiva. La evolución natural sin tratamiento (y a veces con) es que los síntomas aumentan y disminuyen. El patrón de los síntomas puede cambiar con el tiempo, con un deterioro progresivo de la función y la cognición en algunos casos y la mejora progresiva de los síntomas psicóticos y la función en otros. La recuperación completa es infrecuente, especialmente si la enfermedad ha estado presente durante algunos años. La fase prodrómica de la esquizofrenia se caracteriza por la evitación social, el aplanamiento emocional, la excentricidad o pensamiento mágico, el habla idiosincrática, y las peculiaridades en la actitud y el comportamiento que no cumplan con los criterios de un trastorno psiquiátrico específico. El análisis factorial ha identificado tres dimensiones principales de síntomas psicóticos en la esquizofrenia: positivos,

negativos y cognitivos. La fase aguda de la enfermedad tiene un predominio de los síntomas positivos, mientras que la fase crónica se caracteriza por los síntomas negativos y cognitivos (2).

La edad de inicio suele encontrarse entre los 10 y los 25 años de edad en los hombres y entre los 25 y 35 años en las mujeres (1). La prevalencia puntual de la esquizofrenia es del 1 al 1.5%, un hallazgo que ha sido constante a lo largo del tiempo, las culturas, las etnias y los continentes, con prevalencia similar en hombres y en mujeres. Globalmente la esquizofrenia es una de las principales causas de morbilidad y discapacidad. El riesgo de suicidio a lo largo de la vida es cercano al 7% (2).

La esquizofrenia es una enfermedad debilitante que tiene un fuerte componente heredable. Se considera ampliamente que sea la consecuencia del neurodesarrollo anormal, lo cual sugiere que los primeros signos de la enfermedad se encuentren presentes desde los periodos prenatal y la infancia hasta la edad adulta. En relación a estas alteraciones algunos estudios han mostrado una elevada tasa de psicopatología y dificultades cognitivas en familiares de los pacientes con esquizofrenia. La carga genética se ha propuesto como el factor de riesgo más consistente, se reporta un posible vínculo con los cromosomas 1, 3, 5, 11 y X (2) y su heredabilidad se ha estimado hasta de un 80%. Éste riesgo incrementa con el grado de relación genética, por lo que mientras en gemelos homocigotos el riesgo es del 44 al 52%, en hijos de padres con esquizofrenia es entre 9 y 10%; y en hermanos entre 7 y 8%. Para segundas y terceras generaciones el riesgo se reduce hasta el 1 a 2%. Dadas éstas características, los familiares en primer grado de los sujetos con esquizofrenia representan población con elevado riesgo, ideal para el estudio de las alteraciones clínicas y cognitivas tempranas, antes del desarrollo de los síntomas psicóticos (3, 4).

Ésta carga genética podría interactuar con factores medioambientales, particularmente aquellos que ocurran durante el periodo prenatal como la influencia materna y la desnutrición; las perinatales entre las que se incluyen las complicaciones obstétricas y el bajo peso al nacer; y también otras como la urbanicidad, las relaciones familiares problemáticas (3), el desarrollo motor lento durante la infancia, alteraciones vestibulares, incoordinación motora, signos neurológicos blandos de alteraciones perceptuales y motoras, así como déficits integrativos neuromotores (5, 6).

Los estudios que se han realizado en pacientes con esquizofrenia y sus familiares en primer grado, han reportado que tanto los pacientes como sus hermanos no afectados muestran patrones similares, aunque con distinto grado de severidad, en déficits que involucran el razonamiento espacial, memoria verbal, velocidad perceptual-motora, memoria de trabajo (7), funciones ejecutivas (8), coordinación motora (9), signos de desinhibición (10), función intelectual, respuesta de iniciación/inhibición (11), signos neurológicos blandos (12). Lo cual podría sugerir que éstos sean marcadores de riesgo de esquizofrenia, para los cuales los pacientes tienen una vulnerabilidad genética más elevada que sus hermanos no afectados ó

que la enfermedad empeora los déficits previamente existentes, así como la posibilidad de que se encuentren involucrados diferentes factores etiológicos en los distintos grupos de síntomas de la esquizofrenia (9). Sin embargo, aún existen controversias en los resultados encontrados, y algunos autores señalan que se requieren más estudios para esclarecer la sensibilidad y especificidad sobre dichos hallazgos (13, 14, 15, 16).

En relación a su etiología se han considerado además factores biológicos, de neurohistopatología, de los circuitos neuronales, de psiconeuroinmunología y psiconeuroendocrinología. Con respecto a los factores biológicos la hiperactividad de la transmisión dopaminérgica fue la primera "hipótesis de la dopamina" propuesta para la esquizofrenia. La hipótesis sugiere en términos generales que los síntomas positivos son resultado de la hiperestimulación de los receptores D2 desencadenada por la hiperactividad de las proyecciones mesolímbicas subcorticales, y que las proyecciones mesocorticales hipoactivas hacia la corteza prefrontal inducen los síntomas negativos (17, 18). La evidencia reciente sugiere que la desregulación de la dopamina podría ocurrir en la esquizofrenia, en lugar de la hiperactividad de dopamina. La intensidad y la duración de la señalización de la dopamina en el cerebro están determinadas por la amplitud de la liberación vesicular, la sensibilidad del receptor de la dopamina y la eficiencia en el aclaramiento de la dopamina del compartimiento extracelular (19, 20). Sin embargo, el principal mecanismo de control de los niveles extracelulares de dopamina ha demostrado ser la recaptación presináptica de las neuronas a través de los transportadores plasmáticos de membrana de dopamina (DAT) (21, 22, 23). Por lo tanto, es la forma más eficaz para limitar el tiempo de vida de la señalización de dopamina en el cerebro y tanto el DRD2 como el DRD3 han demostrado participar en la regulación de su función (24).

El receptor de dopamina D2 era entonces un objetivo lógico temprano para estudios de asociación debido a los efectos de los agentes terapéuticos examinados anteriormente. Dos variantes genéticas han sido el blanco de la mayoría de los estudios. Uno de ellos la sustitución de serina por cisteína en el codón 311 (Cys311Ser), y el otro una inserción/eliminación de 141 bases en la región 5' del gen (-141C ins/del). Dos meta-análisis independientes identificaron una asociación significativa entre el alelo Cys311 y la esquizofrenia (25), resultado que ha sido confirmado por un meta-análisis que incluyó un conjunto de datos más completo que incluye 3707 casos y 5363 controles (26). Aunque otros estudios no apoyan la asociación con la -141C ins/del, y algunos otros estudios han tratado las asociaciones con DRD3, se ha sugerido una asociación modesta, pero los resultados no han sido consistentes (27, 28). Estos hallazgos recientes pueden representar otros loci responsables en este gen y podrían poner de relieve el valor de los análisis comparativos de variados grupos étnicos. Estos estudios se prestan a análisis evolutivos que puedan identificar mutaciones antiguas (29).

Con el objetivo de investigar un posible marcador biológico del pronóstico de la esquizofrenia, se estudió la relación entre la densidad de los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado D2 (DRD2) y los factores pronósticos clínicos de nueve pacientes con esquizofrenia sin tratamiento previo. La adaptación psicosocial anterior se evaluó por medio de la escala de ajuste premórbido (EAP). La densidad DRD2 se evaluó por medio de SPECT de fotón único. Concluyendo que la densidad de DRD2 estriatales en pacientes sin tratamiento previo con esquizofrenia pueden estar relacionadas con factores pronósticos del DSM-IV y los criterios de ajuste premórbido (EAP) (30).

Ajuste Premórbido

La esquizofrenia afecta el funcionamiento psicosocial del individuo, es decir, que no se presenta a partir del momento en que se presentan los síntomas, sino que se puede documentar mucho antes de que el cuadro clínico sea florido, ya que varias alteraciones cognitivas, motoras y trastornos de conducta sutiles se ven años antes del inicio de la enfermedad, por ésta razón, un aspecto relevante en el estudio del paciente es la determinación del punto máximo que el sujeto alcanzó en sus diversas esferas psicosociales, éste periodo es conocido como el periodo premórbido (31).

Varios genes candidatos para la esquizofrenia (por ejemplo la disbindina) se han asociado con una menor capacidad cognitiva en la población pediátrica, tanto con esquizofrenia como en población general. Se han documentado efectos múltiples y diversos de los genes de desarrollo (incluyendo los de susceptibilidad para esquizofrenia) en etapas sucesivas del desarrollo del cerebro. Estos pueden ser la base de la amplia gama de alteraciones cognitivas y conductuales premórbidas que se ven en la esquizofrenia, y trastornos del neurodesarrollo en general. En estudios retrospectivos, de cohorte y en poblaciones especiales se muestra que la historia premórbida de los enfermos con esquizofrenia de inicio en la adultez está repleta de una variedad de sutiles alteraciones del desarrollo neurológico de comienzan en la infancia. Se cree que reflejan anomalías en el desarrollo temprano del cerebro en regiones que involucran funcionamiento motor, cognitivo, y social/emocional. En una variedad de estudios se han observado deficiencias en el desarrollo social, documentando malas relaciones con los compañeros, aislamiento social, y ansiedad social, y un efecto de género con los niños siendo más perturbadores y las niñas más aisladas. La capacidad cognitiva, evaluada entre las edades de 7-17 años es menor en los niños pre-esquizofrénicos comparados con los controles sanos. La disminución en la función intelectual general (entre los 4 y 7 años) y las puntuaciones persistentemente bajas en el desarrollo cognitivo durante la primera infancia (entre los 3 y 11 años) muestran cierto grado de especificidad para la esquizofrenia y trastornos del espectro esquizofrénico. En la esquizofrenia las relaciones volumétricas cerebrales son diferentes para las regiones posterior, frontal, del cíngulo y sustancia gris subcortical, lo cual pueden reflejar una compensación

funcional secundaria a daño en el neurodesarrollo temprano. Los problemas sutiles del neurodesarrollo son comunes en la esquizofrenia, sin embargo, su falta de especificidad y su alta frecuencia en la población general (más del 15% de los niños) los hacen predictores débiles de psicosis. Sin embargo, estas medidas parecen prometedoras como indicadores endofenotípicos para estudios genéticos y el grado de deterioro premórbido se asocia con la gravedad de la esquizofrenia y con la edad más temprana de inicio, lo cual obedece a un proceso temprano del curso relacionado directamente con la causa de la esquizofrenia (32, 33, 34).

El ajuste premórbido es el nivel máximo de funcionamiento psicosocial que alcanzó un sujeto antes del inicio de los síntomas de la esquizofrenia, incluidas las características de una persona, especialmente sus relaciones interpersonales y el funcionamiento ocupacional (31, 35). Fue Kraepelin el primero en describir las características de la personalidad en la infancia de los pacientes con demencia precoz, destacando que éstos de niños tendían a exhibir una disposición callada y tímida, sin amigos, y vivir sólo consigo mismos, alteraciones tempranas que indicaban falta de interés de los niños por el ambiente fueron descritas también por Bleuler. Las personalidades durante la infancia de los pacientes con esquizofrenia se han referido con diferentes nombres como “personalidad encerrada”, “constitución esquizofrénica”, “personalidades introvertidas”, “personalidades esquizoides” y “esquizofrenia constitucional” (36).

Se ha considerado que el estudio del ajuste premórbido de la esquizofrenia tiene un gran potencial para aclarar los componentes etiológicos de este trastorno y factores que ayudan a determinar su curso. Aunque la función premórbida se ha evaluado desde varios enfoques, aún queda mucho por aprender acerca de lo que en realidad estas técnicas miden, por qué y cómo funcionan, y cómo podrían mejorarse aún más con respecto a la validez y la información que proporcionan en los procesos cruciales relacionados con la esquizofrenia y su evolución (37).

Considerando nuevamente, que la esquizofrenia es un trastorno heterogéneo y complejo, desenmarañar sus varias dimensiones sintomáticas nos ayudará a identificar los factores genéticos y ambientales que influyen su etiología y curso, lo cual es un prerrequisito para el desarrollo de tratamientos efectivos y estrategias de prevención. En la búsqueda de un conocimiento genético entendible, las dimensiones de síntomas deberían comportarse como fenotipos intermedios, y una de esas dimensiones de síntomas podría ser el ajuste premórbido. (38). Numerosos estudios han demostrado que las deficiencias en el funcionamiento premórbido están relacionadas con una serie de variables relacionadas con el detrimento por la enfermedad, como la edad temprana en el inicio de la enfermedad, los déficits cognitivos y neuropsicológicos, así como los síntomas positivos y negativos más graves (37, 38, 39, 40, 41). Así mismo existen reportes de asociación entre el pobre funcionamiento premórbido y marcadores biológicos

específicos como la asimetría ventricular, déficits neurocognitivos y pobre respuesta al tratamiento, indicando que un buen funcionamiento premórbido es un factor predictivo de mejor respuesta al tratamiento (33, 34, 38, 39, 41). Sin embargo, es poco claro si las anomalías en el ajuste premórbido tienen origen genético o ambiental, aunque algunos estudios proveen evidencia en relación a que éstos reflejan susceptibilidad genética más que ambiental, por lo que podría ser visto como un fenotipo intermedio de esquizofrenia, y podría sugerir distintas vías etiológicas. (42) En el futuro los esfuerzos orientados a la prevención se podrían mejorar mediante la medición de deterioro de dominios que son relativamente específicos para el desarrollo de la esquizofrenia en comparación con otras enfermedades mentales graves (44, 45).

Endofenotipos

Los endofenotipos son componentes medibles invisibles a simple vista para el ojo no entrenado, a lo largo de la vía entre la enfermedad y el genotipo distal, se han convertido en un importante concepto en el estudio de enfermedades neuropsiquiátricas complejas. Un endofenotipo puede ser en naturaleza neurofisiológico, bioquímicos, endocrinológico, neuroanatómico, cognitivo o neuropsicológico (incluyendo configurado de auto-reporte de datos). Además de promover el análisis genético, los endofenotipos pueden aclarar la clasificación y el diagnóstico, así como fomentar el desarrollo de modelos animales. La psiquiatría ha tenido poco éxito en la identificación definitiva de genes o regiones genéticas "culpables" en el desarrollo de enfermedades. Uno de los motivos por el que hay tanta dificultad es la complejidad inherente de las enfermedades psiquiátricas, que tienen orígenes multifactoriales y poligénicos. Un enfoque basado en endofenotipos tiene el potencial de ayudar en la disección genética de las enfermedades psiquiátricas. Se han sugerido que los siguientes criterios sean útiles para la identificación de marcadores en la genética psiquiátrica y se han adaptado para aplicarse a los endofenotipos: 1. El endofenotipo se asocia con la enfermedad en la población. 2. Es heredable. 3. Son principalmente independientes del Estado (se manifiesta en un individuo si la enfermedad está activa o no). 4. Dentro de las familias, el endofenotipo y la enfermedad co-segregan. Posteriormente se sugirió un criterio adicional que puede ser útil para la identificación de endofenotipos de las enfermedades que presentan complejos patrones de la herencia se sugirió: 5. El endofenotipo encontrado en los familiares afectados, se encuentran en los miembros no afectados de la familia con mayor frecuencia que en la población general. Gottesman y Shields concluyeron su libro de su libro de 1972 sobre esquizofrenia y genética con las siguientes observaciones: Estamos la esperanza optimista de que la masa actual de investigación sobre las familias de esquizofrénicos descubrirá un endofenotipo, ya sea biológico o de comportamiento, que no distinguirá a los esquizofrénicos de los otros psicóticos, sino que también se encontrará en todos los gemelos idénticos de esquizofrénicos, ya sean concordantes o discordantes (46).

A pesar de la evidencia de un componente genético importante, no se han identificado a los genes que aumentan el riesgo de la esquizofrenia, a pesar de que hay evidencia de ligamiento a ciertos loci, la replicación de los mismos ha sido difícil y explica solo una pequeña parte de la varianza genética. La esquizofrenia es una enfermedad tanto heterogénea como poligénica, por lo que encontrar loci individuales de susceptibilidad utilizando el diagnóstico como fenotipo podría ser muy difícil. Una alternativa de aproximación para encontrar loci de susceptibilidad es el uso de rasgos neurobiológicos asociados con la esquizofrenia como fenotipos para los estudios genéticos, a lo cual se le llama acercamiento de endofenotipos, y podía reducir la heterogeneidad clínica y genética al identificar fenotipos con arquitectura genética más simple y enfocar esfuerzos en fenotipos relacionados más cercanamente a las características más debilitantes de la enfermedad. Por ejemplo, muchos aspectos de la cognición se encuentran alterados en los pacientes con esquizofrenia y parece que contribuyen con una gran parte de la discapacidad psicosocial asociada con la enfermedad. Estos déficits se observan típicamente en la memoria de trabajo, las funciones ejecutivas, la memoria verbal, la atención, el escaneo oculomotor y la inteligencia general. Algunos estudios sugieren que la disfunción cognitiva es familiar y que podría estar genéticamente relacionada con el riesgo de esquizofrenia. Sin embargo, han faltado los estimados de heredabilidad, lo cual hace difícil el saber si éstos fenotipos son útiles para los estudios genéticos (15, 5).

Instrumentos de evaluación clínica:

En el inicio del siglo XXI, en el contexto de una década marcada por la penetración importante de una práctica de la medicina basada en pruebas, resulta paradójico la limitación de pruebas en las que muchas veces los psiquiatras basamos nuestros juicios diagnósticos, terapéuticos y de evolución. Es cierto que, respecto a otras especialidades médicas, nos encontramos en una cierta posición de desventaja, inherente al grado de dificultad que supone valorar el cerebro y la psique humana. En los últimos años se han creado y desarrollado muchos instrumentos de evaluación, de los cuales con frecuencia no existe información sólida, clara, seria, publicada y disponible, ni siquiera en su versión original (frecuentemente anglosajona), aunque si existen algunos serios, utilizados universalmente, que poseen propiedades psicométricas aceptables y de los que existen referencias bibliográficas que los avalan (47).

MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI)

La MINI es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10. Estudios de validez y de confiabilidad se han realizado comparando la MINI con el SCID-P para el DSM-III-R y el CIDI (una entrevista estructurada desarrollada por la Organización Mundial de la Salud para entrevistadores no clínicos para la CIE-10). Los resultados de estos estudios demuestran que la MINI tiene una puntuación de validez y confiabilidad

aceptablemente alta, pero puede ser administrada en un período de tiempo mucho más breve (promedio de $18,7 \pm 11,6$ minutos, media 15 minutos) que los instrumentos mencionados. Puede ser utilizada por clínicos tras una breve sesión de entrenamiento (48). Para probar la validez diagnóstica del M.I.N.I se llevaron a cabo dos estudios paralelos en dos sitios de la Universidad del Sur de Florida en Tampa y en INSERM (National Institute for Mental Health) en Paris (49).

Escala de Ajuste Premórbido (EAP)

Desde Wittman, en 1941, se han desarrollado varios instrumentos para evaluar el ajuste premórbido, de las más utilizadas habían sido la de Phillips (1953) y la de Gittleman y Klein (1969). Los investigadores han estudiado el valor predictivo del ajuste premórbido con respecto a variables fenomenológicas y neurobiológicas. Algunos estudios han sugerido la relación entre el pobre ajuste premórbido y signos neurológicos blandos, mientras que otros no (36).

Cannon-Spoor y colaboradores desarrollaron en 1982 la EAP para uso como instrumento de investigación en la evaluación del logro de metas durante varios periodos antes del inicio de la esquizofrenia, encontrando que es útil en la identificación de pacientes con elevado riesgo de rehospitalización o de convertirse en pacientes que requirieran hospitalización crónica. También sugirieron que serviría para predecir que pacientes mostrarían anomalías cerebrales en la tomografía computada (38).

Actualmente se ha observado, mediante estudios con la aplicación de la EAP, deterioro evidente tanto en el funcionamiento académico como social entre la infancia y la adolescencia temprana, junto con un deterioro acelerado en el funcionamiento académico entre la adolescencia temprana a la adolescencia tardía en pacientes con esquizofrenia. La severidad de los síntomas negativos y la disfunción social, incluso más que los síntomas positivos, se han predicho por el funcionamiento académico en la adolescencia tardía, así como por las puntuaciones en el funcionamiento social durante la infancia y la adolescencia tardía. Lo que es consistente con otros estudios en los que el deterioro en el funcionamiento premórbido pareciera más pronunciado en la dimensión académica, sobre la social de la EAP. En general las mujeres con esquizofrenia han mostrado mejor ajuste premórbido que los pacientes varones. Un mejor ajuste premórbido se ha asociado fuertemente con el inicio agudo de la enfermedad, y un peor ajuste premórbido con el inicio insidioso de la enfermedad. Algunos estudios sugieren que la EAP es en sí misma una característica fenotípica valiosa y que podría representar a un fenotipo biológico específico (38). Las investigaciones posteriores sobre ajuste premórbido podría tener implicaciones en futuras metas de tratamiento (42, 45). Existe controversia en la asociación encontrada entre las puntuaciones de la EAP y los estudios de imagen (36, 50).

La EAP está diseñada para medir el nivel de funcionamiento de las diferentes etapas del ciclo vital del sujeto: socialización y aislamiento, relaciones de amistad o de compañerismo, capacidad para funcionar fuera del núcleo familiar y capacidad para la vinculación socio-sexual. Los cuatro periodos del ciclo vital evaluados son: la infancia (hasta los 11 años), la adolescencia temprana (12-15 años), la adolescencia tardía (16-18 años) y la edad adulta (19 años en adelante). En la sección final de la escala encontramos una valoración general que contiene aspectos globales que pretenden estimar el nivel más alto de funcionamiento alcanzado por el sujeto antes de enfermarse, el tiempo de duración, características de la enfermedad actual y por último la recolección de información general. El objetivo de la escala es la medición del funcionamiento premórbido, definiéndolo como todos los eventos ocurridos en los 6 meses previos a la presencia de síntomas psicóticos, bien definidos. Las evaluaciones se pueden basar en la información obtenida de los expedientes clínicos, de familiares, o bien del mismo paciente cuando las condiciones clínicas lo permitan. Fue diseñada por Cannon-Spoor y colaboradores para medir el grado de capacidad que tiene un sujeto para desarrollar ciertas metas y desenvolverse en cada una de las etapas de la vida, previas a la aparición de la esquizofrenia; fue traducida y validada al Castellano en 1996, los resultados de los estudios confirman que el instrumento en su versión castellana se comporta con una consistencia interna adecuada y además, efectivamente marca claras diferencias entre sujetos sanos y con enfermedades mentales. (38) Parnas y cols. comprobaron en su estudio que el estado premórbido difiere entre los individuos con un alto riesgo de desarrollar la esquizofrenia, y los que no desarrollaron dicha enfermedad (51, 52).

Las escalas de calificación retrospectiva diseñadas para medir las diferencias en la función social y académica han demostrado ser útiles; una de las escalas de valoración retrospectiva más utilizada es la escala de ajuste premórbido [EAP], que evalúa el grado "de cumplimiento de objetivos de desarrollo" en el transcurso de la niñez, la adolescencia y en su caso, la edad adulta (53).

En relación a los estudios en los que se ha aplicado la EAP a pacientes y a sus hermanos no afectados, se ha descrito funcionamiento premórbido más bajo en los familiares en primer grado que en los controles, sin embargo, en el estudio de De la Serna únicamente se mostró significancia estadística en el funcionamiento escolar y las puntuaciones totales (3, 4).

En un otro estudio, realizado por Shapiro y colaboradores, cuyo objetivo fue investigar el funcionamiento premórbido en un grupo de pacientes con esquizofrenia y sus hermanos no afectados concluyeron en primer lugar que los pacientes con esquizofrenia muestran pruebas sólidas de discapacidad en el ajuste premórbido en todas las épocas del desarrollo evaluadas en comparación con los participantes de control sanos. En segundo lugar, encontraron que los hermanos no afectados de pacientes mostraron puntuaciones más altas que los controles en la PAS, probablemente como resultado de factores (genéticos o

ambientales) que comparten con sus familiares enfermos, mismos que fueron de pequeño y mediano alcance en todas las épocas y que son más grandes entre los hermanos y los probandos que entre los hermanos y controles. Mientras que las puntuaciones en los probandos se separaron de los de los otros dos grupos entre la niñez y la edad adulta, las diferencias se mantuvieron relativamente constantes entre los hermanos y los controles. Las puntuaciones de los probandos empeoraron progresivamente desde principios de la adolescencia hasta la edad adulta, mientras que las de los hermanos y de los controles mostraron una mejoría. Vale la pena señalar que estos resultados difieren de los reportados recientemente por Walshe y colegas (54). Otro hallazgo de la presente investigación sugiere además que puede haber un componente familiar de los aspectos del desarrollo medido por el PAS. Puntuaciones de PAS en los pacientes fueron significativamente correlacionados con los de sus hermanos, por lo tanto, los pacientes con los puntajes más altos de PAS tendían a tener hermanos con los puntajes más altos de PAS y vice-versa. Este efecto fue significativo en la infancia y la adolescencia tardía, pero sólo se acercaba a importancia en la adolescencia temprana y no fue significativa en la edad adulta. En conjunto, sugieren que hay componentes familiares de ajuste premórbido, según lo evaluado por la escala de ajuste premórbido. También sugieren que los aspectos de la infancia de ajuste social y académico pueden ser dignos de investigación como posibles fenotipos intermedios en los estudios de genética (55).

En contraste con los resultados reportados por Shapiro, Walshe y colaboradores encontraron que los hermanos no afectados de pacientes en cuyas familias existen dos o más miembros con esquizofrenia presentaron un ajuste premórbido más bajo en comparación con los controles, no así los hermanos no afectados de familias en las que sólo hay un miembro afectado (54).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existen diferencias entre las puntuaciones obtenidas en la escala de ajuste premórbido de los pacientes con esquizofrenia paranoide y el de sus familiares en primer grado no afectados comparados con controles?

JUSTIFICACIÓN

La etiología de la esquizofrenia es aún indeterminada, se han estudiado varios factores que podrían contribuir en la patogénesis de la misma. Se han realizado estudios sobre las alteraciones cognitivas, atencionales, ejecutivas y sociales previos al inicio de la enfermedad en pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados, debido a que dichas alteraciones se presentan también en los familiares de los pacientes, son atractivos como endofenotipos potenciales para el estudio de los antecedentes genéticos de la esquizofrenia, sin embargo, su naturaleza sigue siendo poco clara y se han observado discrepancias entre los estudios, quedando abierta la pregunta en relación a que las alteraciones estudiadas reflejen algún tipo de responsabilidad genética. La mayoría de los estudios neuropsicológicos de déficit en los pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado llevan a la conclusión convergente de que estas dos poblaciones desarrollan déficits cognitivos que afectan las mismas funciones (atención, funciones ejecutivas y memoria), y que las alteraciones menos profunda del mismo tipo se observan también en familiares de primer grado. De lo anterior surge la posibilidad de que dichas alteraciones compartidas en ambos grupos sean resultado de alteraciones neurológicas que se desarrollan a lo largo de la vida producto de la influencia de algunos genes y su interacción con el ambiente, sin poder descartar que éste fenómeno tenga un comportamiento distinto en los diferentes grupos étnicos, de ahí su importancia de estudiarlo en población de origen mestizo-mexicano, ya que permitiría que el conocimiento obtenido fuera aplicable en el desarrollo de herramientas genéticas y clínicas adecuadas para nuestra población en particular.

HIPÓTESIS

H1

H1= Se obtendrán mayores puntuaciones en la escala de ajuste premórbido de los pacientes con esquizofrenia paranoide en comparación con las de sus familiares en primer grado no afectados en población mestiza-mexicana.

H0: No se obtendrán mayores puntuaciones en la escala de ajuste premórbido de los pacientes con esquizofrenia paranoide en comparación con las de sus familiares en primer grado no afectados en población mestiza-mexicana.

H2

H1= Se obtendrán mayores puntuaciones en la escala de ajuste premórbido de los familiares en primer grado no afectados de los pacientes con esquizofrenia paranoide en comparación con los sujetos control en población mestiza-mexicana.

H0= No se obtendrán mayores puntuaciones en la escala de ajuste premórbido de los familiares en primer grado no afectados de los pacientes con esquizofrenia paranoide en comparación con los sujetos control en población mestiza-mexicana.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

General

Evaluar las diferencias entre las puntuaciones obtenidas en la escala de ajuste premórbido de los pacientes con esquizofrenia paranoide y sus familiares en primer grado no afectados comparadas con controles en población mestizo mexicana.

Específicos

1. Evaluar el comportamiento de las puntuaciones en la escala de ajuste premórbido en pacientes con esquizofrenia paranoide.
2. Evaluar el comportamiento de las puntuaciones en la escala de ajuste premórbido en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia paranoide.

MATERIAL Y MÉTODO

1. TIPO DE ESTUDIO

Comparativo, de proceso, transversal y heterodémico.

2. UNIVERSO DE ESTUDIO (muestra, selección y tamaño)

- Pacientes del servicio de la Consulta Externa, la Clínica de Esquizofrenia y Hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRF), con diagnóstico de esquizofrenia paranoide que cumplieron criterios del DSM-IV-TR según su expediente clínico
- Hermanos no afectados de los pacientes con esquizofrenia paranoide.
 - Hombres y mujeres, mayores de 18 años y menores de 60 años, sin diagnóstico de trastorno psicótico según la M.I.N.I.
- Sujetos voluntarios sin diagnóstico de trastorno psicótico según la M.I.N.I., sin parentesco con los probandos.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, DE EXCLUSIÓN Y DE ELIMINACIÓN

- Criterios de Inclusión al grupo de pacientes con esquizofrenia paranoide.
 - Pacientes hombres o mujeres admitidos en la Consulta Externa u Hospitalización del INPRF.
 - Diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide de acuerdo a los criterios establecidos en el DSM-IV-TR, según su expediente clínico.
 - Edad entre 18 - 60 años.
 - Firma de consentimiento informado.
- Criterios de inclusión al grupo de hermanos no afectados de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia paranoide.
 - Familiares en primer grado (hermanos), hombres o mujeres, de los pacientes con esquizofrenia paranoide admitidos en la Consulta Externa u Hospitalización del INPRF.
 - Sin datos sugestivos de algún trastorno psicótico evaluado según la M.I.N.I.
 - El más cercano en edad al paciente con esquizofrenia paranoide, con edad superior a la considerada de riesgo para desarrollar esquizofrenia paranoide
 - Firma de consentimiento informado.
- Criterios de inclusión al grupo control:
 - Sin datos sugestivos de algún trastorno psicótico evaluado según la M.I.N.I.
 - Edad entre 18 - 60 años

- Criterios de Exclusión al grupo de pacientes con esquizofrenia paranoide
 - Pacientes cuyo diagnóstico principal no era el de esquizofrenia paranoide.
 - Pacientes que no hablaban el idioma castellano o tenían dificultad para comunicarse.
 - Pacientes con edad menor a 18 años o mayor a 60 años.
 - Pacientes que no firmaron voluntariamente el consentimiento informado.

- Criterios de Exclusión al grupo de hermanos no afectados de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia paranoide.
 - Sujetos que tenían antecedente personal de trastorno psicótico.
 - Sujetos que no hablaban el idioma castellano o tenían dificultad para comunicarse.
 - Sujetos con edad menor a 18 años o mayor a 60 años.
 - Sujetos que no firmaron voluntariamente el consentimiento informado.

- Criterios de Exclusión al grupo de controles.
 - Sujetos que tenían diagnóstico actual en eje 1 de esquizofrenia, o antecedente de psicosis.
 - Sujetos que tenían familiares en primer grado con esquizofrenia o trastorno bipolar.
 - Sujetos que no hablaban el idioma castellano o tenían dificultad para comunicarse.
 - Sujetos con edad menor a 18 años o mayor a 60 años.
 - Sujetos que no firmaron voluntariamente el consentimiento informado.

- Criterios de Eliminación
 - Pacientes que durante la aplicación del estudio decidieron suspender su participación.
 - Pacientes que contestaron en forma incompleta los cuestionarios

4. DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES:

A continuación se presenta una tabla en la que se enlistan las variables contenidas en el estudio, determinando su tipo y el instrumento de evaluación que se aplicó para medir a cada una.

Variable	Tipo de variable	Instrumento de Medición
Sociodemográficas		
Edad	Dimensional	Formato de Datos Clínico Demográficos (FDCD)
Sexo	Categórica	
Escolaridad (en años)	Dimensional	
Estado civil (con y sin pareja)	Categórica	
Nivel sociodemográfico	Ordinal	
Ocupación	Categórica	
Diagnóstico	Categórica	
Edad de inicio	Dimensional	Formato de Datos Clínico Demográficos (FDCD)
Tiempo de evolución	Dimensional	
Uso de sustancias	Categórica	
Edad de inicio	Dimensional	Formato de Datos Clínico Demográficos (FDCD)
Frecuencia	Ordinal	
Consumo actual	Categórica	
Ajuste premórbido	Dimensional	Escala de Ajuste Premórbido
Evaluación de la presencia de otros trastornos psicóticos	Dimensional	Mini International Neuropsychiatric Interview versión en español 5.0.0

5. ESCALAS E INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

A. FORMATO DE DATOS CLÍNICO-DEMOGRÁFICOS (FDCD)

Se compone de diversos reactivos en donde se registra y concentra la información de las principales características demográficas y clínicas de cada uno de los pacientes evaluados. Para la aplicación de éste formato se realizará un interrogatorio dirigido al paciente y al familiar que tenga un contacto estrecho y mayor conocimiento sobre la evolución de la enfermedad del paciente en estudio.

La sección de “Datos Generales” contiene la ficha de identificación del paciente, en donde se incluye la edad del paciente al momento del estudio, el género, su estado civil, su escolaridad completada en años, su nivel socioeconómico (basado en los parámetros empleados en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente” y su ocupación en la actualidad)

La sección denominada “Diagnóstico y Características del Padecimiento” se compone de algunos datos arrojados de la entrevista diagnóstica M.I.N.I., tales como el diagnóstico psiquiátrico principal, la edad de inicio del padecimiento y su cronicidad.

B. MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW VERSIÓN EN ESPAÑOL 5.0.0 (M.I.N.I)

La MINI es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10. Estudios de validez y de confiabilidad se han realizado comparando la MINI con el SCID-P para el DSM-III-R y el CIDI (una entrevista estructurada desarrollada por la Organización Mundial de la Salud para entrevistadores no clínicos para la CIE-10). Los resultados de estos estudios demuestran que la MINI tiene una puntuación de validez y confiabilidad aceptablemente alta, pero puede ser administrada en un período de tiempo mucho más breve (promedio de $18,7 \pm 11,6$ minutos, media 15 minutos) que los instrumentos mencionados. Puede ser utilizada por clínicos tras una breve sesión de entrenamiento. Entrevistadores no clínicos deben recibir un entrenamiento más intenso.

C. ESCALA DE AJUSTE PREMÓRBIDO (EAP)

La EAP está diseñada para evaluar el nivel de funcionamiento en cuatro aspectos de las diferentes etapas del ciclo vital del sujeto: socialización y aislamiento, relaciones de amistad o de compañerismo, capacidad para funcionar fuera del núcleo familiar y capacidad para la vinculación socio-sexual. Los cuatro periodos del ciclo vital evaluados son: la infancia (hasta los 11 años), la adolescencia temprana (12-15años), la adolescencia tardía (16-18 años) y la edad adulta (19 años en adelante). En la sección final encontramos una valoración general que contiene aspectos globales que pretenden estimar el nivel más alto de funcionamiento alcanzado por el sujeto antes de enfermarse, el tiempo de duración, características de la

enfermedad actual y por último la recolección de información general, como por ejemplo, el grado de educación alcanzado.

El objetivo de la escala es la medición únicamente del funcionamiento premórbido. Definiendo el funcionamiento premórbido a lo sucedido en los 6 meses previos a la primera hospitalización psiquiátrica, al primer contacto con atención psiquiátrica, o bien a la evaluación de los 6 meses previos a la presencia de síntomas psicóticos bien definidos. En la EAP, sólo se evaluarán los periodos que sean aplicables a cada sujeto de acuerdo a ésta definición. Las evaluaciones se pueden basar en la información obtenida de los expedientes clínicos, de familiares, o bien del mismo paciente cuando las condiciones clínicas lo permitan.

6. VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LA ESCALA O INSTRUMENTO A UTILIZAR

EAP: La consistencia interna (alfa de Cronbach) del instrumento en un estudio realizado con población mexicana fue de 0.76.

M.I.N.I.: En relación a la concordancia entre el M.I.N.I.-CR y el SCID-P, en general los diagnósticos con el M.I.N.I. se caracterizaron por valores de kappa buenos o muy buenos, sus características operativas fueron muy buenas. La sensibilidad fue de 0.70 o mayor en casi todos los valores, menos en tres (distimia, trastorno obsesivo compulsivo y dependencia a sustancias). Las especificidades y los valores predictivos negativos fueron de 0.85 o mayores a lo largo de todos los diagnósticos. Los valores predictivos positivos fueron superiores al 0.75 para depresión mayor, agorafobia, trastorno psicótico a lo largo de la vida, anorexia y trastorno por estrés postraumático. En relación a la concordancia entre el M.I.N.I.-CR y el CIDI se obtuvieron buenos resultados, obteniendo valores de kappa buenos o muy buenos, con sólo dos valores (para fobia simple y trastorno de ansiedad generalizada) por debajo de 0.50. La sensibilidad fue de 0.70 o mayor para casi todos los valores, excepto 4 (pánico, agorafobia, fobia simple y bulimia a lo largo de la vida). La especificidad fue de 0.70 o mayor para todos los diagnósticos. Los valores predictivos negativos fueron muy buenos también. Para trastornos psicóticos, la concordancia entre los instrumentos fue muy buena

7. INTERVENCIÓN PROPUESTA (SÓLO PARA ESTE TIPO DE ESTUDIOS): NO APLICA

8. PROCEDIMIENTO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN:

El reclutamiento de participantes con esquizofrenia paranoide y de sus familiares en primer grado no afectados se realizó en forma consecutiva en el servicio de la Consulta Externa, la Clínica de Esquizofrenia, servicio de Atención Psiquiátrica Continua y hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRF), se incluyeron 34 pacientes con esquizofrenia paranoide, 34 hermanos no afectados y 34 sujetos control.

Para el reclutamiento de los sujetos control se consideró a los familiares y acompañantes de los pacientes sin antecedente de trastorno psicótico familiar y personal, que acudieron al servicio de Atención Psiquiátrica Continua, Preconsulta, Consulta Externa y Hospitalización del INPRF.

A aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión se les explicó el propósito del estudio y se les solicitó su consentimiento verbal para realizar la primera entrevista. En la primera entrevista se les otorgó una explicación más profunda del estudio y se les solicitó su consentimiento por escrito en el formato correspondiente. Una vez firmado el consentimiento informado se inició la recolección de los datos a través de un interrogatorio directo con el participante y su(s) familiar(es) en el caso de los pacientes con esquizofrenia paranoide.

A todos los participantes con Esquizofrenia paranoide se les aplicó el FCDC, para la recolección de datos sociodemográficas y sobre el inicio del padecimiento, así como la EAP. A los hermanos no afectados y a los sujetos control se les aplicó el MINI, para descartar psicopatología psicótica, y posteriormente, en caso de no presentarla, se les aplicó la EAP.

Una vez que se reunió el número deseado de participantes se procedió a la captura y análisis de los datos, y posteriormente a la redacción y entrega del documento de tesis.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO: PRUEBAS UTILIZADAS

La descripción de las características demográficas y clínicas se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar (D.EJ para las variables continuas. Como pruebas de hipótesis en la comparación entre el grupo de pacientes, el grupo de hermanos y el grupo control en las puntuaciones de la escala de Ajuste premórbido y variables de tipo continuo se utilizó un ANOVA para muestras independientes, con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Para los contrastes de variables categóricas se empleó la Chi cuadrada. El nivel de significancia estadística se fijó en una $p < 0.05$

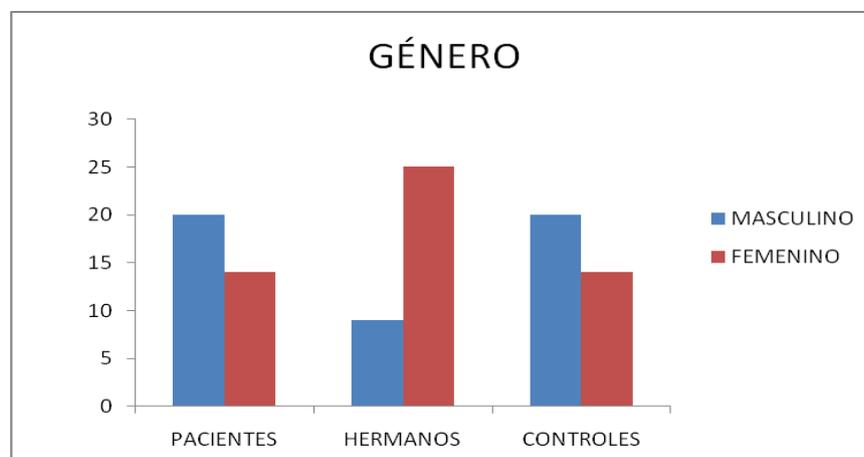
RESULTADOS

La muestra final estuvo conformada por 102 participantes, con un total de 48 hombres (47.1%) quienes fueron reclutados en los servicios de la preconsulta, atención psiquiátrica continua, consulta externa y hospitalización del INPRF. Entre los participantes se encuentran 34 pacientes con esquizofrenia paranoide según criterios del DSM-IV-TR, 34 hermanos no afectados y 34 sujetos control. Los criterios de exclusión para la participación en éste estudio fueron edades menores a 18 años o mayores a 60, pacientes que no hablaran el idioma castellano o que no firmaran el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de ética del INPRF.

Se realizó análisis estadístico con el programa SPSS obteniendo ANOVA de un factor con dos grados de libertad y pruebas post hoc de Bonferroni.

Participaron 20 hombres (58.8%) en el grupo de pacientes con esquizofrenia paranoide, 9 hombres (36.5%) en el grupo de hermanos no afectados y 19 hombres (55.9%) en el grupo control, los grupos no fueron homogéneos en cuanto ésta variable ($p= .013$), como podemos observar en el gráfico 1.

GRÁFICO 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES POR GÉNERO.



La media de la edad en el grupo de pacientes con esquizofrenia paranoide fue de 37.65 años con una desviación estándar (DE) de 10.94, siendo la edad mínima de 20 y la máxima de 59 años de edad. En el grupo de hermanos no afectados la media fue de 38.38 años con una DE de 10.57, con una edad mínima de 21 y máxima de 44 años de edad. En el grupo control se encontró una edad media de 37.59 años con una DE de 19.69, con edad mínima de 20 y máxima de 59 años de edad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=.944$) (Ver tabla 1).

TABLA 1

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE LOS PARTICIPANTES

CONDICIÓN	PACIENTES	HERMANOS NO AFECTADOS	CONTROLES	ESTADÍSTICO
EDAD (AÑOS)	37.65 (10.94)	38.38 (10.57)	37.59 (10.69)	gl= 2 F= .058 p= .944
GÉNERO (MASCULINO)	20 (58.8%)	9 (26.5%)	19 (55.9%)	gl= 2 $\chi^2= 8.736$ p= .013
ESCOLARIDAD (AÑOS)	10.77 (2.92)	13.32 (3.33)	15.54 (4.25)	gl= 2 F= 15.39 p <.001
ESTADO CIVIL				gl= 6 $\chi^2= 21.052$ p= .002
CASADO/UNIÓN LIBRE	2 (5.9%)	13 (38.2%)	33 (32.4%)	
SOLTERO	27 (79.4%)	15 (44.1%)	55 (53.9%)	
VIUDO	0 (0%)	1 (2.9%)	1 (1%)	
DIVORCIADO/SEPARADO	5 (14.7%)	5 (14.7%)	13 (12.7%)	
NIVEL SOCIOECONÓMICO				gl= 2 $\chi^2= 12.666$ p= .002
BAJO	19 (55.9%)	14 (41.2%)	5 (14.7%)	
MEDIO	15 (44.1)	20 (58.8%)	29 (85.3%)	
OCUPACIÓN				gl= 8 $\chi^2= 36.759$ p <.001
DESEMPLEADO	18 (52.9%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	
HOGAR	4 (11.8%)	5 (14.7%)	3 (8.8%)	
ESTUDIANTE	2 (5.9%)	4 (11.8%)	7 (20.6%)	
EMPLEO MEDIO TIEMPO	6 (17.6%)	9 (26.5%)	8 (23.5%)	
EMPLEO TIEMPO COMPLETO	4 (11.8%)	14 (41.2%)	15 (44.1%)	

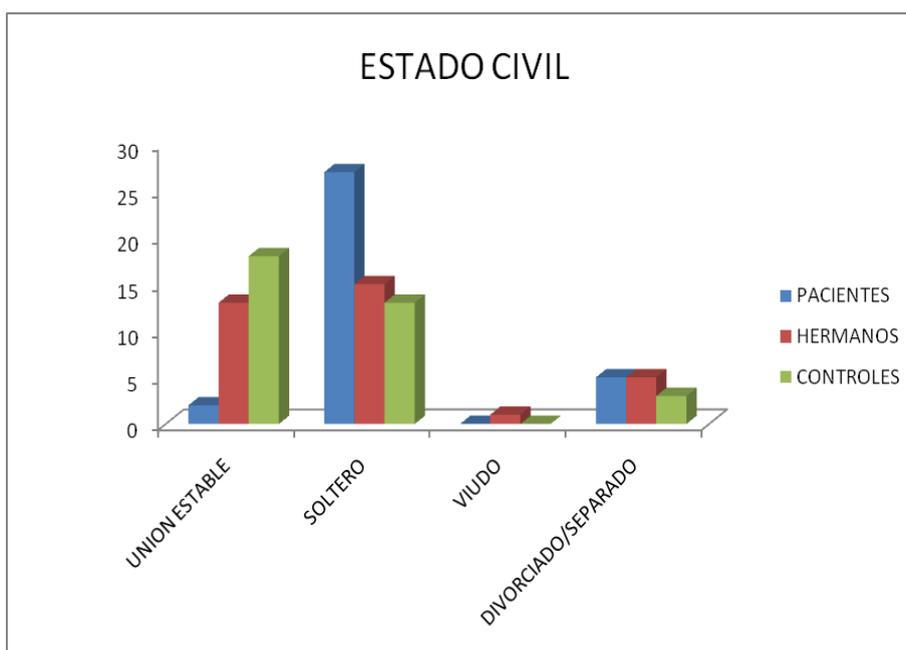
La escolaridad media en el grupo de pacientes con esquizofrenia paranoide fue de 10.78 años con una desviación típica de 2.92, en el grupo de hermanos no afectados fue de 13.33 años (3.32) y en el grupo control de 15.54 (4.25), al hacer comparación inter-grupos se observó significancia estadística en la diferencia ($p < .001$). En las comparaciones múltiples de las pruebas post hoc observamos que la escolaridad de los pacientes fue 2.5 años menor en comparación con los hermanos no afectados ($p = .012$) y 4.76 años menor en comparación con los controles ($p < .001$). Los hermanos no afectados tuvieron escolaridad 2.22 años menor en comparación con los controles ($p = .034$). (Ver tabla 1 y gráfico 2)

GRÁFICO 2. ESCOLARIDAD DE LOS PARTICIPANTES



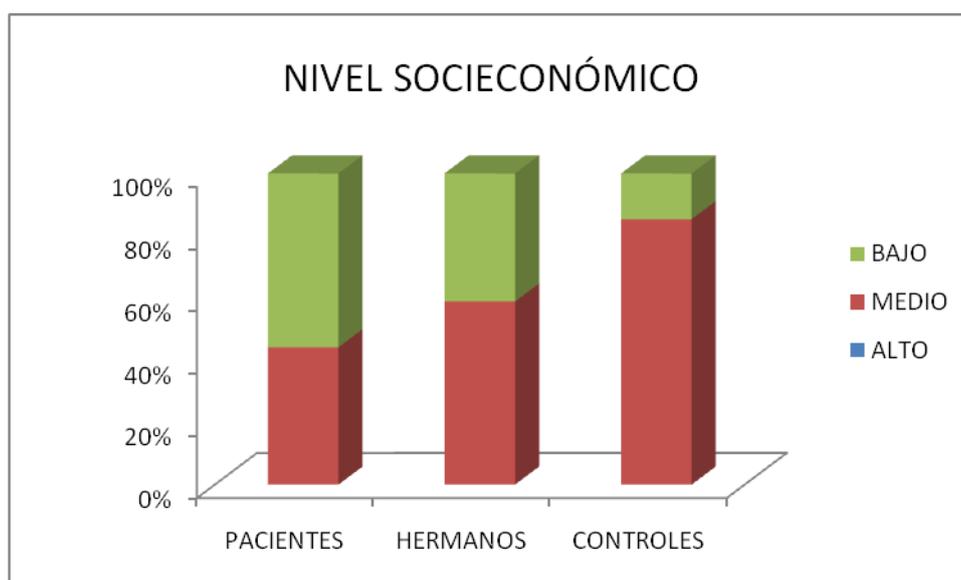
En el grupo de pacientes, 2 de ellos estaban casados o vivían en unión libre (5.9%), 27 eran solteros (79.4%) y 5 separados (14.7%). De los hermanos se encontraron 13 casados o en unión libre (38.2%), 15 solteros (44.1%), 1 viudo (2.9%) y 5 divorciados/separados (14.7%). 18 participantes del grupo control dijeron ser casados/unión libre (52.9%), 13 solteros (38.2%) y 3 separados (8.8%), siendo éstas diferencias estadísticamente significativas ($p = .002$). (Ver tabla 1 y gráfico 3).

GRÁFICO 3. ESTADO CIVIL DE LOS PARTICIPANTES



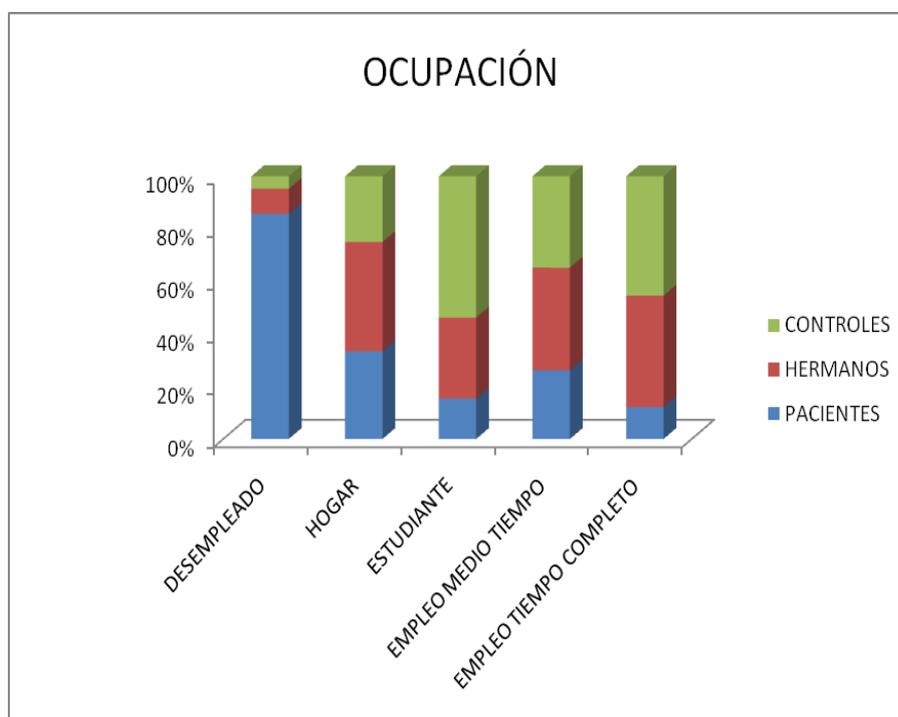
De los pacientes, 15 (44.1%) refirieron tener un nivel socioeconómico medio y 19 (55.9%) un nivel socioeconómico bajo. Entre los hermanos se encontraron 20 participantes (58.8%) con nivel socioeconómico medio y 14 con nivel socioeconómico bajo (41.2%). De los sujetos control 29 (85.3%) tuvieron un nivel socioeconómico medio y 5 (14.7%) bajo, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = .002$). (Ver tabla 1 y gráfico 4).

GRÁFICO 4. NIVEL SOCIOECONÓMICO DE LOS PARTICIPANTES



En cuanto a la ocupación de los participantes, el 52.9% (n=18) de los pacientes se encontraban desempleados, el 11.8% (n=4) se dedicaban al hogar, el 5.9% (n=2) eran estudiantes, el 17.6% (n=6) tenían empleo de medio tiempo y el 11.8% (n=4) tenían empleo de tiempo completo. En el grupo de hermanos no afectados, El 5.9% (n=2) de ellos dijeron ser desempleados, 14.7% (n=5) dedicados al hogar, 11.8% (n=4) estudiantes, 26.5% (n=9) con empleo de medio tiempo y 41.2% (n=14) con empleo de tiempo completo. Y entre el grupo de sujetos control el 2.9% (n=1) refirió ser desempleado, 8.8% (n=3) dedicarse al hogar, 20.6% (n=7) ser estudiantes, 23.5% (n=8) contar con un empleo de medio tiempo y 44.1% (n=15) con un empleo de tiempo completo. Siendo las diferencias entre los grupos estadísticamente significativas ($p < .001$). (Ver tabla 1 y gráfico 5).

GRÁFICO 5. OCUPACIÓN DE LOS PARTICIPANTES



Seis de los sujetos control tuvieron antecedente de abuso de etanol y cuatro de ellos tenían abuso de etanol actual con edad de inicio a los 17 años de edad; dos con antecedente de consumo de marihuana, uno la consumía actualmente, con edad de inicio a los 17 años de edad; nueve de ellos habían tenido consumo de nicotina y la seguían consumiendo con edad de inicio a los 15 años de edad. Entre los pacientes se encontraron tres con antecedente de abuso de etanol quienes continuaban consumiendo con edad de inicio a los 14 años; dos con antecedente de consumo de marihuana, ninguno consumía al momento del estudio, con edad de inicio a los 16 años de edad; uno con antecedente de consumo de cocaína a los 18 años de

edad, quien ya no consumía; doce con antecedente de consumo de nicotina de los cuales nueve lo continuaban, con edad de inicio a los 18 años de edad. Entre los hermanos no afectados tres tenían antecedente de abuso de etanol y continuaban el consumo con edad promedio de inicio a los 20 años de edad; cinco con antecedente de consumo de nicotina con tres consumidores actuales y edad de inicio a los 20 años de edad.

Entre los pacientes la edad promedio de la primera hospitalización fue de 30, el número promedio de hospitalizaciones fue 1, las semanas promedio de hospitalización fue de 7.1, y al excluir el dato de 116 semanas de hospitalización de uno de los pacientes ya que el dato salía completamente del promedio quedó un promedio de 3.9 semanas, el tiempo promedio en semanas de la duración de la psicosis no tratada (DPNT) fue de 182.

En los resultados obtenidos con la EAP, observamos en la subescala de infancia una media de .335 para el grupo de pacientes, de .213 para hermanos y de .243 para controles, con una $p = .001$. En la adolescencia temprana se encontró una media de .402 en el grupo de pacientes, de .223 entre los hermanos no afectados y de .234 entre los sujetos control con una $p < .001$. En la adolescencia tardía se obtuvo una media de .397 entre los pacientes, de .235 entre los hermanos no afectados y de .224 entre los sujetos control con una $p < .001$. En la edad adulta se encontró una media de .526 entre los pacientes, de .222 entre los hermanos no afectados y de .174 entre los controles con una $p < .001$. En la valoración general se obtuvo una media de .367 en el grupo de pacientes, de .230 en el de hermanos no afectados y de .153 en el de controles, con una $p < .001$. Las medias totales de la EAP fueron para el grupo de pacientes de .390, para el grupo de hermanos no afectados de .227 y para el grupo de sujetos control de .205, con una $p < .001$. (Ver tabla 2).

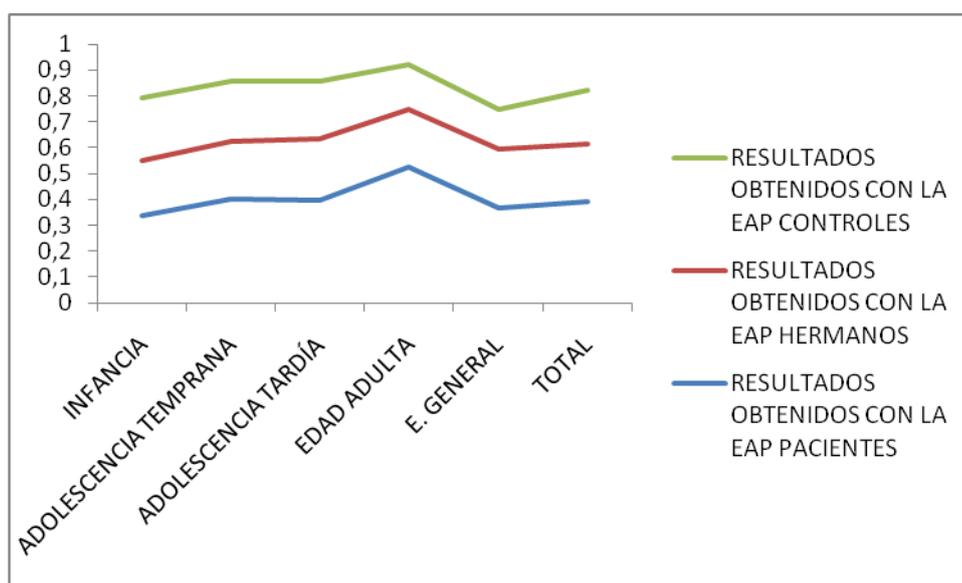
TABLA 2		VALORES OBTENIDOS EN LA EAP			
SUBESCALA	PACIENTES	HERMANOS	CONTROLES	P	
INFANCIA	.335	.213	.243	.001	
ADOLESCENCIA TEMPRANA	.402	.223	.234	<.001	
ADOLESCENCIA TARDÍA	.397	.235	.224	<.001	
EDAD ADULTA	.526	.222	.174	<.001	
E. GENERAL	.367	.230	.153	<.001	
TOTAL	.390	.227	.205	<.001	

Al hacer comparaciones múltiples entre los grupos por subescalas mediante pruebas post hoc de Bonferroni, observamos que en la de infancia, la diferencia de medias entre los pacientes y los hermanos no afectados fue de .123 con una significancia de .001, entre los pacientes y los controles fue de .092 con una significancia de .017, y entre los controles y los hermanos no afectados fue de 0.30 con una significancia de 1.00. En la adolescencia temprana, la diferencia de medias entre el grupo de pacientes y el de hermanos no afectados fue de .178 con una significancia de .000, entre los pacientes y los sujetos control fue de .168 con una significancia de .000, y entre los controles y los hermanos no afectados fue de .011 con una significancia de 1.00. En la adolescencia tardía la diferencia de medias entre los pacientes y los hermanos no afectados fue de .163 con una significancia de .000, entre los pacientes y los controles fue de .173 con una significancia de .000, y entre los hermanos no afectados y los sujetos control de .048 con una significancia de 1.00. En la edad adulta se obtuvo una diferencia de medias entre los pacientes y los hermanos de .305 con una significancia de .000, entre los pacientes y los sujetos control de .352 con una significancia de .000, y entre los hermanos no afectados y los sujetos control de .048, con una significancia de .801. En la comparación de los puntajes totales, encontramos una diferencia de medias entre los pacientes y los hermanos de .164, con una $p < .001$, entre los pacientes y los controles de .185 con una significancia de .000, y entre los hermanos y los controles de .21 con una significancia de 1.00. (Ver tabla 3 y gráfico 6).

TABLA 3: COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS SUBESCALAS DE LA EAP			
GRUPO 1	GRUPO 2	DIFERENCIA DE MEDIAS	SIGNIFICANCIA
INFANCIA PACIENTE	HERMANO	.123	.001
	CONTROL	.092	.017
	CONTROL	.030	1.00
ADOLESCENCIA TEMPRANA PACIENTE	HERMANO	.178	<.001
	CONTROL	.168	<.001
	CONTROL	.011	1.00
ADOLESCENCIA TARDÍA PACIENTE	HERMANO	.163	<.001
	CONTROL	.173	<.001
	HERMANO	.109	1.00
EDAD ADULTA PACIENTE	HERMANO	.305	<.001
	CONTROL	.352	<.001
	HERMANO	.048	.801
VALORACIÓN GENERAL PACIENTE	HERMANO	.137	<.001

	CONTROL	.214	<.001
HERMANO	CONTROL	.077	.052
TOTAL	HERMANO	.164	<.001
PACIENTE	CONTROL	.185	<.001
HERMANO	CONTROL	.021	1.000

GRÁFICO 6: COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS SUBESCALAS DE LA EAP



DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue investigar el funcionamiento premórbido, a través de la Escala de Ajuste Premórbido en pacientes, sus familiares en primer grado no afectados (hermanos) y un grupo de sujetos control en población mestizo mexicana.

En el grupo de pacientes con esquizofrenia, encontramos el ajuste premórbido evidentemente disminuido al compararlo con sus hermanos no afectados y los sujetos control, resultados que se han sido reportados consistentemente en estudios previos (46, 54, 55)

También se observó que los hermanos no afectados presentaron disminución leve en el ajuste premórbido evaluado en la adolescencia tardía y en la edad adulta, así como en la evaluación general y el

puntaje total, en comparación con el grupo control, sin embargo, estos resultados no mostraron significancia estadística en éste estudio. Con respecto a evaluaciones similares, en su estudio, Walshe y colaboradores (2007) no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los puntajes obtenidos por los hermanos no afectados y los de los pacientes salvo después de la adolescencia en las familias con múltiples miembros afectados, sin embargo, Shapiro y colaboradores (2008) encontraron diferencias entre los puntajes obtenidos por éstos grupos desde la infancia y en familias con un solo miembro afectado, diferencia que éstos últimos autores consideran no se encontró en el estudio de Walshe debido al menor tamaño de muestra, situación que es probable que haya ocurrido en el presente estudio, ya que si bien los hermanos no afectados tendieron a obtener mayores puntajes en la EAP que los controles, éstos no alcanzaron significancia estadística, es decir.

Los puntajes del ajuste premórbido de los pacientes fueron empeorando progresivamente hasta la edad adulta, resultados que han sido descritos en estudios previos (52, 54), sin embargo, encontramos que en los hermanos no afectados los puntajes se mantuvieron estables sin mejoría evidente más allá de la adolescencia, resultados que contrastan con los obtenidos por Shapiro y colaboradores (2008). En el grupo de sujetos control se observó una tendencia a la mejoría en el ajuste premórbido, lo cual concuerda con reportes de estudios previos (52, 54). Ninguno de los hallazgos se explica por las diferencias en las características sociodemográficas, edad o género.

Debido a que la muestra fue elegida por conveniencia mediante invitación de los pacientes con esquizofrenia paranoide que acudieron a consulta y de sus hermanos no afectados, no fue posible elegir una muestra homogénea de acuerdo al sexo, resultando en la participación del 58.8% de hombres en el grupo de pacientes y del 36.5% de hombres en el grupo de los hermanos no afectados, lo cual puede deberse a que por lo regular son las madres, o las hermanas, las que se hacen cargo de los pacientes y las que los acompañan a la consulta (56), y al solicitar que acudieran acompañados del hermano o hermana más cercana en edad no siempre fue posible que acudiera específicamente el más cercano sino el más cercano con disponibilidad de tiempo por cuestiones laborales, siendo en varios casos una de las hermanas dedicada al hogar o estudiante; así mismo en dos casos los hermanos varones del paciente no aceptaron acudir a la valoración. En el grupo control un 55.9% fueron hombres esto debido a que se buscaron los controles de sexo y edad similares a los del grupo de pacientes.

En relación a la edad de los participantes, la media en el grupo de pacientes con esquizofrenia paranoide fue de 37.65 años, en el grupo de hermanos no afectados de 38.38 años y en el grupo control de 37.59 años, siendo los grupos homogéneos ($p=.944$) tal y como se buscaba desde el inicio del estudio.

Las diferencias significativas encontradas en la escolaridad de los pacientes en comparación con los hermanos no afectados y aún más en comparación con los controles podrían deberse a las deficiencias en la cognición social de los pacientes con esquizofrenia, que incluye alteración en la percepción de emociones, de la percepción social, conocimiento social y sesgos atribucionales que se han observado en estudios previos (3, 4). En estudios realizados en otros países se ha encontrado escolaridad media entre 11.16 años y 13.5 años para pacientes con esquizofrenia, ésta diferencia en comparación con otros países puede deberse a que en México el grado de escolaridad en la población general es menor, reportándose de 10.5 años en México Vs. 16.8 en EUA y 19.6 años en Australia según los datos del INEGI del 2010 y de la UNESCO (57).

Los hermanos no afectados tuvieron una escolaridad promedio 2.22 años menor, en comparación con los controles ($p=.034$), diferencia que se ha encontrado en forma similar en algunos estudios (16, 58), aunque contrasta con los resultados de otro estudio en el cual se encontró escolaridad similar en ambos grupos (59). Estas diferencias en la escolaridad entre los hermanos no afectados y los controles se han relacionado en estudios previos con alteraciones en la memoria verbal que se ha observado en los hermanos no afectados de los pacientes con esquizofrenia (16), sin embargo nosotros no podemos aseverar esto ya que no aplicamos herramientas para evaluar memoria verbal.

En el grupo de pacientes la mayoría eran solteros, al igual que entre los hermanos aunque en menor proporción (79.4% Vs 44.1%), la mayoría de los sujetos control eran casados. Datos que se encuentran en concordancia con estudios previos y que son estadísticamente significativos (60, 61).

Los pacientes con esquizofrenia presentaron con mayor frecuencia nivel socioeconómico bajo y desempleo; entre los hermanos no afectados la mayoría refirieron nivel socioeconómico medio (58.8%), al igual que en los controles 85.3%, así mismo, en éstos dos grupos el grupo más representativo fue el de empleo de tiempo completo, se encontró significancia estadística en la diferencia entre los grupos. Estos resultados podrían explicarse por las alteraciones cognitivas de los pacientes con esquizofrenia y las dificultades que representan para los mismos al desempeñar un empleo, mismas que no presentan los hermanos no afectados ni los sujetos control y que han sido descritas por otros autores, entre ellos Midin en el 2011 (62)

Entre las limitaciones metodológicas del presente estudio, podemos encontrar al sesgo de recuerdo ya que se utilizaron entrevistas retrospectivas para evaluar el funcionamiento durante la infancia y la adolescencia cuyas respuestas pudieron haber sido influenciadas por las experiencias familiares y personales. La muestra fue pequeña y no se pueden obtener conclusiones de los factores genéticos y ambientales sobre la heredabilidad observada en las puntuaciones de la EAP. Otra limitación es el hecho de

que algunos participantes tienen comorbilidad con abuso de sustancias y una más el que no se trate de un estudio ciego. Como fortalezas de éste estudio se encuentra el haber estudiado pacientes con sus respectivos hermanos, los más cercanos en edad posible, y el hecho de contar con un grupo control en quienes se descartaron antecedentes personales y familiares de síntomas psicóticos; así mismo en nuestro conocimiento se trata del primer estudio que compara el funcionamiento premórbido mediante la EAP en población mestizo-mexicana. Perspectivas a futuro: Se requiere la realización de estudios posteriores con tamaños de muestra mayores, que permitan ampliar los datos encontrados en éste estudio, con la posibilidad de realizar una correlación con genes que se han visto involucrados.

CONCLUSIONES

Se encontraron diferencias en las puntuaciones de todas las subescalas, obtenidas por los pacientes con esquizofrenia paranoide en comparación con los hermanos no afectados y el grupo control que alcanzaron significancia estadística. Así mismo se obtuvieron mayores puntuaciones en las subescalas de adolescencia tardía, edad adulta, evaluación general y total entre los hermanos no afectados en comparación con los controles, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

ANEXO 1 (Consentimiento informado)

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sadock B; et al. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Lippincot Williams & Wilkins. 8° edición. 2005.
2. Mathews M, Tesar G, Fatta O, Muzina D. Schizophrenia and Acute Psychosis. Cleveland Clinic: Current Clinical Medicine. 2º edición. 2010.
3. De la Serna E, Baeza I, Toro J. Relationship between clinical and neuropsychological characteristics in child and adolescent first degree relatives of subjects with schizophrenia. Schizophrenia Research. 2010, 116. Pp: 159–167
4. De la Serna E, Baeza I, Andrés S, et al. Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics. Schizophrenia Research. 2011, 131. Pp: 35–42.
5. Silverstein M, Mavrolefteros G, Close D. Premorbid Adjustment and Neuropsychological Performance in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 2002, 28(1). Pp: 157-165
6. Mechri A, Slama H, Bourdel MC, et al. Neurological soft signs in schizophrenic patients and their nonaffected siblings. Encephale. 2008, 34(5). Pp: 483-489.
7. Niendam A, Bearden C, Rosso I, et al. A Prospective Study of Childhood Neurocognitive Functioning in Schizophrenic Patients and Their Siblings. Am J Psychiatry. 2003, 160. Pp: 2060–2062
8. Hamaoui Y, Elyazaji M, Yaalaoui S, et al. Wisconsin card sorting task in patients with schizophrenia and their siblings. Can J Psychiatry. 2006, 51(1). Pp: 48-54.
9. Wouter G, Staal U, Hijman R, et al. Neuropsychological dysfunctions in siblings discordant for schizophrenia. Psychiatry Research. 2000, 95. Pp: 227-235.
10. Chen YL, Chen YH, Mak FL. Soft neurological signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings. J Nerv Ment Dis. 2000, 188(2). Pp: 84-89.
11. Groom MJ, Jackson G, Calton T, et al. Cognitive deficits in early-onset schizophrenia spectrum patients and their non-psychotic siblings: A comparison with ADHD. Schizophrenia Research. 2008, 99. Pp: 85–95

12. Yazıcı A, Demir B, Yazıcı B. Neurological soft signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings. *Schizophrenia Research*. 2002, 58. Pp: 241– 246.
13. Jung H, Kim N, Park T, et al. Cognitive profiles of healthy siblings of schizophrenia patients: Application of the cognitive domains of the MATRICS consensus Battery. *World J Biol Psychiatry*. 2009, 10 (4 Pt 2). Pp: 452-460.
14. Cannon T, Zorrilla L, Derri S. Neuropsychological Functioning in Siblings Discordant for Schizophrenia and Healthy Volunteers. *Arch Gen Psychiatry*. 1994, 51. Pp:651-661
15. Egan M, Goldberg T, Gscheidle T, et al. Relative Risk for Cognitive Impairments in Siblings of Patients with Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001, 50. Pp: 98–107.
16. Shayna L. Skelley A, Terry E, et al. Verbal and visual memory: Characterizing the clinical and intermediate phenotype in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2008, 105. Pp: 78–85
17. Lang E, Puls I, Muller D, et al. Molecular mechanisms of schizophrenia. *Cellular physiology and biochemistry international journal of experimental cellular physiology biochemistry and pharmacology* 2007, 20 (6). Pp: 687-702.
18. Toda M, Abi-Dargham A. Dopamine hypothesis of schizophrenia: making sense of it all. *Current Psychiatry Reports* 2007, 9. Pp: 329–336.
19. Gainetdinov, R, Sotnikova T, Caron M. Monoamine transporter pharmacology and mutant mice. *Trends Pharmacol. Sci*. 2002, 23. Pp: 367-373.
20. Torres G, Gainetdinov R, Caron M. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nat Rev Neurosci*. 2003, 1. Pp: 13-25.
21. Amara S, Kuhar M. Neurotransmitter transporters: recent progress . *Annu. Rev . Neurosci*. 1993, 16. Pp: 73-93.
22. Cragg S, Rice M. Dancing past the DAT at a DA synapse. *Trends Neurosci*. 2004, 27(5). Pp: 270-277.
23. Giros B, Caron M. Molecular characterization of the dopamine transporter. *Trends Pharmacol Sci* 1993, 14. Pp: 43–49.
24. Doolen S, Zahniser N. Protein tyrosine kinase inhibitors alter human dopamine transporter activity in *Xenopus oocytes*. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001, 296(3). Pp: 931-938.
25. Glatt S, Faraone S, Tsuang M. Meta-analysis identifies an association between the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003, 8. Pp: 911-915.

26. Glatt SJ, Jönsson EG. The Cys allele of the DRD2 Ser311Cys polymorphism has a dominant effect on risk for schizophrenia: evidence from fixed- and random-effects meta-analyses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006, 5; 141B(2). Pp: 149-154.
27. Jonsson EG, Kaiser R, Brockmoller J, et al. Meta-analysis of the dopamine D3 receptor gene (DRD3) Ser9Gly variant and schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2004, 14(1). Pp: 9-12.
28. Jonsson EG, Flyckt L, Burgert E, et al. Dopamine D3 receptor gene Ser9Gly variant and schizophrenia: association study and meta-analysis. *Psychiatr Genet.* 2003, 13(1). Pp: 1-12.
29. Talkowski M, et al. The dopaminergic network and genetic susceptibility to schizophrenia. University of Pittsburgh, 2008. (Tesis doctoral)
30. Pérez V, Catafau AM, Corripio I, Martín JC, Alvarez E. Preliminary evidence of striatal D2 receptor density as a possible biological marker of prognosis in naive schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003, 27(5). Pp: 767-70.
31. López M, et al. Estudio de traducción y validación de la Escala de Ajuste Premórbido para Pacientes con Esquizofrenia. *Salud Mental.* 1996, 19, suplemento de octubre. Pp: 24-29.
32. Dworkin R, Bernstein G, Kaplanski. Social competence and positive and negative symptoms: A longitudinal study of children and adolescents at risk for schizophrenia and affective disorder. *Am J Psychiatry.* 1991, 148. Pp: 1182-1188.
33. Reichenberg A, Rabinowitz J, et al. Premorbid functioning in a national population of male twins discordant for psychoses. *Am J Psychiatry.* 2000, 157(9). Pp: 1514-1516.
34. Rapaport JL, et al. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Molecular Psychiatry.* 2005, 10. Pp: 434-449.
35. Strauss J, Kokes R, Klorman R, Sacksteder. Premorbid adjustment in schizophrenia: concepts, measures, and implications. *Schizophrenia Bulletin.* 1997, 3. Pp: 182-185.
36. Gupta S, Rajaprabhakaran R, Arndt S, et al. Premorbid adjustment as a predictor of phenomenological and neurobiological indices in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 1995, 16. Pp: 189-197.
37. Addington J, Addington D. Patterns of premorbid functioning in first episode psychosis: relationship to 2-year outcome. *Acta Psychiatr Scand.* 2005, 112. Pp: 40-46.
38. Schmael C, Georgi A, Krumm B, et al. Premorbid adjustment in schizophrenia — An important aspect of phenotype definition. *Schizophr Research.* 2007, 92. Pp: 50-62.

39. Addington J, Maastricht S, Addington D. Patterns of premorbid functioning in first-episode psychosis: initial presentation. *Schizophrenia Research*. 2003, 62. Pp: 23–30.
40. Rabinowitz J, Harvey PD, Eerdekens M, Davidson M. Premorbid functioning and treatment response in recent-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2006, 189. Pp: 31–35.
41. Stoffelmayr BE, Dillavou D, Hunter JE. Premorbid functioning and outcome in schizophrenia: a cumulative analysis. *J Consult Clin Psychol*. 1983, 51. Pp: 338–352.
42. Bailer J, Brauer W, Rey E. Premorbid adjustment as predictor of outcome in schizophrenia: results of a prospective study. *Acta Psychiatr Scand*. 1996, 93. Pp: 368–377.
43. Haim R, Rabinowitz J, Bromet E. The relationship of premorbid functioning to illness course in schizophrenia and psychotic mood disorders during two years following first hospitalization. *J Nerv Ment Dis*. 2006, 194. Pp: 791–795.
44. Cannon M, Jones P, Gilvarry C, Rifkin L, McKenzie K, Foerster A, Murray RM. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am J Psychiatry*. 1997, 154. Pp: 1544–1550.
45. Monte R, Goulding S, Compton M. Premorbid functioning of patients with first-episode nonaffective psychosis: A comparison of deterioration in academic and social performance, and clinical correlates of Premorbid Adjustment Scale scores *Schizophr Res*. 2008, 104(1-3). Pp: 206–213.
46. Gottesman I, Gould T. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry*. 2003, 160. Pp: 636-645.
47. Bobes J, et al. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. *Ars Médica*. España 2ª edición, 2002.
48. Ferrando L, Franco-A L, Soto M, et al. M.I.N.I Mini International Neuropsychiatric Interview version en español 5.0.0. DSM IV. Instituto IAP, Madrid, España. 1998.
49. Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett–Sheehan K, Amorin P et al. The MINI International Neuropsychiatric Interview (M. I. N. I.): The development and validation of a structured diagnostic interview. *J Clin Psychiatry*. 1998, 59 (Supl. 20). Pp:22–23.
50. Levitt J, Shenton M, McCarley R, et al. Premorbid adjustment in schizophrenia: implications for psychosocial and ventricular pathology. *Schizophrenia Research* 12 (1994). Pp: 159-168
51. Parnas J, Schulsinger F, Schulsinger H. Behavioral precursor of schizophrenia spectrum. *Archives of General Psychiatry*. 1982, 39. Pp: 658-664.
52. Barajas A, Ochoa S, Baños I, et al. Spanish validation of the Premorbid Adjustment Scale (PAS-S). *Comprehensive Psychiatry*. 2013, 54. Pp: 187–194

53. Cannon-Spoor E, Potkin S, Wyatt R. Measurement of Premorbid Adjustment in Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1982, 8. Pp: 470-484.
54. Walshe M, et al. Familial liability to schizophrenia and premorbid adjustment. *The British Journal of Psychiatry*. 2007, 191. Pp:260-261.
55. Shapiro D, et al. The Premorbid Adjustment Scale as a Measure of Developmental Compromise in Patients with Schizophrenia and their Healthy Siblings. *Schizophr Res*. 2009; 112(1-3). Pp: 136–142.
56. Grandón P, Jenaro C, Lemos S. Primary caregivers of schizophrenia outpatients: Burden and predictor variables. *Psychiatry Research*. 2008, 158. Pp: 335-343.
57. http://stats.uis.unesco.org/unesco/TableViewer/document.aspx?ReportId=198&IF_Language=eng.
58. Boos H, Cahn W, Van Haren N, et al. Focal and global brain measurements in siblings of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2012, 38 (4). Pp: 814-825.
59. Tugba E, Baskak B, Gunes E, et al. Hemispatial neglect evaluated by visual line bisection task in schizophrenic patients and their unaffected siblings. *Psychiatry Research*. 2012; 200. Pp: 133-136.
60. Kee K, Horan W, Mintz J, et al. Do the siblings of schizophrenia patients demonstrate affect perception deficits?. *Schizophrenia Research*. 2004, 67. Pp: 87-94.
61. Smith M, Greenberg J, Seltzer M. Siblings of adults with schizophrenia: Expectations about future caregiving roles. *Am J Orthopsychiatry*. 2007, 77 (1). Pp: 29-37.
62. Midin M, Razali R, Zamzam R, et al. Clinical and cognitive correlates of employment among patients with schizophrenia: a cross-sectional study in Malaysia. *International Journal of Mental Health Systems*. 2011, 14. Pp: 1-7.

Estudio comparativo de ajuste premórbido, evaluado mediante la Escala de Ajuste Premórbido, en personas con esquizofrenia paranoide, familiares no afectados y sujetos control.

CARTA DE CONSENTIMIENTO

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

Objetivo del Estudio

El objetivo es estudiar por medio de entrevistas y escalas a pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia, sus familiares en primer grado no afectados por el padecimiento y a sujetos control. Nos interesa estudiar el funcionamiento psicosocial previo al inicio de la enfermedad, y el actual en familiares no afectados y sujetos control.

Para el estudio, requerimos de su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información. Para la evaluación de los participantes se utilizarán entrevistas médicas.

Procedimientos del estudio

Los sujetos control que acepten participar en este estudio serán entrevistados por psiquiatras. Se les pedirá contestar tres cuestionarios: uno de inicio para la recolección de sus datos sociales y demográficos, un segundo dirigido a descartar probables padecimientos psiquiátricos no identificados previamente; y por último uno en relación a su funcionamiento psicológico y social a lo largo de la vida, la aplicación de las mismas requerirá una hora de su tiempo. En caso de que se identifique en usted la probabilidad de algún padecimiento psiquiátrico, se le sugerirá pasar al servicio de preconsulta de ésta institución para su evaluación y tratamiento, si así lo requiere, únicamente si usted así lo desea. Si usted se sintiera incómodo por el tipo de preguntas que se realizan, tiene la libertad de preguntar al entrevistador sobre el significado de las mismas, o de no contestar. La Dra. María Guadalupe Castro Becerra, residente de la especialidad de Psiquiatría, cuenta con experiencia y entrenamiento en la aplicación de dichas escalas, así que no dude consultarla durante la aplicación.

Consignas

- 1.- Se pedirá su cooperación para realizar las entrevistas.
- 2.- Las entrevistas se realizarán sin cargo económico alguno.
- 3.- Su participación en este estudio es voluntaria y usted podrá retirarse en el momento que lo desee sin inconvenientes.

Ventajas Posibles

- 1.- Las evaluaciones realizadas en este estudio permitirán conocer mejor el comportamiento de la enfermedad y sus probables componentes hereditarios, lo que pensamos puede influir favorablemente en la comprensión de ésta enfermedad.
- 2.- Usted podrá discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas y estudios que se le realicen.
- 3.- Aún cuando no represente un beneficio directo para usted, indirectamente usted ayudará a contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de la enfermedad.

Confidencialidad

Los datos obtenidos a partir de estas entrevistas son confidenciales. Se asignará un código a los nombres de los participantes, por lo que no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se elaboren con la información obtenida. Nos gustaría que considerara la posibilidad de ser contactado en el futuro en caso de surgir un proyecto en el que dada ésta primera evaluación pudiera participar, para la obtención de nuevos datos de seguimiento, si usted no desea ser contactado, se encuentra en la libertad de hacerlo.

Disposiciones Generales

Si usted tiene necesidad de informaciones complementarias no dude en comunicarse con la responsable del proyecto, Dra. María Guadalupe Castro al tel. 4160 5000, durante horas regulares de trabajo.

Estudio comparativo de ajuste premórbido, evaluado mediante la Escala de Ajuste Premórbido, en personas con esquizofrenia paranoide, familiares no afectados y sujetos control.

CARTA DE CONSENTIMIENTO

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

Objetivo del Estudio

El objetivo es estudiar por medio de entrevistas y escalas a pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia, sus familiares en primer grado no afectados por el padecimiento y a sujetos control. Nos interesa estudiar el funcionamiento psicosocial previo al inicio de la enfermedad, y el actual en familiares no afectados y sujetos control.

Para el estudio, requerimos de su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información. Para la evaluación de los participantes se utilizarán entrevistas médicas.

Procedimientos del estudio

Los familiares en primer grado no afectados de los pacientes con esquizofrenia que acepten participar en este estudio serán entrevistados por psiquiatras. Se les pedirá contestar tres cuestionarios: uno de inicio para la recolección de sus datos sociales y demográficos, un segundo dirigido a descartar probables padecimientos psiquiátricos no identificados previamente; y por último uno en relación a su funcionamiento psicológico y social a lo largo de la vida, la aplicación de las mismas requerirá una hora de su tiempo. En caso de que se identifique en usted la probabilidad de algún padecimiento psiquiátrico, se le sugerirá pasar al servicio de preconsulta de ésta institución para su evaluación y tratamiento, si así lo requiere, únicamente si usted así lo desea.

Si usted se sintiera incómodo por el tipo de preguntas que se realizan, tiene la libertad de preguntar al entrevistador sobre el significado de las mismas, o de no contestar. La Dra. María Guadalupe Castro Becerra, residente de la especialidad de Psiquiatría, cuenta con experiencia y entrenamiento en la aplicación de dichas escalas, así que no dude consultarla durante la aplicación.

Consignas

- 1.- Se pedirá su cooperación para realizar las entrevistas.
- 2.- Las entrevistas se realizarán sin cargo económico alguno.
- 3.- Su participación en este estudio es voluntaria y usted podrá retirarse en el momento que lo desee sin inconvenientes para el futuro tratamiento de su paciente, o de usted mismo si lo requiriera en algún momento.

Ventajas Posibles

- 1.- Las evaluaciones realizadas en este estudio permitirán conocer mejor el comportamiento de la enfermedad y sus probables componentes hereditarios, lo que pensamos puede influir favorablemente en la comprensión de ésta enfermedad.
- 2.- Usted podrá discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas y estudios que se le realicen.
- 3.- Aún cuando no represente un beneficio directo para usted, indirectamente usted ayudará a contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de la enfermedad.

Confidencialidad

Los datos obtenidos a partir de estas entrevistas son confidenciales. Se asignará un código a los nombres de los participantes, por lo que no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se elaboren con la información obtenida. Nos gustaría que considerara la posibilidad de ser contactado en el futuro en caso de surgir un proyecto en el que dada ésta primera evaluación pudiera participar, para la obtención de nuevos datos de seguimiento, si usted no desea ser contactado, se encuentra en la libertad de hacerlo.

Disposiciones Generales

Si usted tiene necesidad de informaciones complementarias no dude en comunicarse con la responsable del proyecto, Dra. María Guadalupe Castro al tel. 4160 5000, durante horas regulares de trabajo.

Estudio comparativo de ajuste premórbido, evaluado mediante la Escala de Ajuste Premórbido, en personas con esquizofrenia paranoide, familiares no afectados y sujetos control.

CARTA DE CONSENTIMIENTO

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

Objetivo del Estudio

El objetivo es estudiar por medio de entrevistas y escalas a pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia, sus familiares en primer grado no afectados por el padecimiento y a sujetos control. Nos interesa estudiar el funcionamiento psicosocial previo al inicio de la enfermedad, y el actual en familiares no afectados y sujetos control.

Para el estudio, requerimos de su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información. Para el diagnóstico y evaluación de los pacientes se utilizarán entrevistas médicas.

Procedimientos del estudio

Los pacientes que acepten participar en este estudio serán entrevistados por psiquiatras. Se les pedirá contestar dos cuestionarios: uno para la recolección de sus datos sociales y demográficos y otro en relación a su funcionamiento psicológico y social previo al inicio del padecimiento, los cuales requerirán aproximadamente una hora de su tiempo.

Si usted se sintiera incómodo por el tipo de preguntas que se realizan, tiene la libertad de preguntar al entrevistador sobre el significado de las mismas, o de no contestar. La Dra. María Guadalupe Castro Becerra, residente de la especialidad de Psiquiatría, cuenta con experiencia y entrenamiento en la aplicación de dichas escalas, así que no dude consultarla durante la aplicación.

Consignas

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

Ventajas Posibles

- 1.- Las evaluaciones realizadas en este estudio permitirán conocer mejor el comportamiento de la enfermedad y sus probables componentes hereditarios, lo que pensamos puede influir favorablemente en la comprensión de ésta enfermedad.
- 2.- Usted podrá discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas y estudios que se le realicen.
- 3.- Aún cuando no represente un beneficio directo para usted, indirectamente usted ayudará a contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de la enfermedad.

Confidencialidad

Los datos obtenidos a partir de estas entrevistas son confidenciales. Se asignará un código a los nombres de los participantes, por lo que no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se elaboren con la información obtenida. Nos gustaría que considerara la posibilidad de ser contactado en el futuro en caso de surgir un proyecto en el que dada ésta primera evaluación pudiera participar, para la obtención de nuevos datos de seguimiento, si usted no desea ser contactado, se encuentra en la libertad de hacerlo.

Disposiciones Generales

Si usted tiene necesidad de informaciones complementarias no dude en comunicarse con la responsable del proyecto, Dra. María Guadalupe Castro al tel. 4160 5000, durante horas regulares de trabajo.

Carta de Consentimiento

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. He hablado directamente con la responsable del estudio y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio.

Basado sobre esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio.

Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de la hoja de información.

- **Contacto**

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar a la Dra. María Guadalupe Castro Becerra al tel. 4160 5000

Firma del Paciente

Fecha

Nombre del Paciente

Firma del Familiar o representante legal

Fecha

Nombre del Familiar o representante legal

Firma del Testigo

Fecha

Nombre del Testigo

Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Investigador

Acepto ser contactado en un futuro para nuevos proyectos sobre éste tema,

Firma del Participante

No acepto ser contactado en un futuro para nuevos proyectos.

Firma del Participante