

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Impacto de la duración de la psicosis no tratada en pacientes con primer episodio psicótico. Estudio de seguimiento a un año

Rogelio Apiquán-Guitart,<sup>a\*</sup> Ana Fresán-Orellana,<sup>b</sup> María García-Anaya,<sup>b</sup>  
Cristina Lóyzaga-Mendoza,<sup>b</sup> Humberto Nicolini-Sánchez<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Subdirección de Psiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México D. F., México

<sup>b</sup>Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, México D. F., México

<sup>c</sup>Departamento de Medicina Genómica, Universidad de la Ciudad de México, México D. F., México

Recibido en su versión modificada: 2 de diciembre de 2005

Aceptado: 13 de enero de 2006

## RESUMEN

## SUMMARY

**Antecedentes:** El retraso en la atención especializada conlleva a implicaciones pronósticas en los pacientes con trastornos psicóticos. La duración de la Psicosis No Tratada (DPNT) es un parámetro importante con valor pronóstico. Una DPNT larga se asocia con un peor pronóstico clínico.

**Objetivo:** Determinar la DPNT en un grupo de pacientes con primer episodio psicótico y determinar su influencia en los índices de recuperación y recaída a un año de seguimiento.

**Material y métodos:** Se incluyeron 66 pacientes en su primer episodio psicótico que agrupados en psicosis afectivas y no afectivas. El diagnóstico se efectuó con el SCAN. Se registró la DPNT y se evaluó la severidad de los síntomas psicóticos y afectivos con instrumentos validados en nuestro medio.

**Resultados:** Se observó mejoría sindromática global en los grupos diagnósticos. Los pacientes con DPNT larga presentaron menor ajuste psicosocial global y menor índice de recuperación. La suspensión del tratamiento fue el principal predictor de las recaídas.

**Conclusiones:** la DPNT es un importante factor asociado al pronóstico. El modelo de los estudios de detección temprana permite reducir el tiempo que tarda en tratarse la psicosis, e identificar oportunamente a los pacientes que han tenido el primer episodio psicótico.

## Palabras clave:

Psicosis no tratada, primer episodio psicótico, recuperación, recaída

## Key words:

Untreated psychosis, first-episode psychosis, recovery, relapse

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta entre 0.7 y 1% de la población mundial y su curso es crónico con un inicio temprano, generalmente durante la adolescencia o durante la etapa productiva de un individuo. El principal problema asociado a la esquizofrenia es la incapacidad que ocasiona en diferentes áreas de funcionamiento general, por lo que la Organización Mundial de la Salud la considera

como un problema de salud pública, situándola como la novena causa de discapacidad en el mundo.<sup>1</sup>

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

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Rogelio Apiquán-Guitart, Subdirección de Psiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Av. Insurgentes Sur No. 3877, Col. La Fama, Tlalpan, México, D.F. C. P. 14269, Tel. 5606 4850, Fax: 5528 7981. Correo electrónico: rogelioapiquan@yahoo.com.mx

pueden estar involucrados tanto factores biológicos como ambientales o ambos.<sup>2,3</sup> El modelo se sustenta en el curso intermitente que se observa en gran proporción de los pacientes diagnosticados con esquizofrenia, hecho que sugiere que es probable que exista una predisposición permanente que condiciona la manifestación de los episodios psicóticos debido al impacto de factores precipitantes. La vulnerabilidad a la esquizofrenia es probablemente genética, afirmación sustentada en los hallazgos de estudios genéticos en gemelos y de adopción.<sup>4</sup> Por otra parte se han asociado la exposición al virus de la influenza en el embarazo,<sup>5</sup> desnutrición durante el embarazo<sup>6</sup> y las complicaciones obstétricas<sup>7</sup> como otros factores de vulnerabilidad.

Las principales manifestaciones de la esquizofrenia involucran alteraciones del pensamiento como la incapacidad para establecer conexiones lógicas, o en la aparición de delirios. Se presenta con alucinaciones, principalmente auditivas, que son la principal alteración de la percepción. Además involucra alteraciones emocionales, manifestando una incapacidad de expresar las emociones o éstas son inapropiadas. También pueden presentarse en la esquizofrenia alteraciones del movimiento, manifestándose como catatonia o movimientos estereotipados.<sup>8</sup>

Sin embargo, la esquizofrenia cursa con síntomas prodrómicos que ocurren antes del inicio de los síntomas descritos anteriormente. En 1861 el pionero de la psiquiatría moderna orientada científicamente, Wilhelm Griesinger,<sup>9</sup> describió este periodo prodrómico. Posteriormente Kraepelin<sup>10</sup> describió cambios en el estado de ánimo previo al inicio de los síntomas psicóticos, los principales síntomas descritos fueron irritabilidad, inquietud, disminución en la motivación, anhedonía y atención disminuida. Bleuler<sup>11</sup> denominó a esta etapa como esquizofrenia latente y mencionó que cuando termina prematuramente le siguen síntomas no psicóticos como los trastornos esquizoides o esquizotípicos. Durante la Primera Guerra Mundial la investigación dirigida al inicio de la esquizofrenia perdió fuerza y fue Sullivan,<sup>12</sup> precedido por la teoría psicoanalítica que describe la presencia de reacciones neuróticas como la histeria, neurastenia y reacciones obsesivo-compulsivas durante la fase prodrómica como mecanismos de defensa neuróticos adoptados para compensar la presencia de síntomas ya presentes en esta etapa. Cameron es quien estudia a detalle la fase prodrómica y evalúa por primera vez el impacto de la duración de la psicosis no tratada,<sup>13</sup> mencionando que 32.4% de los pacientes presentaban síntomas psicóticos durante seis o más meses antes de su primera admisión y observó que 83% de estos pacientes presentaban una fase prodrómica prepsicótica.<sup>14</sup> El primer modelo del inicio de la esquizofrenia fue propuesto por Conrad,<sup>15</sup> quien describió 5 etapas. A la primera la denominó trema y se caracterizaba por depresión, ansiedad, suspicacia, delirios atenuados y aislamiento social. La segunda etapa, apophany se caracterizaba por la presencia de experiencias extrañas que el paciente no puede explicar como alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento y desrealización; en esta etapa se pierde el *insight* y el control de la realidad. La tercera etapa, anastrophae, presentaba trastornos formales del pensamiento y una atribución delirante a causas externas inexplicables que Conrad interpretaba como delirios secundarios. La cuarta etapa, llamada apocalypse,

corresponde a la presencia de síntomas psicóticos severos asociados con desorganización, ansiedad, inquietud y síntomas catatónicos. En ocasiones seguía una quinta etapa, catastrophae, que representaba un incremento de los síntomas psicóticos, agitación, desorganización y alteraciones físicas. Conrad mencionaba que esta fase, al terminar, desencadenaba la muerte y correspondía a lo que se denominaba fiebre catatónica o catatonia perniciosa en las épocas donde se carecía del tratamiento antipsicótico y se manifestaba con deshidratación, desequilibrio electrolítico, incremento de la temperatura y catabolismo proteínico muscular secundario a una tensión psicótica.

La fase prodrómica tiene en promedio una duración de un año y generalmente se presenta durante la adolescencia temprana. El inicio de la esquizofrenia durante la adolescencia sustenta la intervención temprana ya que se ha establecido que el tratamiento oportuno condiciona un mejor pronóstico. En estudios donde se han incluido pacientes con un primer episodio psicótico se ha observado remisión de los síntomas psicóticos en 80% de los pacientes tratados con antipsicóticos,<sup>16,17</sup> mientras que los programas de detección temprana de pacientes psicóticos han logrado disminuir la tasa de hospitalizaciones.<sup>18</sup> A pesar de que estos hallazgos son alentadores, hay dos puntos importantes a considerar: el primero es que se ha observado que 80% de los pacientes diagnosticados con un primer episodio de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo presentan dos recaídas en promedio en los primeros cinco años de evolución<sup>19</sup> y el segundo es que el tiempo entre el inicio de los síntomas psicóticos y el comienzo del tratamiento es aún prolongado asociándose a un pronóstico poco favorable, periodo denominado como duración de la psicosis no tratada (DPNT).

Se ha documentado que el promedio de la DPNT en los pacientes con algún trastorno psicótico, es de uno a dos años.<sup>20-22</sup> Sin embargo, es importante destacar que existe una gran variabilidad en torno a este fenómeno, ya que algunos pacientes pueden acudir a recibir atención en semanas o meses posteriores al inicio de los primeros síntomas psicóticos o pueden permanecer sin ser atendidos durante años.<sup>23</sup> Es importante resaltar que existe un grupo de trastornos psicóticos agudos o transitorios que tienen sus raíces históricas en la Bouffée Delirante y en las Psicosis cicloides térmicos acuñados por la psiquiatría francesa y alemana, respectivamente, que por definición tienen una DPNT breve, presentan una evolución favorable con remisión de los síntomas, predominan síntomas afectivos, la fase prodrómica es similar a la esquizofrenia pero más breve y por lo tanto no se incluyen en los estudios recientes donde se ha evaluado la DPNT en los trastornos psicóticos.<sup>24-26</sup>

Este retraso en el diagnóstico y el inicio oportuno de un tratamiento específico se ha asociado con un mayor tiempo para lograr la remisión de los síntomas<sup>27</sup> y con una pobre respuesta al tratamiento con antipsicóticos.<sup>28</sup> Dichos hallazgos sustentan la hipótesis de que la presencia de síntomas psicóticos por un tiempo prolongado condicionan un daño biológico,<sup>29</sup> generando el predominio de síntomas negativos y disfunciones cognoscitivas,<sup>30,31</sup> manifestaciones que presentan respuesta parcial al tratamiento farmacológico disponible en la actualidad.<sup>32-34</sup> Además este retraso en la atención y el tratamiento especializado puede aumentar el riesgo de

conductas suicidas y condicionar problemas legales como resultado de la conducta violenta, manifestación común en un paciente psicótico.<sup>35</sup> Por otro lado, las implicaciones sociales de un diagnóstico tardío son importantes ya que se ha observado mayor disfunción familiar e incremento en el deterioro psicosocial del paciente.<sup>36</sup>

Ante estas evidencias es importante contar con la información que se pueda obtener del período comprendido entre el inicio del padecimiento y el momento en que el paciente recibe un tratamiento especializado, ya que se podrían establecer algunos de los mecanismos fisiopatológicos asociados a los trastornos psicóticos<sup>37</sup> y permitiría planificar programas de detección oportuna para disminuir el impacto negativo de la psicosis no tratada en el pronóstico a largo plazo.

El objetivo del presente estudio fue determinar la duración de la psicosis no tratada (DPNT) en un grupo de pacientes con primer episodio psicótico y determinar su influencia en los índices de recuperación y recaída a un año de seguimiento.

## Métodos

### Sujetos

Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo, entre 15 y 45 años de edad con primer episodio psicótico, definido como el primer contacto en la vida con un servicio especializado de psiquiatría debido al cuadro psicótico actual,<sup>38</sup> que acudieron a los servicios de hospitalización y consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Se excluyeron los pacientes con antecedentes previos de tratamiento farmacológico específico para la presencia de síntomas psicóticos, que tuvieran una evolución de la enfermedad mayor a 5 años, pacientes con retraso mental, demencia, delirium, trastornos psicóticos secundarios a condición médica o abuso de sustancias y con dificultad para comunicarse y cooperar.

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

### Instrumentos y procedimiento de evaluación

El diagnóstico inicial se efectuó con los Cuestionarios para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría (SCAN).<sup>39,40</sup> Se registraron los datos demográficos y la DPNT de cada uno de los pacientes, para lo cual se utilizó un instrumento ad hoc diseñado previamente.<sup>41</sup> La recolección de datos se hizo por interrogatorio directo al paciente y sus familiares.

Posteriormente, se procedió a evaluar la severidad clínica de cada una de las condiciones diagnósticas, mediante escalas clínicas validadas en nuestro medio.<sup>42</sup> Se valoró a todos los pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia y

diagnósticos afines (esquizofreniformes, esquizoafectivos, psicosis reactivas breves y trastornos delirantes) con la Escala de Síntomas Positivos en Negativos de Esquizofrenia (PANSS)<sup>43</sup> y para explorar la presencia de síntomas depresivos en estos pacientes se utilizó la Escala de Calgary de Depresión en Esquizofrenia.<sup>44</sup> A los pacientes con cuadros de depresión mayor complicados con síntomas psicóticos se les evaluó con la PANSS y la Escala de Hamilton de Depresión.<sup>45</sup> En cuanto a los pacientes con el diagnóstico de Trastorno Bipolar en fase maníaca con síntomas psicóticos se les aplicó la PANSS y la Escala de evaluación de Manía.<sup>46</sup>

La evaluación clínica se realizó al inicio del estudio y trimestralmente hasta completar los 12 meses de seguimiento. Para determinar el curso clínico y el pronóstico de los pacientes se aplicaron en cada evaluación los criterios de recaída y recuperación descritos por Tohen<sup>47</sup> y Frank.<sup>48</sup> Al finalizar el seguimiento a un año se aplicó la escala pronóstica de Strauss-Carpenter,<sup>49</sup> para determinar la recuperación de los pacientes en diferentes dimensiones (número de hospitalizaciones en un año, relaciones sociales, funcionamiento laboral y presencia de síntomas psicóticos activos en el último mes). La escala se califica de 0 a 4, en donde 4 representa una recuperación completa y 0 representa al paciente con síntomas continuos, con múltiples hospitalizaciones y mínimo funcionamiento tanto laboral como social.

### Análisis estadístico

La descripción de las características demográficas y clínicas se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviación estándar (D.E.) para las variables continuas. Como pruebas de hipótesis en la comparación de los distintos grupos diagnósticos se utilizaron la  $\chi^2$  para contrastes categóricos y la "t" de Student para contrastes continuos. Se realizó un análisis de varianza simple (ANOVA) con corrección de Bonferroni para el análisis de las dimensiones del PANSS, utilizando el grupo diagnóstico como variable independiente. La comparación de la DPNT entre grupos diagnósticos se realizó con estadística no paramétrica debido a la distribución de la DPNT. Para evaluar el índice de recaída y recuperación se realizaron análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y para la determinación de variables asociadas a la recuperación y recaída se realizó regresión de Cox con intervalos de confianza a 95%. El nivel de significancia se fijó con una  $p < 0.05$ .

## Resultados

### Características demográficas y clínicas de la muestra

Se incluyeron 66 pacientes con primer episodio psicótico. La mayoría de los pacientes tuvieron el diagnóstico de psicosis no afectivas ( $n=43$ , 65%) y los pacientes restantes correspondieron al grupo de psicosis afectivas ( $n=23$ , 35%), la duración de la psicosis no tratada de estos pacientes fue de  $54 \pm 65.9$  semanas, con una mediana de 27 semanas. No se observaron diferencias entre el grupo de pacientes con psicosis

afectivas y no afectivas con respecto al periodo de la DPNT. Sin embargo, al considerar a los pacientes con esquizofrenia como un grupo independiente se observó que el promedio de la DPNT fue de  $85.6 \pm 86.8$  semanas, mientras que en el grupo de las psicosis no afectivas fue de  $33.4 \pm 4.2$  semanas y en las psicosis afectivas de  $53.1 \pm 75.4$  (Kruskal-Wallis  $\chi^2 = 7.9$ ,  $p=0.018$ ).

Las principales características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el seguimiento de los distintos grupos diagnósticos se muestran en el cuadro I. Se perdieron durante el seguimiento siete pacientes: un paciente en el tercer mes que se negó a continuar en el estudio, un paciente al sexto mes que cambió de residencia y cinco pacientes en el noveno mes (dos pacientes se cambiaron de residencia y tres se negaron a continuar en el estudio). El índice final de seguimiento fue de 89.3%.

Las distintas subescalas de la escala PANSS disminuyeron durante el año de seguimiento, sin embargo no se

encontraron diferencias en las puntuaciones de los distintos grupos diagnósticos (Cuadro II). Al dividir a los pacientes en psicosis no tratada larga y corta de acuerdo a la mediana obtenida en la muestra total, las puntuaciones del PANSS positivo mostraron diferencias significativas (Figura 1). La subescala de síntomas negativos y la PANSS total no mostraron diferencias entre los grupos de DPNT.

La presencia de síntomas afectivos se evaluó con escalas específicas para cada grupo diagnóstico. Se observó que inicialmente los síntomas fueron severos. En el grupo de las psicosis no afectivas la escala de Calgary de depresión fue de  $6.1 \pm 4.1$  y en un paciente con trastorno esquizoafectivo en fase maníaca de este grupo la escala de manía fue de 24 puntos. En el grupo de las psicosis afectivas la escala de Hamilton de depresión al inicio fue de  $29.8 \pm 5.6$  y el promedio de la escala de manía fue de  $37 \pm 5.6$  inicialmente. Las puntuaciones finales de estas escalas señalan una mejoría al final, escala de Calgary  $2.8 \pm 4.6$  (margen 0-17), escala de

**Cuadro I. Características demográficas y clínicas al inicio del estudio entre psicosis afectivas y no afectivas**

	Psicosis no afectiva n=43		Psicosis afectiva n=23		Significancia estadística
	n	%	n	%	
<b>Variables categóricas con corrección de Yates</b>					
Género					
Hombres	27	63	7	30	$\chi^2=5.05, p=0.02$
Mujeres	16	37	16	70	
Estado Civil					
Con pareja	8	19	11	48	$\chi^2=4.8, p=0.02$
Sin pareja	35	81	12	52	
Nivel Socioeconómico					
Alto	0		2	9	N.S.
Medio	23	53	10	44	
Bajo	20	47	11	47	
Ocupación					
Con ocupación	26	60	17	74	N.S.
Sin ocupación	17	40	6	26	
Servicio de atención					
Hospitalización	20	47	16	70	N.S.
Consulta externa	23	53	7	30	
Tratamiento <sup>a</sup>					
Antipsicóticos atípicos	12	28	2	9	N.S.
Antipsicóticos típicos	31	72	21	91	
Recaída <sup>b</sup>	19	44	12	52	N.S.
Recuperación <sup>c</sup>	33	77	22	96	N.S.
Suspensión del tratamiento <sup>d</sup>	17	40	10	44	N.S.
<b>Variables continuas con I.C. 95%</b>					
Edad	27.7	7.9	28.9	11.2	N.S.
Edad de inicio	26.7	7.8	28.0	11.2	N.S.
Escolaridad (en años)	11.8	2.9	9.7	1.8	$p=0.001$
PANSS					
Positivo	24.8	5.0	23.0	5.5	N.S.
Negativo	21.7	8.1	17.7	5.7	$p=0.03$
Total	92.0	17.3	87.3	15.7	N.S.
Calgary de Depresión	6.1	4.1	--	--	--
Young Manía	--	--	37.0	7.8	--
Hamilton Depresión	--	--	29.8	5.6	--
DPNT (semanas)	55.7	65.9	50.9	67.4	N.S.

a, b, c, d Variables evaluadas al final del estudio

N.S. = no significativo

**Cuadro II. Evolución de los síntomas positivos y negativos evaluados con la escala PANSS en los pacientes con primer episodio psicótico por grupo diagnóstico a lo largo del año de seguimiento**

	Psicosis no afectivas (n=37)		Psicosis afectivas (n=22)	
	Media	D.E.	Media	D.E.
<b>PANSS Positivo<sup>a</sup></b>				
Basal	24.7	5.1	23.4	5.4
3º Mes	11.0	4.5	9.4	3.8
6º Mes	11.3	6.2	10.0	4.6
9º Mes	12.5	6.6	11.3	6.7
12º Mes	9.7	4.1	10.1	5.0
<b>PANSS Negativo<sup>b</sup></b>				
Basal	21.2	8.1	17.7	5.9
3º Mes	13.4	4.6	10.7	4.1
6º Mes	14.2	5.9	10.6	5.2
9º Mes	14.0	6.6	10.4	6.1
12º Mes	11.9	4.9	9.8	4.4
<b>PANSS Total<sup>c</sup></b>				
Basal	90.7	18.0	87.7	15.9
3º Mes	52.2	13.4	45.9	11.8
6º Mes	53.3	19.3	46.4	14.0
9º Mes	55.7	21.2	48.9	22.7
12º Mes	46.7	17.0	46.6	20.2

<sup>a</sup>Entre grupos: F=0.59, p=0.66; efecto del tiempo F=60.2, p=0.0001<sup>b</sup>Entre grupos: F=0.30, p=0.87; efecto del tiempo F=19.9, p=0.0001<sup>c</sup>Entre grupos: F=0.69, p=0.59; efecto del tiempo F=55.5, p=0.0001

manía  $0.70 \pm 1.4$  (margen 0-4) y escala de Hamilton de depresión  $11.3 \pm 9.6$  (margen 0-31). Al inicio del estudio, 17 pacientes (40.4%) del grupo de psicosis no afectiva presentaron puntuación mayor o igual a 7 en la escala de Calgary. Al final, de 34 pacientes evaluados con la escala de Calgary se registró una puntuación mayor o igual a 7 puntos en 5 pacientes (14.7%). Al final, de 14 pacientes evaluados con la escala de Hamilton de depresión se registraron a 4 (28.5%) con puntuación mayor o igual a 18 puntos. Ambas mediciones permitieron establecer la presencia de síntomas depresivos, los cuales tendieron a predominar en los pacientes con una DPNT larga en comparación con la DPNT corta ( $n=7, 28\% \text{ vs } n=2, 8.3\%$  respectivamente,  $\chi^2=3.1, p=0.07$ ).

### Recuperación y recaída al año de seguimiento

Los pacientes se clasificaron como recuperados al registrarse puntuaciones en el margen de 3 a 4 puntos y como no recuperados los que presentaron calificaciones entre 0 a 2 puntos en las distintas dimensiones de la escala pronóstica de Strauss-Carpenter. No se observaron diferencias en las distintas dimensiones de recuperación (persistencia de síntomas, funcionamiento social, funcionamiento laboral y hospitalización) evaluadas con la clasificación descrita anteriormente entre ambos grupos diagnósticos. Sin embargo estas dimensiones fueron diferentes en los pacientes con DPNT larga al compararlos con los DPNT corta (Figura 2).

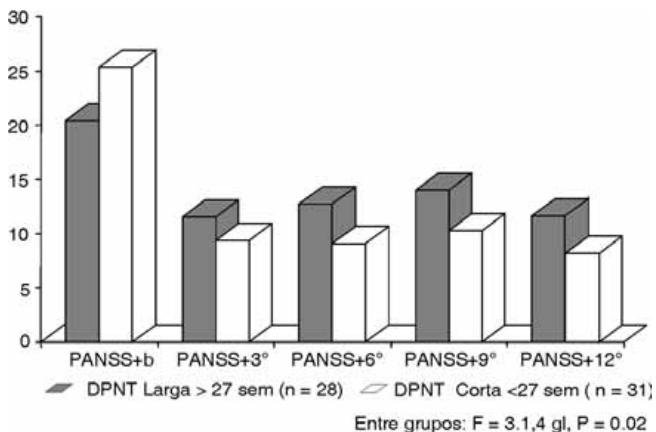
### Índices de recaída y recuperación

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

La recaída de acuerdo al grupo diagnóstico presentó un índice de supervivencia acumulada en el grupo de psicosis no afectivas de 0.53, tiempo de supervivencia de 10 meses (IC 95% 9-11) vs índice de 0.47, tiempo de supervivencia de 10 meses (IC 95% 9-11) en el grupo de psicosis afectivas (prueba de logaritmo de margen 0.08, p=0.78). La recuperación de acuerdo al grupo diagnóstico presentó un índice de supervivencia acumulada en el grupo de psicosis no afectivas de 0.18, tiempo de supervivencia de 4 meses (IC 95% 3-5) vs índice de 0.04, tiempo de supervivencia de 4 meses (IC 95% 3-5) en el grupo de psicosis afectivas (Prueba de logaritmo de margen, 5.08, p=0.02).

La recaída de acuerdo a la DPNT presentó un índice de supervivencia acumulada en la DPNT larga de 0.45, tiempo de supervivencia de 9 meses (IC 95% 8-10) vs índice de 0.57, tiempo de supervivencia 10 meses (IC 95% 9-11) en la DPNT corta. La prueba de logaritmo de rangos no mostró diferencias (1.09, 1 gl, p=0.29). La recuperación de acuerdo a DPNT presentó un índice de supervivencia acumulada en el grupo de DPNT larga de 0.19, tiempo de supervivencia de 6 meses (IC 95% 5-8) vs índice de 0.08, tiempo de supervivencia de 4

meses (IC 95% 3-5) en el grupo DPNT corta (prueba de logaritmo de rangos 4.4,  $p=0.03$ ). En la figura 3 se muestran los resultados en función del riesgo acumulado de recuperación entre ambos grupos divididos de acuerdo a la DPNT.



**Figura 1.** Curso de los síntomas positivos evaluados con la escala PANSS de los pacientes con primer episodio psicótico divididos de acuerdo al periodo de psicosis no tratada en un año de seguimiento

### Factores pronósticos de recaída y recuperación

Se analizaron los siguientes factores como posibles predictores de recaída y recuperación: género, duración de la psicosis no tratada, y suspensión del tratamiento para realizar la regresión de Cox con intervalos de confianza de 95%. La variable que se asoció con la recaída fue la suspensión del tratamiento (riesgo=5.5, I.C. 2.4-12.7,  $p<0.001$ ). Mientras que el género femenino se asoció con una mayor probabilidad de recuperación, (riesgo= 1.8, I.C. 1.02-3.18,  $p=0.03$ ).

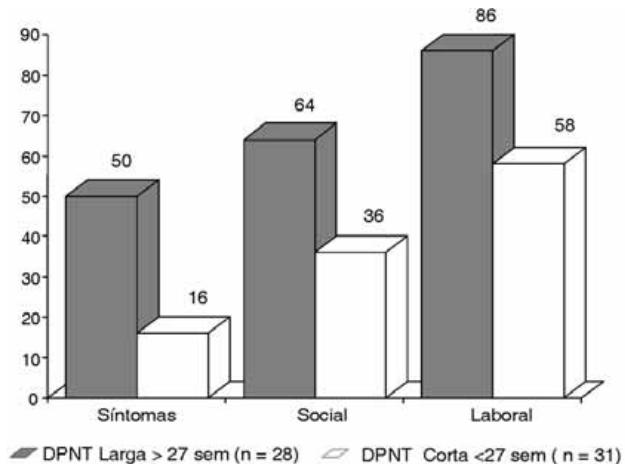
## Discusión

La definición de la Duración de la Psicosis no Tratada (DPNT) comprende el tiempo entre el inicio de los síntomas psicóticos positivos y el inicio del tratamiento adecuado, que se define como la medicación antipsicótica en suficiente cantidad (haloperidol 5mg/día) administrado por un periodo suficiente (3-4 semanas) para condicionar una respuesta clínica significativa en pacientes no crónicos y sin resistencia al tratamiento.<sup>50</sup> Aún cuando se ha descrito que los pacientes con psicosis afectivas tienen una menor DPNT debido a que los síntomas afectivos son más fáciles de identificar, en el presente estudio no se observaron diferencias entre el grupo de pacientes con psicosis afectivas y no afectivas. Sin embargo, al considerar a los pacientes con esquizofrenia, como un grupo, se observó que la DPNT fue mayor en comparación con las otras categorías diagnósticas, lo que concuerda con los hallazgos informados por otros autores.<sup>21,51</sup>

Se ha sugerido que la DPNT puede ser producto de varios factores como la negación de la enfermedad por el paciente y sus familiares, aislamiento social, percepción negativa de los servicios de salud mental y presencia de síntomas negativos (pérdida de la motivación, dirección o voluntad para

contactar con personas que le asistan); sin embargo, estos factores son especulativos sin suficientes datos acerca de correlatos clínicos y no clínicos con la DPNT.<sup>52</sup>

En el presente estudio los pacientes presentaron severidad importante de los síntomas psicóticos al ser evaluados con la PANSS, aproximadamente la mitad de los pacientes fue hospitalizada. Los pacientes con psicosis no afectivas mostraron predominio de síntomas negativos, específicos de este tipo de pacientes, y tendencia a mayor severidad de los síntomas psicótico, asociados probablemente a una mayor duración de la psicosis no tratada, específicamente en los pacientes con esquizofrenia. El hallazgo de la presencia de síntomas depresivos en las psicosis no afectivas puede relacionarse con el modelo propuesto por Crow.<sup>53</sup> En éste, la esquizofrenia y los trastornos afectivos están genéticamente determinados en un continuo de severidad, con la expresión fenotípica dependiente de variaciones en la forma del gen y con antecedentes familiares de esquizofrenia y depresión.<sup>54</sup>



**Figura 2.** Pacientes no recuperados al 12° mes de acuerdo a la DPNT evaluados con la escala pronóstica.

El 42% de los pacientes suspendieron el tratamiento sin indicación médica, hallazgo que concuerda con otros estudios de seguimiento.<sup>55</sup> Aun cuando la frecuencia de recuperación fue mayor en las psicosis afectivas en comparación con las psicosis no afectivas, la mitad de los pacientes con psicosis afectivas presentó recaída en el año de seguimiento en nuestro estudio.

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

que disminuyeron los síntomas psicóticos al final del estudio los pacientes no presentaron una recuperación social y laboral, lo que concuerda con lo descrito por otros autores.<sup>56,57</sup> En nuestra muestra y específicamente en los pacientes con una DPNT larga fue alta la frecuencia de síntomas depresivos al final del estudio. Los síntomas depresivos se han asociado con un desenlace desfavorable<sup>58</sup> y son un problema común durante la fase aguda y durante el primer año del padecimiento.<sup>59</sup>

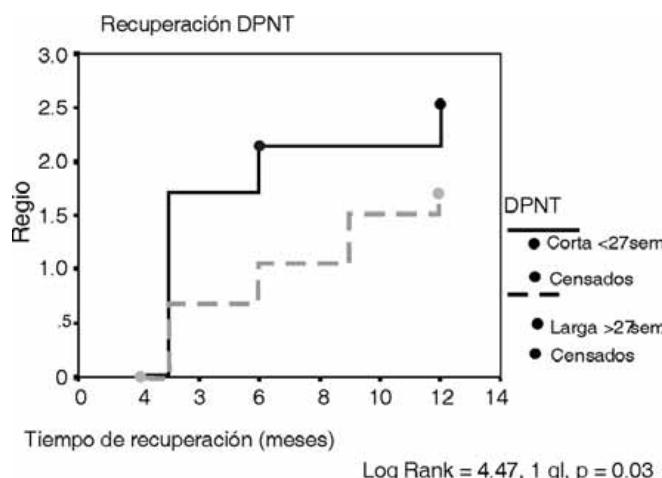


Figura 3. Riesgo acumulado de recuperación entre grupos de DPNT

La recuperación en este estudio se evaluó de una forma dimensional estableciendo la recuperación sindromática y funcional. Entre los grupos diagnósticos la recuperación fue similar y los pacientes con una DPNT corta presentaron menos síntomas, y un mejor funcionamiento al doceavo mes del estudio. En la muestra total el índice de recaída fue de 47%, presentándose el mayor número de recaídas en el doceavo mes. El índice de recuperación fue de 83% y el tiempo para alcanzar la recuperación fue de 22 semanas. El índice de recaída fue similar entre los grupos diagnósticos y de DPNT. El índice de recuperación fue mejor en las psicosis afectivas y en la DPNT corta, hallazgos que son similares a los informados en estudios de primer episodio psicótico y que sustentan su relación con un pronóstico favorable.<sup>57,60-65</sup>

El predictor más importante de la recaída fue la suspensión del tratamiento. El género femenino fue la variable que se asoció con la recuperación. En estudios similares se ha establecido que la principal variable de la recaída es la suspensión del tratamiento.<sup>65</sup> Se ha establecido que los índices de recaída durante el primer año se pueden reducir de 75% al 15% con un tratamiento profiláctico con antipsicóticos,<sup>66</sup> mejorando la calidad de vida de los pacientes y disminuyendo el alto costo de este tipo de padecimientos,<sup>67</sup> Por lo que es muy importante mantener el tratamiento con una dosis adecuada de antipsicóticos e incluir en el programa de tratamiento la intervención familiar y la psicoeducación para favorecer el cumplimiento con el tratamiento.<sup>68</sup>

La DPNT registrada en nuestro estudio establece que los patrones en la búsqueda de ayuda y fuentes de referencia no han cambiado en nuestro país de acuerdo a lo informado

anteriormente.<sup>41,69,70</sup> lo que sugiere que no existe un avance en el reordenamiento de nuestros servicios de salud y existe una pobre educación para detectar y tratar oportunamente este tipo de trastornos.

Las principales limitaciones del presente estudio son que se realizó en un centro especializado con corto tiempo de seguimiento y muestra pequeña de pacientes en la fase de seguimiento lo que hace difícil la generalización de los resultados. Además no se controló el tratamiento farmacológico; sin embargo, todos los pacientes recibieron de acuerdo al programa de tratamiento de la institución antipsicótico en dosis adecuadas. Estas consideraciones tendrán que ser tomadas en cuenta para el diseño de estudios similares.

En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que la DPNT es un importante factor asociado al pronóstico. La importancia de detectar y tratar oportunamente a los pacientes con primer episodio psicótico radica en prevenir el desarrollo de alteraciones neurobiológicas que compliquen el pronóstico. Los estudios de primer episodio psicótico permiten realizar este tratamiento oportunamente, y se sugiere contar con un programa completo de evaluación, tratamiento y rehabilitación. Por otro lado, el modelo de los estudios de detección temprana permite reducir el tiempo que tarda en tratarse la psicosis, e identificar oportunamente a los pacientes que han tenido el primer episodio psicótico. El desarrollo de intervenciones preventivas puede ser factible gracias al conocimiento de los marcadores de vulnerabilidad de psicosis. Los estudios de detección temprana que se desarrollan en la actualidad se componen de un programa de psicoeducación dirigido a la población general, maestros y médicos generales, que son los primeros que tienen contacto con el paciente esquizofrénico, incrementando el número de referencias permitiendo el diagnóstico y tratamiento oportuno. Finalmente es importante destacar que es deseable la implementación de un programa de detección temprana de psicosis y psicoeducación para disminuir el periodo de la psicosis no tratada dirigido a favorecer la recuperación.

## Agradecimientos

Este estudio fue financiado por el CONACYT (proyectos 0828P-H y 34020-M).

## Referencias

1. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250(6):274-285.
2. Rosenthal D. Role of heredity and upbringing in the development of schizophrenia. *Vestn Akad Med Nauk SSSR* 1971; 26(5):42-46.
3. Zubin J, Spring B. Vulnerability-a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977;86(2):103-126.
4. Gottesman II, Erlenmeyer-Kimling L. Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 51(1):93-102.
5. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(2):189-192.
6. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(1):25-31.
7. Kinney DK, Yurgelun-Todd DA, Waternaux CM, Matthysse S. Obstetrical complications and trail making deficits discriminate schizophrenics from unaffected siblings and controls. *Schizophr Res* 1994;12(1):63-73.

8. Andreasen NC. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 1995; 346(8973):477-481.
9. Griesinger W. *Pathologie und Therapie psychischer Krankheiten*. 2nd ed. Adolph Krabbe, Stuttgart, 1861
10. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. 4th ed. Barth, Leipzig, 1893
11. Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*: In Aschaffenburg G. (ed.) *Handbuch der Psychiatrie*. Deuticke, Leipzig, 1911. p. 1-420.
12. Sullivan SH. The onset of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1927; 6:105-134.
13. Cameron DE. Early diagnosis of schizophrenia by the general practitioner. *N. Engl. J. Med* 1938;218:221-224.
14. Cameron DE. Early schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1938; 95:567-578.
15. Conrad K. *Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns*. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1958.
16. Lieberman JA, Alvir JM, Woerner MG, Degreef G, Bilder RM, Ashtari M, et al. Prospective study of psychobiology in first-episode schizophrenia at Hillsides Hospital. *Schizophr Bull* 1992;18(3):351-371.
17. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156(4):544-549.
18. McGorry PD. "A stitch in time" ... the scope for preventive strategies in early psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248(1):22-31.
19. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(3):241-247.
20. Johnstone E, Crow T, Johnson A, MacMillan J. The NorthWick Park Study of First Episodes of Schizophrenia I. Presentation of the illness and Problems Relating to Admission. *Br J Psychiatry* 1986;148:115-120.
21. Loebel A, Lieberman J, Alvir J, Mayerhoff D, Geisler S, Szymanski S. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:1183-1188.
22. Beiser M, Erickson D, Fleming JA, Iacono WG. Establishing the onset of psychotic illness. *Am J Psychiatry* 1993; 150(9):1349-1354.
23. Helgason L. Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81(3):231-235.
24. Marneros A, Pillmann F, Haring A, Balzuweit S, Bloink R. Is the psychopathology of acute and transient psychotic disorder different from schizophrenic and schizoaffective disorders? *Eur Psychiatry* 2005; 20(4):315-320.
25. Pillmann F, Marneros A. Brief and acute psychoses: the development of concepts. *Hist Psychiatry* 2003;14(54 Pt 2):161-177.
26. Pillmann F, Haring A, Balzuweit S, Bloink R, Marneros A. Bouffée delirante and ICD-10 acute and transient psychoses: a comparative study. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37(3):327-333.
27. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149(9):1183-1188.
28. Edwards J, Maude D, McGorry PD, Harrigan SM, Cocks JT. Prolonged recovery in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 172(33):107-116.
29. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991; 17(2):325-351.
30. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Sequential cross-sectional and 10-year prospective study of severe negative symptoms in relation to duration of initially untreated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 1995; 25(4):849-857.
31. Scully PJ, Coakley G, Kinsella A, Waddington JL. Psychopathology, executive (frontal) and general cognitive impairment in relation to duration of initially untreated versus subsequently treated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 1997; 27(6):1303-1310.
32. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotics drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 1999; 25(2):201-222.
33. Waddington JL, Youssef HA, Dolphin C, Kinsella A. Cognitive dysfunction, negative symptoms, and tardive dyskinesia in schizophrenia. Their association in relation to topography of involuntary movements and criterion of their abnormality. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44(10):907-912.
34. Meltzer HY. What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4(1):53-57.
35. Lincoln C, Harrigan S, McGorry PD. Understanding the topography of the early psychosis pathways. An opportunity to reduce delays in treatment. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;172(33):21-25.
36. Jones PB, Bebbington P, Foerster A, Lewis SW, Murray RM, Russell A, et al. Premorbid social underachievement in schizophrenia. Results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br J Psychiatry* 1993; 162:65-71.
37. Yung A, McGorry P. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996; 22:352-370.
38. Keshavan M, Schooler N. First-Episode Studies in Schizophrenia : Criteria and Characterization. *Schizophr Bull* 1992;18:491-513.
39. Wing J, Babor T, Brugh A, Bruke J, Cooper J, Gieel R, et al. SCAN Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:589-593.
40. Vázquez-Barquero J, Gaite L, Artal J, Diez Manrique J, Herrera Castanedo S, Williams Y. Report on the Spanish Translation of the SCAN, Schedules and Glossary. Santander, 1992.
41. Apíquian R, Páez F, Loyzaga C, Cruz E, Gutierrez D, Suárez J, et al. Estudio Mexicano del Primer Episodio Psicótico: Resultados preliminares, características sociodemográficas y clínicas. *Salud Mental Supl* 1997;20(3):1-7.
42. Apíquian R, Fresán A, Nicolini H. Evaluation of the Psychopathology. Rating Scales in Spanish. Mexico, JGH, 2000.
43. Kay SR, Fiszbein A, Vital-Herme M, Fuentes LS. The Positive and Negative Syndrome Scale-Spanish adaptation. *Journal of Nervous & Mental Disease* 1990;178(8):510-517.
44. Ortega-Soto HA GS, Imaz M, Pacheco J, Brunner E, Apíquian R, de la Torre MP. Validez y Reproducibilidad de una escala para evaluar depresión en la esquizofrenia. *Salud Mental* 1994;17(3):7-14.
45. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-296.
46. Apíquian R, Tapia R, Páez F, Fresán A, Vallejo G, Nicolini H. Validez y Confiableidad de la Escala de Evaluación de Manía. *Salud Mental* 1997; 20:23-29.
47. Tohen M, Stoll A, Strakowski S, Gianni L, Mayer F, Goodwin D, et al. The McLean First-Episode Psychosis Project: Six Month Recovery and Recurrence Outcome. *Schizophr Bull* 1992;18:273-281.
48. Frank L, Prien R, Jarret R, Keller M, Kupfer D, Lavori P, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder, remission, recovery, relapse and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:851-855.
49. Strauss J, Carpenter W. The prediction of outcome in schizophrenia III. Five year outcome and its predictors. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:159-163.
50. Larsen T, McGlashan T, Moe L. First-Episode Schizophrenia: Early Course Parameters. *Schizophr Bull* 1996;22:241-256.
51. McGlashan T. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: Marker or determinant of course. *Biol Psychiatry* 1999;46:899-907.
52. Larsen T, Moe L, Vibe-Hansen L, Johannessen J. Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2000;45:1-9.
53. Crow T. Nature of the genetic contribution to psychotic illness: A continuum viewpoint. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:401-408.
54. Subotnik K, Nuechterlein K, Asarnow R. Depressive symptoms in the early course of schizophrenia: relationship to familial psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1997;154:1551-1556.
55. Geddes J, Kendell R. Schizophrenic subjects with no history of admission to hospital. *Psychol Med* 1995;25:859-868.
56. Ho B, Nopoulos P, Flaum M, Arndt S, Andreasen N. Two-year outcome in First-Episode Schizophrenia: Predictive Value of Symptoms for Quality of Life. *Am J Psychiatry* 1998;155:1196-1201.
57. Bromet E, Fennig S. Epidemiology and natural history of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46:871-881.
58. Geddes J, Mercer G, Frith C, MacMillan F, Owens D, Johstone E. Prediction of Outcome following a first episode of schizophrenia. A Follow-up study of Northwick Park First Episode Study Subjects. *Br J Psychiatry* 1994;165:664-668.
59. Addington D, Addington J, Patten S. Depression in people with first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998;172:90-92.
60. Rabiner C, Wegner J, Kane J. Outcome Study of First-Episode Psychosis, I: Relapse Rates after 1 year. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1155-1158.
61. Lieberman J, Jody D, Geisler S. Time course and biological correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:369-376.
62. Lieberman J, Koreen A, Chakos M. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996;57:5-9.
63. Gupta S, Andreasen N, Arndt S, Flaum M, Hubbard W, Ziebell S. The Iowa Longitudinal Study of Recent Onset Psychosis: One -year follow-up of first episode patients. *Schizophr Res* 1997;23:1-13.
64. Edwards J, Maude D, McGorry P, Harrigan S, Cocks J. Prolonged recovery in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 1998;172:107-116.
65. Robinson D, Woerner MG, Alvir J, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:544-549.
66. Kissling W. Directrices para la prevención de recidivas de la esquizofrenia con neurolepticos. Springer-Verlag Iberica. Barcelona, 1994.
67. Weiden P, Olsson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21:4119-4129.
68. McGorry. Psychoeducation in first-episode psychosis: a therapeutic process. *Psychiatry* 1995; 58:313-328.
69. Medina-Mora M, Rascon M, Tapia R, Mariño M, Juárez F, Villatoro J, et al. Trastornos emocionales en población urbana mexicana: resultados de un estudio nacional. *Anales del IMP* 1992; 2:48-55.
70. Salgado de Snyder V, Díaz-Pérez M, Maldonado M. Los nervios de las mujeres mexicanas de origen rural como motivo para buscar ayuda. *Salud Mental* 1995;18:50-55.