

Epidemiología de la esquizofrenia: dificultades de los estudios

F. Rodríguez Pulido*, C. Hernández Sotomayor**, A. Rodríguez García***,
L. Tost Pardel****

Psiquis, 2004; 25 (5): 203-218

Resumen

Los autores insisten en las dificultades de definir el constructo esquizofrenia y de su medición epidemiológica, discutiendo cómo han ido variando los criterios diagnósticos en las distintas clasificaciones de los trastornos mentales, mostrándose en la actualidad muy limitada la visión categorial frente a la dimensional en la investigación. La epidemiología de la esquizofrenia representa un reto único para el epidemiólogo debido a su naturaleza multifacética, a la dificultad en la definición de sus síntomas y a la amplitud de su espectro. La comparación entre los sucesivos estudios es relativamente difícil por la disparidad de criterios diagnósticos, es decir de definición de caso aplicada. Finalmente se recogen las recomendaciones metodológicas más significativas a tener en cuenta en los estudios epidemiológicos de la esquizofrenia y se recogen los resultados de los estudios de incidencia de primeros episodios.

Palabras clave: Esquizofrenia. Epidemiología. Metodología

Abstract

Epidemiology of Schizophrenia: some difficulties

The authors review the difficulties of defining the construct of Schizophrenia and of its epidemiological measurement. They discuss the progressive variations introduced in diagnostic criteria by the different classifications of mental disorders. Currently, the cathegorial approach seems to yeld less results to epidemiological research than the dimensional one. Schizophrenia is a unique challenge for the epidemiologist because its multivariate nature, the difficulty on defining its symptoms and the amplitude of its spectrum. It is difficult to compare the diferent studies, because the disparity of diagnostic criteria, that is, the case definition applied. They review the incidence studies of first episodes and conclude with methodological recommendations for epidemiological research in schizophrenia.

Key words: Schizophrenia. Epidemiology. Methodology.

* Profesor titular de Psiquiatría de la Universidad de La Laguna e investigador asociado de la Unidad de Investigación Clínico Experimental de Nuestra Señora de la Candelaria. SCS.

** Psiquiatra de la Unidad de Salud Mental de Adeje del Servicio Canario de Salud.

*** Enfermera, colaboradora de la Unidad de Psiquiatría Social y comunitaria de la ULL.

**** Psiquiatra y Coordinadora de la Unidad de Salud Mental de Ofra del Servicio Canario de Salud.

Introducción

Las razones por considerar la esquizofrenia como una de las áreas de mayor interés para la investigación en salud mental son múltiples (1). En primer lugar porque esta entidad representa el paradigma de la locura. En segundo lugar por la alta frecuencia del trastorno y sus conspicuas manifestaciones sociales que exigen una atención inevitable por parte de los dispositivos de salud. En tercer lugar, por los problemas etiopatogénicos que plantea al contrastarse en su desarrollo la compleja interacción de factores genéticos y ambientales, hasta el punto de que se la sigue clasificando como enfermedad de origen desconocido (2). Cuarto, de particular interés para los organismos de planificación y las autoridades sanitarias, por el alto coste social, laboral, económico y familiar que representa una patología grave de inicio precoz y curso crónico (3). Su elevado coste económico para la sociedad no se debe sólo a lo que representa en tratamientos y asistencia pública, sino también a la pérdida de capacidad laboral y el aumento de la carga familiar (4). En quinto lugar, para desarrollar una auténtica psiquiatría preventiva es preciso conocer los factores pronósticos y de riesgo de la patología psiquiátrica más crónica y severa. Es precisamente la investigación epidemiológica la única que permite conocer los atributos que incrementan el riesgo de padecer la enfermedad (factores de riesgo), así como aquellos que, una vez instaurado el trastorno condicionan el curso, la respuesta al tratamiento, la frecuencia de recidiva y la cuantía del deterioro o discapacidad del sujeto (factores pronósticos). Todos estos problemas se mezclan con la estigmatización y la discriminación asociadas a la enfermedad, que a menudo, obstaculizan la prestación de un tratamiento eficaz y la integración en la vida social y laboral (5). Los estudios hoy, avalan la opinión de que para contrarrestar este último factor se requiere de un esfuerzo continuado mas que campañas de educación pública a gran escala en un momento determinado (6).

Definición de caso y criterios diagnósticos

Para ser eficaz, el diagnóstico psiquiátrico debe condensar la sintomatología en una descripción adecuada de los cuadros clínicos, y será de aplicación tanto para el tratamiento como para la investigación. Hasta hace relativamente poco la investigación de la esquizofrenia padecía una falta de acuerdo en cuanto a la definición del trastorno (7, 8). Así durante los últimos veinte años se ha dedicado con-

siderable esfuerzo a determinar con precisión : a) que criterio nosológico es el más válido para la clasificación de la esquizofrenia, discutiéndose entre otros, si debe ser un criterio transversal o longitudinal, y b) qué combinaciones de signos y síntomas pueden ser utilizadas para delimitar la enfermedad como una entidad específica, de forma que de los patrones de diagnóstico "aproximadamente similares" se pase a definiciones y métodos de examen que gocen tanto de especificidad elevada como de aceptación internacional.

En 1899 Kraepelin (9) formuló su concepto de enfermedad a la que denominó demencia precoz. empleó la expresión "trastorno básico", no en sentido estricto, sino en el sentido de "síntomas frecuentes característicos" (Tabla I). Para Kraepelin la definición de esquizofrenia era concisa y restringida, con edad de inicio en la primera década o principios de la segunda, progresiva de forma interrumpida y que conduce a un deterioro cognitivo emocional severo. Concedía especial importancia a la perspectiva longitudinal del trastorno, conceptualizando la demencia precoz de forma multiaxial en tres ejes: sintomatológico, longitudinal/evolutivo y etiológico

TABLA I

Criterios diagnósticos de Esquizofrenia de Emil Kraepelin

1. Criterios sintomatológicos

Trastornos de la atención y de la comprensión
 Alucinaciones, especialmente auditivas
 Pensamiento audible
 Vivencias de influencia del pensamiento
 Trastornos en el curso del pensamiento, fundamentalmente asociaciones laxas
 Alteraciones en la función cognitiva y de la capacidad de juicio
 Aplanamiento afectivo
 Presencia de conductas mórbidas:
 Disminución del tono vital
 Obediencia automática
 Ecolalia, ecopraxia
 Conductas impulsivas
 Agitación catatónica
 Estereotipias
 Negativismo
 Autismo
 Alteraciones del lenguaje

2. Criterios según el curso de la enfermedad

Evolución hacia la invalidez psíquica

TABLA II

Criterios diagnósticos de Eugen Bleuler

Criterios sintomatológicos:	
Alteraciones básicas o fundamentales	
	Trastornos formales del pensamiento
	Alteraciones del afecto
	Alteraciones en la experiencia subjetiva del Yo
	Ambivalencia
	Autismo
Síntomas accesorios	
	Trastornos perceptivos (alucinaciones)
	Delirios
	Ciertas alteraciones mnémicas
	Modificación de la personalidad
	Agitación, agresividad, angustia
	Cambios en el lenguaje y la escritura
	Alteraciones motoras, manierismos, etc.

(endógeno). De esta forma hace una clara distinción entre la esquizofrenia y el trastorno maniaco depresivo de sintomatología y sobre todo evolución muy diferentes y agrupan bajo un mismo término entidades hasta ese momento consideradas como diferentes como la hebefrenia, la catatonía, la demencia paranoide y la demencia simple.

En 1911 Eugen Bleuler (10), reconociendo la importancia del concepto de demencia precoz de Kraepelin, consideró que el rasgo más característico de este trastorno era la disgregación de las funciones psíquicas y por lo tanto consideraba más apropiado denominarla esquizofrenia. Bleuler denominó esquizofrenia a un grupo de psicosis cuyo curso puede variar y que en alguna etapa puede detenerse e, incluso, regresar, pero que no permite una completa restitutio ad integrum. La distinción de síntomas principales y accesorios (Tabla II) está basada en que los principales son síntomas propios y característicos de la enfermedad mientras que los accesorios son síntomas de defensa o reacción psíquica frente a los fundamentales y pueden aparecer en otro tipo de enfermedades.

La gran simplificación de Kraepelin aportó unidad a la diversidad al denominar con el mismo nombre genérico varios grupos sintomáticos, sobre la base de un curso y un desenlace comunes. Bleuler refuerza las bases de esta unidad cuando enuncia los síntomas fundamentales presentes, cualquiera que sea la forma o el contenido del resto del cuadro clínico. No obstante los síntomas fundamentales son tan poco susceptibles de definición que, aunque se hubiera creado una unidad nosológica, sus

límites podrían variar considerablemente, según la persona que hiciera el diagnóstico. Gran parte de las discusiones posteriores giran en torno a la cuestión central de qué manifestaciones han de considerarse dentro de los límites de la enfermedad (11, 12). En cuanto a la identificación de los primeros síntomas el problema resulta aún más difícil, ya que nos encontramos ante un espectro de características vagas y generales, que corresponden no sólo al período prodrómico, sino que también pueden estar presentes en otras situaciones neuróticas y pseudo-neuróticas (13, 14).

En 1959 Kurt Schneider en su libro sobre psicopatología clínica (15), intenta superar la diversidad de conceptos definiendo la esquizofrenia en términos puramente sintomatológicos. Hizo especial hincapié en que había escogido los síntomas exclusivamente según su peso diagnóstico, sobre todo el tipológico diferencial. A diferencia del enfoque anterior, se trata sólo de identificar síntomas que de forma empírica han resultado ser de mayor utilidad diagnóstica. Reconoce que la esquizofrenia es un trastorno de las asociaciones y, sin discrepar abiertamente de Bleuler, considera que es difícil establecer el diagnóstico según sus criterios. En consecuencia Schneider propone distinguir, entre todas las vivencias presentes en la esquizofrenia, un grupo de síntomas que denomina de primer rango (Tabla III) cuya presencia, en ausencia de trastornos de la conciencia o de patología cerebral orgánica, puede considerarse patognomónica de esquizofrenia. Los síntomas de primer rango de Schneider que corresponden a los más obvios, presentes y fáciles de identificar, se han utilizado para definir la esquizofrenia con criterios operativos y son en la actualidad los más aceptados.

Cierta influencia ha ejercido también la diferenciación que estableció Langfeldt (16, 17) basándose

TABLA III

Síntomas de Primer rango de Kart Schneider

Pensamientos audibles (eco del pensamiento)
Voces que dialogan entre sí
Voces que comentan sobre el paciente
Robo de pensamiento
Difusión o radiación del pensamiento
Inserción del pensamiento
Vivencias de pasividad e influencia corporal
Vivencias de imposición de afectos o emociones
Imposición de acciones y movimientos
Imposición de impulsos, deseos y actos voluntarios
Percepción delirante

en sus estudios de seguimiento de casos individuales, que le permitieron describir formas de pronóstico (18) bueno (psicosis esquizofreniforme) y malo (esquizofrenia genuina). El consenso clínico actual en las concepciones categoriales de la esquizofrenia tiende a considerar ambos tipos como formas de esquizofrenia. Los conceptos de esquizofrenia tipo I y II de Crow (19) y de esquizofrenia de síntomas positivos y negativos de Andreasen (20) aunque no idénticos a los de Langfeldt, apoyan la existencia de diversas formas evolutivas clínicamente diferenciables, en sus formas de presentación positiva, negativa y mixtas. La cada vez mayor importancia dada a los síntomas negativos en la evolución, el pronóstico, la respuesta al tratamiento y hasta en la posible etiopatogenia subyacente de la esquizofrenia, hizo necesario un instrumento estándar que estableciese criterios comunes en la identificación de los síntomas. Mediante la Escala de Valoración de Síntomas Negativos (SANS), Andreasen (21) estableció los cinco complejos sintomáticos que la autora consideró propios de la forma negativa de la esquizofrenia: el aplanamiento afectivo, la alogia, la abulia, la anhedonia y el deterioro atencional.

Siguiendo la tendencia hacia la formulación operativa de criterios diagnósticos fácilmente validables, Feighner et al. (22) elaboraron en los años 70 los criterios de Saint Louis en los que por primera vez se establecen criterios operativos estrictos, entre los que se incluyen no sólo síntomas, sino también variables temporales. Los Criterios Diagnósticos para la Investigación o Research Diagnostic Criteria (RDC) de Spitzer et al (23, 24) revelan una clara influencia del grupo de Saint Louis, aunque introducen algunas variables importantes. Los criterios de Feighner han demostrado ser más restrictivos poseer un mayor poder de predicción en cuanto al pronóstico y ser más sensibles para los casos con curso crónico, no resultando útiles para la investigación de esquizofrenias agudas. Los RDC ofrecen la posibilidad de realizar un diagnóstico probable y un diagnóstico definitivo, para el que se requiere una duración de los síntomas de por lo menos 2 semanas, frente a los seis meses exigidos en los criterios de Feighner.

Los RDC han sido utilizados por clínicos e investigadores de numerosos países, cuya experiencia ha influido de forma decisiva en las revisiones europeas de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (ICD-10) (25), así como en las americanas, en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría en sus diferentes ediciones (26) y revisiones (27, 28).

En 1980 apareció el DSM-III (26), cuyos criterios diagnósticos para la esquizofrenia representan la convergencia y el compromiso entre los de Kraepelin, Bleuler y Schneider. Las ediciones posteriores hasta el actual DSM-IV TR (28) han ahondado en esta concepción unificadora. Así el criterio de que los síntomas de la enfermedad han de estar presentes al menos seis meses representa una concesión a la postura kraepeliniana en cuanto al curso, los criterios sintomáticos dominantes se basan en los síntomas de primer rango de Schneider y la mayor importancia definitoria de los síntomas negativos en el diagnóstico recogen los síntomas fundamentales de Bleuler.

Los criterios de la ICD-10 (25) incluyen las distorsiones de la percepción, del pensamiento y de las emociones, estas últimas bajo el aspecto de embotamiento o incongruencia. La ICD-10 elimina el criterio evolutivo, reconociendo que algunos casos evolucionan hacia una recuperación completa o casi completa, y que el curso no es inevitablemente crónico o deteriorante. Aunque en sentido estricto la ICD-10 no ha identificado síntomas patognomónicos, atribuye a ciertas manifestaciones psicopatológicas una significación especial para el diagnóstico. En cuanto al criterio temporal, el requisito habitual para el diagnóstico de esquizofrenia en la ICD-10 es que los síntomas hayan estado claramente presentes la mayor parte del tiempo durante un período de 1 mes o más. Los criterios de la ICD-10 presentan un concepto más amplio de esquizofrenia que el DSM-IV y están basados en los síntomas, en el grado psicótico de severidad y en un criterio de duración temporal menor al DSM IV. En el DSM IV se aumenta la duración requerida de los síntomas en la fase activa desde 1 semana según el DSM-III-R hasta 1 mes, a fin de reducir los diagnósticos falsos positivos –muy importante en la determinación de las tasas de enfermedad– e incrementar la compatibilidad con los criterios diagnósticos de investigación de la ICD-10. Se ha incluido nuevos síntomas negativos (alogia y abulia) y simplificado la definición de las fases prodrómicas y residuales a fin de eliminar la lista de síntomas específicos. Se han adaptado de la ICD-10 nuevas especificaciones de curso.

El diagnóstico mediante la clasificación en categorías predomina en el enfoque médico adoptado ante la psicosis, a pesar del pesimismo existente respecto a su fundamento teórico (29), su utilidad (30, 31) y su perfectibilidad (32). El diagnóstico por categorías puede no ser la base más adecuada para el progreso, en especial en lo que respecta a las diversas funciones del diagnóstico, pues es probable que presente claras limitaciones para aclarar

dimensiones como la discapacidad o la necesidad (33). Estos autores, en un estudio comunitario de 980 individuos con enfermedad psicótica en Australia, mediante la entrevista SCAN y los criterios operativos diagnósticos para la psicosis, concluyeron después de un análisis factorial, que las medidas dimensionales de la psicopatología explican en mayor grado que el diagnóstico de categorías la varianza existente en la conducta, la discapacidad y la evolución clínica de la psicosis funcional. Las dimensiones aportaban una información adicional significativa que no proporcionaba el diagnóstico y constituían un instrumento más útil para el tratamiento clínico. Los hábitos del diagnóstico por categorías comportan un riesgo de hacer que la detección de los síntomas sea más tosca y de empobrecer la psicopatología descriptiva. Cada vez va siendo una realidad el uso de las descripciones dimensionales, necesarias, en nuestra opinión, para el avance de las ciencias, al igual que el uso de la investigación cualitativa (34). En este sentido Bell (35), comparando 11 sistemas diagnósticos diferentes, determinó que la duración de la enfermedad y la ausencia de síntomas afectivos discriminaba mejor la presencia de esquizofrenia que el resto de los característicos síntomas psicóticos. Por otra parte Beiser (36) defendía la necesidad de mantener el controvertido diagnóstico de trastorno esquizofreniforme al hallar características propias de dicho trastorno, diferenciándolo de la esquizofrenia no sólo por la duración de sus síntomas como establece el DSM III-R, sino por presentar, a diferencia de la esquizofrenia, una mayor puntuación en el eje V del DSM III-R, ausencia de afectividad aplanada y una buena sintonía con el terapeuta.

La estabilidad temporal de los sistemas diagnósticos ICD-10 y DSM III-R fue comparada por Amin (37) en un grupo cohorte de 192 personas con un primer episodio psicótico al que tras un seguimiento longitudinal de tres años fueron evaluados nuevamente. La estabilidad fue medida mediante los Valores Predictivos Positivos (PPV), resultando que tanto el ICD-10 como el DSM III-R obtuvieron un PPV superior al 80% a los tres años, un tercio de los casos no fueron diagnosticados con la ICD-10 F20 al inicio del episodio; y las psicosis maníacas obtuvieron el PPV más alto (91%). También hallaron la especificidad, sensibilidad y concordancia de ambos sistemas diagnósticos para el primer episodio psicótico, concluyendo que los dos tenían una alta especificidad (ICD-10: 89%; DSM III-R: 93%), una baja sensibilidad (ICD-10: 64%; DSM III-R: 51%) y una moderada concordancia (ICD 10: 0.54; DSM III-R: 0.46).

Criterios para el diseño epidemiológico

La epidemiología psiquiátrica es para Jablensky (38) una disciplina clave en salud mental que ha sido capaz de adoptar y desarrollar un rico armamento de métodos y procedimientos de investigación para el estudio de los trastornos mentales en la población. Considera que su futuro como ciencia básica de la salud pública viene determinado por su capacidad de incorporar los conceptos y avances metodológicos de la biología molecular y las neurociencias.

La epidemiología de la esquizofrenia representa un reto único para el epidemiólogo debido a su naturaleza multifacética, a la dificultad en la definición de sus síntomas y a la amplitud de su espectro. La comparación entre los sucesivos estudios es relativamente difícil por la disparidad de criterios diagnósticos, es decir de definición de caso aplicada.

Zubin (39), uno de los pioneros en la epidemiología de la esquizofrenia, ha delineado una serie de requisitos epidemiológicos a tener presente en cualquier estrategia de investigación, que pueden resumirse en cinco puntos, que son: la necesidad de un sistema de clasificación fiable y válido, la importancia de obtener muestras representativas, el papel del grupo control, la especificación de una serie exhaustiva de factores de riesgo y variables mediadoras, y por último, priorizar los estudios longitudinales para entender la historia natural de la enfermedad.

Recientemente Jablensky (38) y, en la misma línea, Bromet et al (40) estableció una serie de principios básicos de investigación epidemiológica de la esquizofrenia, que constituyen la base de nuestras propias recomendaciones metodológicas. Éstas son las siguientes:

1. Definir explícitamente unos criterios operacionales de inclusión y exclusión de caso, que pueden ser utilizados en estudios comparativos.

El panorama actual empieza a ser prometedor en este aspecto. Muchos investigadores informan de sus resultados en base a varios esquemas diagnósticos diferentes. Algunos de los sistemas de definición de casos actuales se centran más en los síntomas negativos, o esquizofrenia nuclear, mientras que otros destacan los positivos... Por otra parte, se dedica un esfuerzo considerable al estudio de la validez y fiabilidad de las entrevistas diagnósticas estructuradas o semiestructuradas (39).

El desarrollo de entrevistas diagnósticas ha sido simultáneo a la discusión de los criterios operativos

diagnósticos, siendo manifiesta su influencia en las mismas, como no podía ser de otro modo. Entrevistas diagnósticas en uso son varias, entre ellas, la Entrevista Diagnóstica de Renard, Inventario para la Esquizofrenia y los Trastornos Afectivos (Schedule for Schizophrenia and Affective Disorders -SADS, Endicott et al) (41), el Protocolo de Entrevista Diagnóstica (Diagnostic Interview Schedule (DIS, Robins, et al.) (42) el Cuestionario para la evaluación clínica en neuropsiquiatría (Schedules for clinical assessment in neuropsychiatry, SCAN, Wing et al.) (43). El DIS se empleó en las áreas de estudio epidemiológico (ECA) del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (NIMH). Los intentos de coordinar las revisiones del Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación de Psiquiatría Americana y la Clasificación Internacional de la Esquizofrenia de la OMS también representan un punto positivo en la tendencia a la unificación de criterios diagnósticos. La Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI), que contiene características del DIS y del PSE representa un avance en este sentido. Sin lugar a dudas, a pesar de este largo recorrido, la aparición de criterios diagnósticos y la incorporación de cuestionarios estandarizados (44), como los descritos, han mejorado sustancialmente la fiabilidad de la información recogida.

La influencia de factores sociales en la esquizofrenia se ha explorado desde una perspectiva tanto macrosocial como microsocia (45). Los estudios macrosociales se han centrado en elementos estructurales de la organización social, como estratificación y estructura de clases sociales, movilidad social, ecología y grado de complejidad social, etc. En procesos dinámicos sociales, como la influencia de crisis económicas, desempleo y otras adversidades, y en aspectos de índole más propiamente cultural, con creencias y expectativas, actitudes y normas sociales. En el plano microsocia, la investigación se ha centrado sobre todo en los procesos familiares nucleares, y más recientemente, en las redes sociales de apoyo extrafamiliares.

Diversos estudios han considerado la influencia de factores sociales sobre variables epidemiológicas de la esquizofrenia, como su prevalencia (es decir, el número de casos activos en una población dada, por cada 1000 personas bajo riesgo), la incidencia (o sea, el número anual de casos nuevos por cada 1000 personas bajo riesgo), el curso y las consecuencias (patrones remitentes y no remitentes, duración y frecuencia de los episodios, grado de incapacidad social) y el desarrollo seguido en poblaciones con vulnerabilidad premórbida. Una revisión de los estudios de prevalencia e incidencia

fue realizada por nosotros hace una década (1), si bien, en la actualidad además disponemos de información de los estudios realizados, no solo en el ámbito comunitario, sino también en los servicios de atención primaria (46), que destacan unas cifras relativamente altas de prevalencia (3.1% en prevalencia atendida), teniendo en cuenta, la alta frecuentación y el alto consumo de recursos que estos pacientes generan en este nivel de atención. En relación a la incidencia, que ha despertado mayor interés en estas últimas décadas, puesto que el cálculo de la verdadera incidencia en la esquizofrenia, en ausencia de un marcador patofisiológico del inicio precoz parece un objetivo inalcanzable, la mayoría de los estudios han realizado una aproximación a este índice asumiendo como definición indirecta de inicio, el primer ingreso o primer contacto con los servicios de ayuda. En su revisión de los estudios de incidencia, realizado por Eaton en 1985 encontró que en los estudios seleccionados, las tasas anuales variaron entre el 1.1 por 10.000 habitantes en Salford (Inglaterra) al 7 por 10.000 en Maryland (Estados Unidos) manteniéndose las tasas inglesas más bajas, lo cual ha sido explicado en base a las diferencias en el diagnóstico de dichos trastornos (47). En la última década, el diseño de los estudios metodológicamente más precisos, han permitido la obtención de tasas de incidencia más fiables (Tablas IV y V).

2. Especificar el criterio adoptado sobre el momento del comienzo del trastorno o de los episodios agudos siguientes con el fin de identificar factores etiológicos y el criterio para determinar el tiempo de recaída, con objeto de identificar los factores que influyen en el curso.

Esta cuestión es una de las más difíciles, ya que, el momento de comienzo puede determinarse en cualquier momento desde que un paciente empieza a mostrar los primeros prodromos hasta que quedan establecidos los síntomas negativos. Por otra parte, la utilización del reingreso como medida del tiempo de recaída es criticable, ya que no sólo está relacionada con el curso de la enfermedad, sino también con la política de hospitalización. Como decíamos, en los últimos años varios equipos de investigadores han desarrollado proyectos de investigación destinados al diseño de protocolos que permitan detectar síntomas y signos del proceso esquizofrénico antes de que éste haga su debut. Huber y Gross en 1989 en el estudio de los Síntomas Básicos de la escuela de Bonn (48), efectuaron el seguimiento de 450 pacientes durante un promedio de 22,4 años evaluando de forma sistemática una serie

TABLA IV

Estudios de los primeros episodios de esquizofrenia: Estudios comunitarios

<i>Autores País y año</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>N muestral</i>	<i>Media de edad</i>	<i>Incidencia 10000 Hab/año</i>
Schwarz et al. Alemania, 1986	PSE	70	25	1,02
Jablensky et al. 10 países, 1992	ICD-9 PSE	1379	20,7	0,9 – 2,01
Iacono et al. Canadá, 1986	DSM III, RDC ICD-9 / PSE	91	24,03	0,75
Jonhstone GB, 1986	PSE	253	24,9	-
Scottish Sch. Research Goup GB, 1987	ICD- 9 PSE	49	30,6 ds. 13,2	-
Shepherd et al. GB, 1989	ICD-9 PSE	49	35,2	1,17
Haffner et al. Alemania, 1992	ICD-9 PSE	267	28,5/32,4	

Fuente: De la Varga 1994.

de síntomas que denominaron “básicos” o “cercaños al sustrato”, por considerar que se encontraban cerca del trastorno neurobiológico fundamental que, para ellos, era una “limbopatía” (49). Estos síntomas según los autores, se manifestarían como vivencias subjetivas más que como síntomas objetivos y marcarían, globalmente, un deterioro en el procesamiento de la información.

El concepto “básico” se refiere a que son síntomas primarios reales sobre los que se construyen los síntomas psicóticos productivos. En algún punto estarían relacionados con los síntomas negativos pero exceden a éstos. El grupo de Klosterkötter y colaboradores (50) ha estudiado los síntomas básicos en el contexto de un programa de detección precoz de la esquizofrenia (FETZ) que, a su vez, se inserta en la Red Europea del Primer Episodio esquizofrénico, y encontraron que hay ciertos síntomas de la escala de Bonn que tienen un alto valor predictivo de transición a cuadro psicótico dentro de los quince meses. Los síntomas más significativos

fueron: a) síntomas cognitivos subjetivos: presión, interferencia, bloqueo y perseveración del pensamiento, desrealización, alteraciones perceptuales visuales y acústicas, disturbios en el lenguaje receptivo e ideas de referencia inestables y b) Síntomas cognitivos objetivos: alteraciones de la atención, de la memoria y de la capacidad verbal. Concluyen que los síntomas básicos se expresan más como un fallo en la eficiencia que como un cambio de la personalidad.

3. Obtención de una muestra representativa

A pesar del innegable interés de los estudios comunitarios de dos fases (51), en la investigación epidemiológica de la esquizofrenia puede ser más rentable seguir una cohorte de pacientes en un área geográfica definida, debido a la infrecuencia relativa del trastorno. Aún así, el seguimiento de una muestra comunitaria elegida de forma aleatoria puede representar un coste muy elevado, ya que tendrían que seleccionarse muchos miles de individuos ini-

TABLA V

Incidencia por 10.000 hb/año en primeros episodios de esquizofrenia

AUTORES	<i>Esquizofrenia en Población general</i>			<i>Esquizofrenia en Edad de riesgo</i>			<i>Clase PSE + Edad de riesgo</i>		
	Varón	Mujer	Total	Varón	Mujer	Total	Varón	Mujer	Total
Schwarz Alemania 1986 (**)	-	-	-	-	-	1,02	-	-	0,61
Shepherd GB, 1989 (*)	-	-	0,74	-	-	1,17	-	-	0,58
Ring GB, 1991 (*)	-	-	-	1,9	1,4	1,07	-	-	-
Jablensky 10 países 1992 (**)	-	-	-	1,8-3,7	1,2-4,8	0,9-2,1	0,8-1,7	0,5-1,4	0,7-1,4
Iacono Canadá 1992 (**)	-	-	-	1,09	0,41				

(*) primeros ingresos (15-44 años) (**) primeros contactos (15-54 años).

cialmente sanos para obtener un número final de sujetos que presenten la enfermedad lo bastante grande para realizar análisis significativos. Dentro de estas limitaciones, la estrategia que mejor se aproxima a un estudio prospectivo es el estudio de sujetos de alto riesgo, en el que se elige un grupo vulnerable o de alto riesgo en edad infantil o adolescente, como ha propuesto hace ya algún tiempo Mednick con hijos de madres esquizofrénicas. La detección de casos en los estudios de riesgo entraña ciertas dificultades por el estigma social del trastorno y su infrecuencia relativa, por lo que Eaton y colaboradores establecen varias recomendaciones metodológicas (52), entre ellas la aproximación por etapas múltiples, el empleo no sólo de encuestas fiables y eficaces sino también de información de terceras personas y la búsqueda de casos a través de los registros de casos psiquiátricos y los estudios comunitarios.

4. Realizar estudios de caso-control

Deben realizarse cubriendo las siguientes etapas: decidir y especificar el sistema o los sistemas diagnósticos o criterios generales para la selección de casos; decidir las variables críticas para incluir o

excluir casos; seleccionar una muestra representativa de la población que se desea estudiar; elegir un grupo control relevante, similar en los factores que el investigador desee controlar y no coincidente en las variables que el investigador quiera estudiar; decidir un esquema de recogida de datos idéntico para los casos y para los controles; mantener ciegos a los investigadores respecto al estado de caso o de control del paciente, en la medida que sea posible, y medir cuidadosamente no sólo las variables independientes de interés, sino también toda variable que pueda confundir o modificar los resultados. Respecto a la elección de los grupos de control a menudo se prefieren pacientes psiquiátricos o incluso médicos en lugar de sujetos "normales", con objeto de controlar factores relacionados con la conducta de enfermedad o con la asistencia sanitaria y además, porque el objetivo de la mayoría de los estudios es detectar factores específicos exclusivos de la esquizofrenia.

Aparte de las medidas bioquímicas, anatómicas, morfológicas y otras muchas realizadas en pacientes esquizofrénicos, los hallazgos sobre indicadores o marcadores psicofisiológicos que han surgido de los estudios de caso-control de la esquizofrenia

TABLA VI

Rasgos distintivos en el pronóstico de la esquizofrenia

<i>Buen pronóstico</i>	<i>Mal pronóstico</i>
Inicio agudo	Inicio insidioso
Breve duración	Larga duración
Sin antecedentes psiquiátricos	Antecedentes psiquiátricos previos
Sintomatología afectiva	Aplanamiento afectivo
Confusión	Síntomas obsesivo-compulsivos o agresividad
Buena adaptación premórbida	Trastorno premórbido de la personalidad
Historia laboral estable	Inestabilidad laboral
Casado	Soltero
Mayor edad al inicio	Más joven al inicio
Buena adaptación psicosexual	Mala adaptación psicosexual
Funcionamiento neurológico normal	Evidencia de deterioro neurocognoscitivo
TAC dentro de lo normal	Anomalías estructurales cerebrales
Clase social alta	Clase social baja
Ausencia de antecedentes familiares	Presencia de antecedentes familiares

ofrecen cierto grado de promesa en la detección de individuos de alto riesgo (55). Entre todas ellas, las anomalías en la atención selectiva, puesta de manifiesto en tareas realizadas en condiciones de distracción auditiva, parecen las más interesantes pues están presentes en esquizofrénicos activos. Otros posibles marcadores en consideración son las anomalías en el tiempo de reacción, también puestas de manifiesto en familiares de esquizofrénicos, así como disfunciones motoras suaves en las tareas de seguimiento ocular.

También hay que señalar que las muestras deben componerse de casos con un comienzo reciente, de forma que los posibles efectos de la medicación, la hospitalización y el propio proceso esquizofrénico no dificulten aún más la interpretación de los resultados.

5. Importancia de los estudios longitudinales

Es preciso tener en cuenta las siguientes variables: a) el intervalo de tiempo debe ser suficientemente largo para que se produzca un número importante de cambios; b) las medidas realizadas en cada punto del tiempo deben efectuarse de manera independiente; c) hay que delinear los criterios de selección de los pacientes, incluyendo los criterios diagnósticos, el estado en el primer ingreso versus el reingreso y otros factores potencialmente capaces de interferir en la comprobación adecuada de la hipótesis de estudio, como el nivel de salud física, la presencia de otros trastornos psiquiátricos

secundarios y la edad; d) se deben especificar las características del grupo de control, que obviamente habrán de depender de la hipótesis y de las inferencias que se desea extraer a partir del estudio y e) hay que considerar en qué medida la pérdida potencial de sujetos podría sesgar los resultados; esta cuestión se trata normalmente en un estudio piloto diseñado para determinar el éxito con que los pacientes pueden localizarse de hecho y cooperar en una investigación de seguimiento.

Las dificultades metodológicas de este tipo de estudios vienen recogidas en el interesante artículo de Hafner et al publicado en el año 2000 (53). Las variables pronosticas. que se han estudiado en las investigaciones longitudinales, entre otras, incluyen: la edad de comienzo, el sexo, el estado civil, el funcionamiento social premórbido y las historias laboral, clínica y familiar (Tabla VI).

En las estrategias de seguimiento, destacan los estudios de Patrick McGorry (54) uno de los principales investigadores en el área de la detección precoz de la esquizofrenia, que ha desarrollado la estrategia del "Close IN" (rodear o cercar), basada en la denominada por Mrazek y Haggerty "prevención preventiva indicada", que involucra a sujetos con síntomas subumbrales que confieren un riesgo aumentado para un desorden más severo. Los objetivos de este abordaje son:

1. Identificar sujetos en riesgo de transición a la psicosis dentro de un plazo breve de seguimiento.

2. Identificar variables de Alto Valor Predictivo
3. Definición de Psicosis Inminente.

Dos tipos de estrategias son las que utilizan para cumplir estos objetivos: en primer lugar, la identificación de "estados específicos" como factores de riesgo para la transición a la psicosis. Un abordaje es la detección de un grupo de síntomas atenuados: ideas de referencia, creencias extrañas, pensamiento mágico, trastornos perceptuales, discurso-conducta-aspecto bizarro e ideación paranoide. Estos rasgos propios del trastorno esquizotípico de la personalidad deben presentarse varias veces a la semana. El otro abordaje implica la detección de síntomas psicóticos transitorios (BLIPS): alucinaciones, delirios, trastornos formales del pensamiento, durante menos de una semana. La segunda estrategia propuesta en el marco del Close IN es la de "rasgo más estado". En ésta se unen un rasgo que puede ser genético (historia familiar de un pariente de primer grado con trastorno psicótico) o historia personal de Personalidad esquizotípica, más un "estado", o sea, estados mentales de riesgo inespecíficos, como podrían ser rasgos neuróticos o ansiosos suficientemente intensos como para producir un deterioro en el funcionamiento social. La puesta en marcha del Close In se llevó a cabo a través de un estudio piloto del Programa de Evaluación Personal y Valoración de Crisis (PACE). El mismo reconoce un doble objetivo: clínico y de investigación científica. En la medida que es un protocolo destinado a la detección de sujetos con alta probabilidad de transición a la psicosis, con el objetivo de obtener datos prospectivos, en un intento de evitar todas las reconstrucciones retrospectivas dado el sesgo estadístico que implican, permiten proveer soporte psicológico y orientación a los sujetos del estudio. El seguimiento estrecho permitirá la detección precoz de la transición a la psicosis. Para el estudio se utilizaron una extensa batería de instrumentos:

1. Evaluación psicopatológica, discapacidad y funcionamiento general: BPRS, SANS, Escala de Hamilton para la Depresión y la Ansiedad, Escala para la Manía de Young, Escala de Calidad de Vida (QLS), Escala GAF, la Escala de Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría para consumo de sustancias.

2. De estructura cerebral: mediante la realización de resonancia magnética.

3. Funcionamiento neurocognoscitivo: Test Nacional de Lectura para Adultos, Test Oral controlado de Asociación de Palabras (COWAT), Test de Fluidez Verbal, Test Wisconsin de Evaluación Neuropsicología mediante Ordenación de Tarjetas (WCST), Test del trazo (TMT), Test de Aprendizaje

verbal Auditivo de Rey (RAVLT), prueba de dígitos de la Escala de Memoria de Wechsler.

4. Antecedentes del desarrollo: Entrevista familiar para estudios Genéticos, Escala de Lewis de Complicaciones Obstétricas, Escala de Adaptación Premórbida, Examen de los Trastornos de la Personalidad (PDE), así como datos sobre edad materna, historia general de la madre y el momento en el que el niño comenzó a andar y a hablar.

Este conjunto de evaluaciones tiene por objeto recabar los datos que permitan, en la acumulación de casos estudiados, determinar cuales son las variables con valor predictivo que puedan ser extrapoladas a la población en general y permitir una evaluación y tratamiento "premórbidos". Los resultados del grupo de McGorry et al (54) mostraron que los factores de mayor poder predictivo para la transición a la psicosis son:

- Duración de los síntomas superior a 900 días
- Puntuación total del BPRS superior a 15
- Puntuación de la Subescala psicótica del BPRS superior a 2
- Puntuación en atención del la SANS superior a 1
- Puntuación de la Escala de Hamilton para la Depresión superior a 18
- Dependencia a cannabis
- Edad materna superior a 30 años.
- Los estudios de imágenes no muestran resultados concluyentes en cuanto a signos morfológicos predictores en sujetos en riesgo de transición a la psicosis.

Los estudios epidemiológicos más relevantes

Desde el desarrollo en los años 50 de los criterios operativos para aumentar la fiabilidad diagnóstica de la esquizofrenia en Europa y Estados Unidos, se han efectuado varios proyectos de colaboración internacional destinados entre otros objetivos a universalizar los criterios diagnósticos y a determinar de manera comparativa las variables epidemiológicas reales del trastorno. A finales de los ochenta y principios de los noventa hay un auge de los estudios de los primeros episodios. La mayoría de los estudios epidemiológicos llevados a cabo sobre la esquizofrenia han sido diseñados con enfermos en distintos estadios evolutivos (55). La importancia de las fases tempranas, cuando los factores socioambientales y terapéuticos aún no han influido en el curso de la enfermedad han hecho de esta etapa un campo de enorme interés que ha originado distintos estudios diseñados para trabajar con pacientes en el comienzo de la enfermedad. A partir de ello se

han diseñado los Estudios sobre Primeros Episodios de Esquizofrenia. Las ventajas de este campo de investigación son varias: a) se obtienen datos sobre la incidencia, b) permiten analizar factores de riesgo y mecanismos patogénicos subyacentes (aumentan la probabilidad de detectar factores biológicos y psicológicos significativos en relación a la etiología y patofisiología al trabajar con pacientes sin contacto terapéutico previo); c) constituyen la fase inicial de estudios longitudinales que evalúen los patrones de curso y factores pronósticos que intervienen en la evolución de la esquizofrenia mejorando la comprensión sobre la variabilidad de la morbilidad observada en los primeros años tras el inicio de la enfermedad; y d) posibilitan un mayor conocimiento de las formas de comienzo, presentación y curso temprano de la enfermedad.

Proyecto de diagnóstico en Estados Unidos-Reino Unido

Ya en 1961 Kramer (7), jefe del Programa Biométrico del NIMH, prestó atención a las posibles relaciones entre los datos epidemiológicos y las diferencias internacionales en los criterios diagnósticos, señalando que, aunque las tasas de esquizofrenia eran más altas en Estados Unidos y las de psicosis afectivas en Gran Bretaña, las tasas totales de primeros ingresos en hospitales mentales durante los años 50 eran similares en ambos países, lo que llevaba a cuestionarse hasta que punto las estadísticas reflejaban verdaderas diferencias en la incidencia y prevalencia de los trastornos o simplemente diferencias en los criterios diagnósticos. Así surgió el proyecto de efectuar estudios comparativos entre Estados Unidos y Gran Bretaña bajo la dirección del propio Kramer y Zubin. Se organizaron equipos de investigación conjunta en Londres y Nueva York, en los que se aplicaron sistemas estandarizados de entrevista, principalmente el PSE de Wing (56). El resultado del estudio fue bastante claro. Los psiquiatras americanos diagnosticaban la esquizofrenia en forma excesiva a expensas de los trastornos afectivos, mientras los ingleses hacían lo contrario. Cuando se empleó una entrevista estructurada para recoger información y se usaron los mismos criterios de forma normalizada, las diferencias diagnósticas entre los dos países no fueron significativas.

Estudio Piloto Internacional de la Esquizofrenia de la Organización Mundial de la Salud (OMS, IPSS)

El Estudio Piloto Internacional de la Esquizofrenia (EPIE) y su estudio de seguimiento fueron financiados por la OMS (57,58). El EPIE es un estudio de colaboración que incluye pacientes tra-

tados en nueve centros psiquiátricos: Aarhus (Dinamarca), Agra (India), Cali (Colombia), Ibadan (Nigeria), Londres (Reino Unido), Moscú (Rusia), Taipei (China), Washington (Estados Unidos) y Praga (Checoslovaquia). El objetivo era investigar al menos 100 pacientes psicóticos ingresados consecutivamente en cada uno de los centros. Los criterios de psicosis fueron deliberadamente amplios, de modo que se incluyeron pacientes que pudieran clarificarse como esquizofrénicos por diferentes definiciones empleando sus criterios diagnósticos habituales. En cada uno de estos sitios los equipos de investigación incluyeron psiquiatras, psicólogos y asistentes sociales a los que se formó para administrar el PSE. El PSE cuenta para su corrección con un programa diagnóstico computarizado (CATEGO), que proporciona diagnósticos compatibles con la sección de trastornos mentales de la ICD. Los algoritmos de diagnóstico computarizados para esta entrevista CATEGO usan una estructura jerárquica, dando el mayor peso a los primeros síntomas de clasificación de Schneider. Su objetivo era servir de base científica para futuros estudios epidemiológico aunque su diseño no lo era en sentido estricto (los pacientes procedían de admisiones consecutivas). No obstante fue el primer estudio a gran escala con técnicas de valoración que permitieran realizar observaciones comparables. Estableció la viabilidad de investigaciones psiquiátricas a gran escala.

Los resultados globales del estudio indicaron que alrededor del 75% de los 1.202 casos estudiados fueron diagnosticados como esquizofrénicos por los psiquiatras según sus criterios habituales. El grupo de pacientes en los que se diagnosticó esquizofrenia en un centro tendía a presentar un perfil similar de síntomas al de los pacientes con el mismo diagnóstico en otros centros (59, 60). Leff en 1977 (61) realizó una evaluación de la variación internacional frente al estándar CATEGO. Los porcentajes de diagnóstico discrepantes por centros ofrecieron el siguiente patrón: Londres, 4%; Taipei, 5%, Cali, 7%; IBADAN, 10%; Agra, 13%; Praga y Aarhus, 14%; Washington, 21% y Moscú 35%. Aunque estos datos indican que existen diferencias en las definiciones de esquizofrenia usadas por los psiquiatras de diferentes partes del mundo, los centros, exceptuando Washington u Moscú, son menos discordantes de lo que podría esperarse. Si se omiten estos dos centros y el de Londres, donde se confunde el acuerdo con la implicación de los psiquiatras del EPIE, en el desarrollo de CATEGO, los diagnósticos de los psiquiatras discreparon de CATEGO sólo en el 10% de los casos.

Los psiquiatras de Washington y Moscú usaron una definición de esquizofrenia relativamente amplia, diagnosticando con mayor frecuencia a un paciente como esquizofrénico cuando CATEGO daba otros diagnósticos como manía, depresión psicótica o neurosis. Además de ofrecer esta información sobre la variabilidad de las definiciones, este estudio también aportó pruebas de que la esquizofrenia tiene probablemente una distribución universal.

El seguimiento de los probandos del EPIE a los 2 y 5 años sugirió posteriormente que el pronóstico de esquizofrenia fue mejor en los países en desarrollo que en los desarrollados. Este resultado atrajo mucho interés al plantear la cuestión de que las consecuencias de los trastornos esquizofrénicos pueden estar influidas por la naturaleza del entorno en el que ocurren. Sin embargo, una cuestión prominente se relacionó con la representatividad de los pacientes, todos los cuales habían sido seleccionados a través de contactos con servicios psiquiátricos de carácter occidental. En otras palabras, el EPIE no fue diseñado como un estudio epidemiológico ni pretendió dar estimaciones de prevalencia o incidencia de la esquizofrenia en los nueve países. Por adolecer de esa base epidemiológica, los resultados del EPIE siguen planteando dificultades en cuanto a su interpretación, si bien demostró, entre otras cosas, que los pacientes diagnosticados de esquizofrenia en diferentes culturas compartían mucha sintomatología común aunque presentaban patrones evolutivos de gran variabilidad.

Estudio de los determinantes de resultados en los trastornos psiquiátricos severos "DOSMD" (WHO)

En vista de la trascendencia de las conclusiones del IPSS, la OMS diseñó un estudio basado en muestras de pacientes representativas de las diferentes culturas con el objetivo de analizar la frecuencia de aparición, la historia natural de la esquizofrenia y los factores asociados con diferencias en el curso y evolución de estos pacientes (60). Se realizó en los años setenta y participaron 12 centros en 10 países. Uno de los objetivos principales fue estudiar la asociación de las tasas de incidencia a los análisis de un estudio psicopatológico. Durante dos años utilizando criterios de inclusión y exclusión, se seleccionó a una muestra de 1379 pacientes, que fueron examinados, utilizando instrumentos estandarizados. Uno de los principales hallazgos del estudio, fue que el 80% de los pacientes pudieron ser valorados dos años después del examen inicial, pudiendo así demostrar la posibilidad de realizar en diferentes países, investigaciones longitudinales

comparables, y cerca del 80 de la muestra, fueron englobados en la categoría diagnóstica de esquizofrenia y trastornos relacionados y más del 50% mostró un síndrome de "esquizofrenia nuclear", lo cual evidenció la similitud entre países en desarrollo y desarrollados respecto a los motivos por lo que los pacientes contactaron por primera vez en su vida. Se obtuvo una incidencia anual de nuevos casos de esquizofrenia situada entre el 1,5 y 4.2 por 10.000 habitantes para ambos sexos y para la edad de riesgo comprendida entre los 15 y 45 años. La incidencia en la categoría "esquizofrenia" se situó entre 0.7 y 1.4 por 10.000, siendo muy similar entre los países. En el seguimiento de dos años, la mayoría de los pacientes presentaron un patrón de curso remitente mostrando solo un 15,7% un curso sin remisiones. El 50,3% de los pacientes presentaron un único episodio psicótico y el 31,1% dos o más episodios seguidos de remisiones. La evolución más favorable de la enfermedad se dio en países en desarrollo. Los predictores más importantes del curso evolutivo a los dos años de los pacientes fueron el tipo de comienzo y el grado de desarrollo del país. Las diferencias en la evolución de los pacientes entre países en desarrollo y desarrollados fueron también significativas cuando se estudiaron separadamente pacientes de comienzo agudo y de comienzo insidioso. Otros predictores significativos fueron el diagnóstico clínico, el estado civil, el sexo, el ajuste social en la adolescencia, la frecuencia de contactos con amigos y el consumo de tóxicos.

Un estudio paralelo al diseño del DOS, fue publicado en 1980 por Schwarz et al., en Mannheim, Alemania (62). Su objetivo era analizar el curso y los predictores de evolución de la esquizofrenia, incluyendo en la muestra a 70 nuevos esquizofrénicos que durante un periodo de nueve meses, fueron referidos a tres centros hospitalarios cuyo cobertura asistencial era de 900.000 habitantes. La tasa de incidencia obtenida fue para la edad de riesgo, de 1.02 por 10.000 habitantes y año, y de 0.6 para la clase CATEGO S+ de esquizofrenia. El 58% de los pacientes fueron varones con una edad media promedio de 25,9 años. Los solteros, el nivel de desempleo mayor que el de la población general y la alta proporción de niveles educacionales altos, fueron otros de los hallazgos relevantes de este estudio.

El proyecto MAP

Se trata de un estudio prospectivo realizado en Vancouver Canadá de primeros episodios. Su objetivo fue obtener una muestra representativa de los primeros episodios de psicosis funcional en un área de 480.000 habitantes durante un periodo de dos

años y medio. Se identificaron, con criterios de inclusión y exclusión, un total de 318 pacientes, de los cuales 175 fue la muestra definitiva, de los cuales 91 se diagnosticaron, a través de entrevista con PSE, se diagnosticaron de esquizofrenia según criterio diagnóstico de DSM-III. El 18% recibió tratamiento ambulatorio. De los 175 pacientes estudiados, el 71% tenía menos de 26 años. La incidencia obtenida para la edad de riesgo (15 a 45 años) fue de 0.75 por 10.000 habitantes y año, 1,09 para los hombres y 0.41 para las mujeres (63, 64).

El estudio Nortwick Park de primeros episodios de la esquizofrenia

Un estudio preliminar de carácter multicéntrico de tratamiento profiláctico con neurolepticos, en primeros episodios de esquizofrenia, que valora la "emoción expresada" fue realizado en 1986 por Johnstone et al. (65). Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) edad de 15 a 70 años; b) presencia de un primer episodio con los siguientes requisitos: ausencia de diagnóstico previo de psicosis, de ingresos y de tratamiento neuroleptico previo de más de tres días, así como de tratamiento ambulatorio de más de 30 días antes de la primera admisión, c) ingreso hospitalario o en centro de día de al menos una semana, d) diagnóstico clínico de esquizofrenia por el psiquiatría de referencia e) categorías S, O o P en el PSE, y f) ausencia de enfermedad orgánica con trascendencia etiológica. De los 462 pacientes referidos para su inclusión en el estudio, sólo 253 cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. La clasificación CATEGO del PSE situó 202 casos en la clase S+, 29 en P+, 8 en P, 4 en O y 6 en D+. Encontraron también, entre otros hallazgos, una considerable variación en el intervalo entre el comienzo de los síntomas y la admisión, así como, un alto número de contactos previos con servicios asistenciales.

Una continuidad con este trabajo, el mismo grupo ha diseñado a principios de los años noventa, el "The Nortwick Park Functional Psychosis Study: diagnosis and outcome" (66). Se trata de un estudio de seguimiento a los dos y cinco años del que han presentado algunos resultados. De un total de 102 primeras admisiones por trastornos psicóticos, obtuvieron un grupo de 56 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, según el PSE. Merece destacar entre los resultados, la edad de inicio más temprana para los varones en todos los grupos diagnósticos, siendo aún más precoz el comienzo en la esquizofrenia. Así mismo, es en el trastorno esquizofrénico donde encuentran síntomas positivos y negativos con mayor grado de severidad.

El proyecto ABC de la esquizofrenia

Se trata de un estudio clínico epidemiológico, que sugiere como hipótesis explicativa, un efecto modulador de los estrógenos en la influencia de la edad y el sexo en la fase inicial de la esquizofrenia. Para la operativización del inicio y curso temprano de la esquizofrenia, los autores (67) diseñaron específicamente un instrumento, el IRAOS "Interview for the retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia". La investigación se realizó en una área del sudeste de Alemania de 1.500.000 habitantes, incluyó todos los pacientes referidos a los diez hospitales de la zona, en un periodo de 2 años y con los siguientes criterios de inclusión: a) edad entre los 12 y 59 años, b) residir en área específica del sudeste alemán c) presentar un primer diagnóstico clínico CIE-9 de trastorno esquizofrénico o relacionado, ausencia de psicosis orgánica o retraso mental severo y d) ser ciudadano alemán. De los 392 pacientes incluidos en el estudio inicialmente, 267 completaron el estudio. La edad media fue de 28,5 años para los varones y de 32,4 para las mujeres en el momento del ingreso. Globalmente la edad de inicio fue la única diferencia entre sexos, tres a cuatro años más tarde entre las mujeres.

Incidencia de la esquizofrenia en Nottingham

Se compararon dos cohortes, 1978-80 y 1992-1994 (68). La primera cohorte de referencia es la del estudio DOSMD y para la selección de la segunda cohorte se siguió similar metodología. En ambos grupos se usaron criterios diagnósticos de la CIE-10 y se estandarizaron las tasas de incidencia según la edad en la comparación de resultados. La tasa estandarizada de incidencia para todas las enfermedades psicóticas fue de 2.49 a 2.87 por 10.000 habitantes por año, pero para los trastornos de F2 fue significativamente más bajo (1.41 a 0.67 por 10.000 persona/año).

Estudio de los primeros episodios de esquizofrenia de Cantabria

En nuestro país destaca los Estudios de los primeros Episodios de Cantabria y su seguimiento durante un periodo de 3 años (69), así como, su clasificación de los mismos a través de un análisis de cluster (70). En el primero de los estudios, en una cohorte inicial 86 pacientes, 76 (86,3%) fueron evaluados a través de diferentes instrumentos PSE-9 y SANS/SAPS, DAS) revelándose el doble de pacientes con esquizofrenia negativa. El curso clínico también fue evaluado, con 34 (31,5%) con unos buenos resultados. Las mujeres y las clases sociales bajas tiende a tener una aso-

ciación con pobres resultados clínicos. En el segundo de los estudios citados, las cuatro categorías de subtipos de esquizofrenia encontrados: negativa, positiva no paranoide, simple y desorganizada, tuvieron una pobre poder predictivo en los tres años de seguimiento en relación a los modelos de clauster.

Por último señalar que en la literatura podemos encontrar otros estudios relevantes referidos, que no son motivo de este trabajo, a los primeros episodios de psicosis, como son el estudio afro caribeño y de las personas blancas de primeros episodios de psicosis (71), el proyecto de salud mental de Suffolk (72) o el estudio longitudinal Iowa de primeros episodios de psicosis (73), entre otros.

Bibliografía

1. Rodríguez Pulido F, González de Rivera JL. La investigación epidemiológica de la esquizofrenia: algunos problemas metodológicos. En Glez de Rivera J.L. Rodríguez Pulido F. Sierra López A. El método epidemiológico en salud mental. Barcelona. Masson- Salvat. 1993; 271-292.
2. Berner P, Gabriel E, Kastsching H, et al. Criterios diagnósticos para la esquizofrenia y la psicosis afectiva. WPA. Barcelona: Espaxs 1986.
3. Cazullo CL. Factores de riesgo en la esquizofrenia. Rev. Psiquiatría Fac Med. Barcelona 1989; 3:145-157.
4. Filian R, Matschinger H, Becker T, et al. A longitudinal analysis of the impact of social and clinical characteristics on the cost of schizophrenia treatment. Acta Psychiatr Scand 2003; 197:351-360.
5. Lopez Ibor JJ, Cuenca O. La esquizofrenia abre las puertas. Programa de la Asociación Mundial de Psiquiatría para combatir el estigma y la discriminación debidos a la esquizofrenia. Vol II. Que y como se trata la esquizofrenia. Madrid. Aula Médica S.A. 2000.
6. Schutze B, Richter-Werling M, MH. Matschinger H, Angermeyer MC. Crazy? So what Effects of a scholl project on student's attitudes towards people with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2003; 107:142-150.
7. Kramer M. Some problems for internatona research sugested by observations on differences in first admissions rates to mental hospitals of England and Wales and of the United States. En: Proceedings of the Third World Congress of Psychiatry. Montreal: University of Toronto Press y McGill University Press. 1963; 153.
8. Kramer M. Applications of Mental Health Statistics. Ginebra: OMS 1969.
9. Kraepelin E. Psychiatrie. Leipzig. Barth 1899.
10. Bleuler E. Dementia Praecox oder die Gruppe del Schizophrenien. Leipzig. Deuticke. 1911. Traducción española: Demencia precoz. El grupo de las esquizofrenias. Buenod Aires; Horme 1962.
11. Baruk H. Traité de psychiatrie. Tomo I. París; Masson 1959.
12. Baruk H. Le probleme de la schizofrénie. Bull Acad Méd 1963; 147:13-14.
13. Meures A. The diagnosis of pre-psychotic schizophrenia. Lancet 1959; 1:55-58.
14. Donlon P, Blacker K. Clinical recognition of earley schizophrenic descompensation. Dis Nerv System 1975; 36:323-330.
15. Schneider K. Clinical Psychopatology 3ª ed. Nueva York; Grune and Stratton 1959.
16. Langfeldt G. The prognosis in schizophrenia and the factors influencing the course of the disease. Londres: Oxford University Press 1937.

17. Langfeldt G. *The schizophreniform states*. Londres. Oxford University Press 1939.
18. Langfeldt G. *Schizophrenia: Diagnosis and prognosis*. *Behav Science* 1969; 14:173-182.
19. Crow TJ. *Two syndromes in schizophrenia?* *Trends Neurosci* 1982; 5: 251-254.
20. Andreasen NC. *Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability*. *Archives of General Psychiatry*, 1982; 39(7):784-788.
21. Andreasen NC, Olsen S. *Negative vs. Positive Schizophrenia: definitions and validation*. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:789-794.
22. Feighner JP, Robins E, Guze SB, et al. *Diagnostic Criteria for use in psychiatric research*. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26:57-63.
23. Spitzer RI, Endicott J, Robins E, et al. *Research Diagnostic Criteria: rationale and reliability*. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 23:41.
24. Bueno JA, Humbert MS, Sabanes EI. *Criterios diagnósticos de investigación (RDC), revisado*. Madrid. Editores Médicos 1989.
25. *Clasificación Internacional de enfermedades. Décima revisión. Capítulo V(F). Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el Diagnóstico* Ginebra. OMS. 1992.
26. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3ª Ed.* Washington. American Psychiatric Association. 1980.
27. *DSM III-R. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 3ª edición revisada*. Barcelona. Masson. APA. 1987.
28. *DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona. Masson SA. APA. 1995.
29. Scadding G. *Taxonomy and the classification conundrum of the functional psychoses*. *Br J Psychiatry*, 1993;162:237-238.
30. Mc Crone P, Phelan M, *Diagnosis and length of psychiatric in-patient stay*. *Psychol Med* 1994; 24:1025-1030.
31. Spitzer RL, Warkefield JC. *DSM-IV diagnostic criterion for clinical significance; does it help solve the false positives problems?* *Am J Psychiatry* 1999; 156:1856-1864.
32. Van Os J, Gilvarry C, Bare R, et al. *Diagnostic value of the DSM and ICD categories of psychosis and evidence based approach*, UK700 Group. *Soc Psychiatr Epidemiol* 2000; 35:305-311.
33. Roseman S, Korten J, Medway Evans M. *Dimensional vs categorial diagnosis in psychosis*. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107:378-384.
34. Flick U. *Introducción a la investigación cualitativa*. Madrid. Ediciones Morata S.L. 2004.
35. Bell RC, Dudgeon P, Mc Gorry PD, et al. *The dimensionality of schizophrenia concepts in first-episode psychosis*. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998; 97(5):334-342.
36. Beiser M, Fleming JAE, Jacono WG, et al. *Refining the diagnosis of schizophreniform disorder*. *Am J Psychiatry* 1988; 145(6):695-700.
37. Amin S, Singh SP, Brewin J, et al. *Diagnostic stability of first-episode psychosis. Comparison of ICD-10 and DSM-III-R systems*. *Br. Journal of Psychiatry*, 1999; 175:537-543.
38. Jablensky A. *Research methods in psychiatric epidemiology: an overview*. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2002; 36:297-310.
39. Zubin J. *The epidemiological of schizophrenia*. Pittsburgh: *Psychiatric Epidemiology Program Seminar series* 1986.
40. Bromet E, Davies M, Schulz Ch. *Basic principles of epidemiologic research in schizophrenia*. En: Tsuang MT, Simpson JC. *Eds Nosology, epidemiology and genetics of schizophrenia*. Amsterdam. Elsevier 1988; 151-168.
41. Endicott J, Spitzer RL. *A diagnostic interview the Schedule for affective Disorders and Schizophrenia*. *Arch. Gen Psychiatry* 1978; 35:837-844.
42. Robins LN, Helzer JE, Croughan J, et al. *Nacional Institute of Mental Health. Diagnostic Interview Schedule*. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:381-389.
43. Wing JK, Babol T, Brugha T, et al. *Schedules for clinical assessment in neuropsychiatry*. *Arch Gen Psychiatry*, 1990; 47:589-593.
44. Rodríguez Pulido F, Montes de Oca D. *Instrumentos para la detección de casos en psiquiatría: cuestionarios y entrevistas*. En Glez de Rivera J.L. Rodríguez Pulido F.
45. Jablensky A. *Schizophrenia and the environment. Handbook of social psychiatry*. Amsterdam; Elsevier 1988; 103-116.
46. Warner R, Girolano G. *Epidemiología de los trastornos mentales y de los problemas psicosociales*. Madrid. Ediciones Meditor, 1995; 63-64.
47. Eaton WW. *Epidemiology of Schizophrenia*. *Epidemiol Rev* 1985; 7:105-126.
48. Huber E, Gross G. *The concepts of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychosis*. *Recenti Progressi in Medicina*, 1989; 80(12):646-652.
49. Jakob H, Beckman H. *Prenatal Development Disturbances in the Limbic Allocortex in Schizophrenics*. *Journal of Neural Transmission*, 1986; 65:303-326.
50. Hambrecht M et al. *Subjective and Objective neuropsychological Abnormalities in a Psychosis Prodrom Clinic*. *Br. Journal of Psychiatry*, 2002; 181(43): 30-37.
51. Vázquez Barquero JL, Diez JF, Peña C, et al. *Estudio Comunitario de salud Mental de Cantabria: una recopilación final de los resultados*. En Glez de Rivera J.L. Rodríguez Pulido F. Sierra López A. *El método epidemiológico en salud mental*. Barcelona. Masson- Salvat 1993;165-185.

52. Eaton WW, Day R, Kramer M. The use of epidemiology for risk factor research in schizophrenia: an overview and methodologic critique. En Tsuang MY, Simpson JC eds. *Nosology, epidemiology and genetics of schizophrenia*. Amsterdam; Elsevier 1988; 109-204.
53. Hafner H, An der Heiden W. Methodological problems of longitudinal studies on schizophrenia *Fortschr Neurolog Psychiatr*, 2000; 68(5):193-205.
54. Mc Gorry P et al. ¿Qué síntomas predicen el inicio del primer episodio psicótico en un grupo de riesgo muy elevado? En: *Estadios iniciales de la esquizofrenia*. Zipursky Rb, Schulz Sch. Eds. *Ars Medica Psiquiatría Editores*. Barcelona 2003.
55. Lieberman J, Borgerts B, Degreef G, et al. Qualitative assessment of brain morphology in acute and chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (Suppl 6):784-794.
56. Wing JK, Birley JLT. Procedures for measuring and classifying "present psychiatric state" *Br. J Psychiatry* 1967; 11:499-515.
57. WHO. *The International Pilot study of schizophrenia*. Ginebra 1973.
58. WHO. *Schizophrenia: An international follow-up study*. Nueva York 1979.
59. Jablensky A, Schwarz R, Tomov T. WHO collaborative study on impairments and disabilities associated with mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62 (Suppl 285):152-163.
60. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, et al. *Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization Ten-Century Study*. *Psychol Med* 1992; Monograph Supl 20;3-97.
61. Leff J. International variations in the diagnosis of psychiatric illness. *Br J Psychiatry*, 1977; 131-329.
62. Schwarz R, Bichl H, Krumm B, et al. Case-finding and characteristics of schizophrenic patients of recent onset in Mannheim. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62 (Suppl 285):212-219.
63. Jacono WG, Beiser M. Where are the women in first-episode studies of schizophrenia? *Schizophrenia Bull* 1992; 18(3):471-480.
64. Jacono WG, Beiser M. Are males more likely than females no develop schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (8):1070-1074.
65. Johnstone EC, Crow TJ, Jhonson AL, et al. 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.
66. Johnstone EC, Frith CD, Crow TJ. The Northwick Park "functional" psychosis study. *Diagnosis and outcome*. *J Psychol Med* 1992; 22:331-346.
67. Hafner H, Maurer K, Loffer W, et al. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Epidemiol*, 1988; 33:380-386.
68. Brewin J, Cantwell R, Dalkin T, et al. Incidence of schizophrenia in Nottingham. A comparison of two cohorts, 1978-80 and 1992-1994. *Br J Psychiatry* 1997; 171:140-144.
69. Vázquez Barquero JL, Cuesta MJ, Herrera Castanedo S, et al. Cantabria first-episode schizophrenia study: three-year follow-up. *Br J Psychiatry* 1999; 174:141-149.
70. Lastra I, Vázquez Barquero JL, Herrera Castanedo S, et al. The classification of first episode schizophrenia: a cluster-analytical approach. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102(1):26-31.
71. Chen EY, Harrison G, Standen PJ. First episodes of psychosis in Afro-Caribbean and White people. An 18 year follow-up population based study. *Br J Psychiatry*, 1998; 172:147-153.
72. Bromet EJ, Jandorf L, Fenning S, et al. The Suffolk Country Mental Health Health Project: demographic, pre-morbid and clinical correlatos of 6-month outcome. *Psychological Medicine* 1996; 25(5):953-962.
73. Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, et al. The Iowa longitudinal study of recent Onset Psicosis: one year follow-up of first episode patients. *Schizophr Res* 1997; 1-13.1-13.