

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA  
PROGRAMA DE DOCTORADO DE PSIQUATRIA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TESIS DOCTORAL:

**IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA  
SINTOMATOLOGÍA AFECTIVA EN PACIENTES DEL  
ESPECTRO ESQUIZOFRÉNICO**

Presentada por:

**María Dolores Rianza Pérez**

Bajo la dirección de los Doctores:

Gabriel Rubio Valladolid

Roberto Rodríguez Jiménez

Madrid, 2015







FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA  
PROGRAMA DE DOCTORADO DE PSIQUATRIA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TESIS DOCTORAL:

**IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA  
SINTOMATOLOGÍA AFECTIVA EN PACIENTES DEL  
ESPECTRO ESQUIZOFRÉNICO**

Presentada por:

**María Dolores Rianza Pérez**

Bajo la dirección de los Doctores:

Gabriel Rubio Valladolid

Roberto Rodríguez Jiménez

Madrid, 2015







*A mi familia y amigos, que han permanecido a mi lado, con su cariño y apoyo constantes*



## AGRADECIMIENTOS

Agradecer en primer lugar y muy especialmente, a mis directores de tesis, el Dr. Gabriel Rubio Valladolid y el Dr. Roberto Rodríguez Jiménez, por la confianza mostrada en el proyecto, por los ánimos dados cuando todo eran dudas, la crítica constructiva y la ayuda constante. No podría haber seguido adelante de no ser por ellos.

Al Dr. Agustín de la Cuadra y a David Lora, de la Unidad de Investigación Clínica-Epidemiología Clínica, que me prestaran su tiempo y conocimiento para desarrollar mi trabajo con mayor rigor metodológico.

Al Dr. Miguel Ángel Jiménez Arriero, al Dr. Diego Urgelés y la Dra. Helena Díaz que apoyaron y permitieron a que llevara a la práctica este estudio.

A los compañeros de la UHB del H.U. 12 de Octubre, la Dra. Montserrat Caballero y la Dra. Alex Bagney; así como mis compañeros en la UHB de la CNSP, la Dra. Blanca Romera y el Dr. Jaime del Corral, que colaboraron conmigo facilitándome el acceso a los pacientes de forma generosa y continuada.

A los pacientes y familiares que colaboraron en este proyecto, de los que no he hecho más que aprender y seguir haciéndolo, pues son los que verdaderamente motivan nuestra labor diaria.

A mis amigos y compañeros de residencia, que me han estado apoyando, compartiendo inquietudes, dudas y soluciones; que con su compañía y cariño han facilitado el camino a lo largo de estos años.

A mi familia, que siempre ha estado ahí, que siempre cuento con ellos.

*Aquel hombre de abajo busca algo pequeño que hacer,*

*Lo ve y lo hace;*

*Este hombre de arriba, con una gran cosa por perseguir,*

*Muere antes de saberlo.*

*Aquel hombre de abajo sigue sumando de uno en uno,*

*Y sus cien pronto alcanza;*

*Este hombre de arriba, que busca el millón,*

*no se percata de la unidad.*

*Robert Browning, Funeral de un Gramático*

No esperando haber conseguido grandes avances sobre la inmensidad del conocimiento que aún nos queda por descubrir, espero que este estudio haya contribuido en “uno” más, a éste.

*La ciencia es ironía... En cada momento en su progreso la ciencia acepta implícitamente la posibilidad de su equivocación actual, pero de su progreso venidero.*

*Eugenio D'Ors*

Y con este deseo y aceptación de nuestras posibles limitaciones, empezaremos y continuaremos nuestra labor.

## **1. INDICE**



## 1.1 Índice general:

0.	AGRADECIMIENTOS .....	1
1.	INDICE .....	3
1.1	Índice general: .....	5
1.2	Abreviaturas:.....	10
1.3	Índice de tablas:.....	11
1.4	Índice de Figuras.....	14
2.	RESUMEN.....	15
2.1	Prognostic Implications of Affective Symptomatology in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders .....	17
2.1.1	Introduction.....	17
2.1.2	Hypothesis .....	18
2.1.3	Objectives .....	19
2.1.4	Methodology.....	19
2.1.5	Results.....	21
2.1.6	Conclusions .....	24
2.2	Implicaciones pronósticas de la sintomatología afectiva en pacientes del espectro esquizofrénico .....	27
2.2.1	Introducción .....	27
2.2.2	Hipótesis .....	28
2.2.3	Objetivos.....	29
2.2.4	Metodología.....	30
2.2.5	Resultados .....	31
2.2.6	Conclusiones.....	34

3.	INTRODUCCIÓN.....	37
3.1	Justificación.....	39
3.2	Espectro Esquizofrénico: definición, prevalencia.....	42
3.3	Síntomas afectivos en Esquizofrenia. Síndromes depresivos. Síndromes maniformes.....	45
3.4	Desde el cuestionamiento de un sistema diagnóstico categorial hacia un modelo dimensional. ....	51
3.4.1	Hacia un modelo dimensional .....	59
3.5	Pronóstico en el espectro.....	71
3.5.1	Factores pronósticos en el espectro esquizofrénico:.....	73
3.5.2	Instrumentos de evaluación pronóstica.....	82
3.6	Estado de la cuestión.....	84
4.	HIPÓTESIS .....	87
4.1	Hipótesis principal:.....	89
4.2	Hipótesis secundarias: .....	90
5.	OBJETIVOS .....	91
5.1	Objetivo Principal:.....	93
5.2	Objetivos específicos:.....	94
6.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	95
6.1	Diseño del estudio .....	97
6.2	Población de estudio .....	98
6.2.1	Criterios de inclusión.....	98
6.2.2	Criterios de exclusión .....	98
6.2.3	Muestra: tipo de muestreo, método de reclutamiento.....	98
6.3	Períodos de estudio. Fases.....	100

6.3.1	Primera entrevista.....	100
6.3.2	Segunda y tercera entrevista.....	100
6.4	Instrumentos de medida. Escalas.....	101
6.4.1	MINI international neuropsychiatric interview (MINI).....	101
6.4.2	Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).....	101
6.4.3	Screen for cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP):.....	102
6.4.4	Strauss-Carpenter Scale (SCS). Escala Pronóstica para la Esquizofrenia:.....	102
6.4.5	Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS). Escala Hamilton para la Depresión:.....	103
6.4.6	Young Mania Rating Scale (YMRS). Escala Young para la Evaluación de la Manía: .....	103
6.4.7	Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG):.....	103
6.5	Elección de variables.....	105
6.5.1	Primera evaluación.....	105
6.5.2	Segunda/tercera evaluación.....	107
6.6	Definición de grupos de estudio.....	109
6.7	Definition de variable pronóstico.....	111
6.7.1	Recaída psicótica.....	111
6.7.2	Respuesta al tratamiento.....	113
6.8	Codificación.....	115
6.9	Consideraciones éticas.....	116
6.10	Análisis estadístico.....	117
7.	RESULTADOS.....	119
7.1	Descripción de la población de la muestra basal.....	121
7.1.1	Características sociodemográficas.....	121
7.1.2	Características clínicas.....	123

7.1.3	Características clínicas. Escalas.....	126
7.1.4	Diferencias a nivel socio-demográfico y clínico entre los grupos propuestos.....	130
7.2	Datos descriptivos en la Segunda y Tercera Fase de estudio.....	133
7.2.1	Realización de la entrevista.....	133
7.2.2	Análisis descriptivo nuevas variables.....	135
7.2.3	Modificaciones respecto a las escalas clínicas observadas durante la segunda entrevista:.....	139
7.3	Resultados según objetivo principal de estudio:.....	141
7.3.1	Asociación entre la aparición de sintomatología afectiva en pacientes del espectro (SCH+) y la existencia de nueva recaída psicótica a los 6 y 12 meses.....	141
7.4	Resultados según objetivos específicos de estudio.....	143
7.4.1	Asociación entre la aparición de sintomatología afectiva (SCH+) y otras variables relacionadas con el pronóstico.....	143
7.4.2	Diferencias en cuanto al pronóstico, asociadas a la existencia de sintomatología afectiva, según ésta sea de predominio depresivo o maníaco. ....	147
7.4.3	Asociación entre los resultados de la SCS y variables asociadas al pronóstico....	151
7.5	Modelo explicativo.....	155
8.	DISCUSION DE HIPÓTESIS Y CONCLUSIONES.....	157
8.1	Hipótesis principal.....	159
8.2	Hipótesis secundarias.....	162
8.2.1	Asociación con otras variables pronóstico.....	162
8.2.2	Diferencias dentro del subgrupo SCH+.....	168
8.2.3	Relevancia de la escala Strauss Carpenter Scale.....	171
8.3	Implicaciones pronósticas de la sintomatología afectiva en pacientes del Espectro. .....	174

9.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	177
10.	PROPUESTAS PARA PRÓXIMAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	183
11.	CONCLUSIONES .....	187
12.	BIBLIOGRAFÍA.....	191
13.	ANEXO:.....	217
	13.1 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN: .....	219

## 1.2 Abreviaturas:

DT	Desviación Típica
EEAG	Escala de Evaluación de la Actividad Global
MINI	MINI international neuropsychiatric interview
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PA	Psicosis Afectiva
PEP	Primer episodio psicótico
PNA	Psicosis no Afectiva
TEA	Trastorno Esquizoafectivo
SCH	Trastorno Esquizofrénico (Schizophrenia)
SCH+	Trastorno del espectro esquizofrénico con síntomas afectivos.
SCH-	Trastorno del espectro esquizofrénico sin síntomas afectivos.
SCHd	Trastorno del espectro esquizofrénico con síntomas depresivos.
SCHm	Trastorno del espectro esquizofrénico con síntomas maniformes.
SCIP	Screen for cognitive Impairment in Psychiatry
SCS	Strauss-Carpenter Scale, escala Pronóstica para la Esquizofrenia
TB	Trastorno bipolar
TDM	Trastorno Depresivo Mayor
YMRS	Escala Young para la Evaluación de la Manía

### 1.3 Índice de tablas:

Tabla 1	Variables utilizadas en la primera entrevista.....	106
Tabla 2	Variables de seguimiento.....	108
Tabla 3	Características sociodemográficas de la población de estudio.....	122
Tabla 4	Características clínicas de la población de estudio. ....	125
Tabla 5	Puntuación basal de escalas clínicas. ....	127
Tabla 6	Presencia de cuadros afectivo. Depresión o manía según escalas pasadas. Fase de ingreso. ....	128
Tabla 7	Asociación entre cuadros de hipo-manía/depresión y SCH+ .....	129
Tabla 8	Diferencias significativas entre SCH- y SCH+ (SCHd/SCHm) .....	132
Tabla 9	Realización de la entrevista .....	134
Tabla 10	Recaída psicótica .....	135
Tabla 11	Nuevos ingresos .....	136
Tabla 12	Respuesta al tratamiento a los 6 meses tras el alta .....	137
Tabla 13	Cambios sociodemográficos a los 6 y 12 meses .....	138
Tabla 14	Puntuación de las Escalas. Segunda evaluación y Tercera evaluación.....	139
Tabla 15	Comparación de medias de escalas 1ª y 2ª-3ª entrevista.....	140
Tabla 16	Riesgo de recaída a los 6 meses en función de la aparición de sintomatología afectiva .....	141

Tabla 17	Riesgo de recaída a los 12 meses en función de la aparición de sintomatología afectiva .....	142
Tabla 18	Asociación entre nuevos ingresos a los 6 y 12 meses y sintomatología afectiva ... ..	144
Tabla 19	Asociación entre respuesta al tratamiento y sintomatología afectiva .....	145
Tabla 20	Asociación entre modificaciones socio-demográficas a los 6 y 12 meses y sintomatología afectiva.....	145
Tabla 21	Asociación entre modificación de las Escalas clínicas y sintomatología afectiva. ....	146
Tabla 22	Asociación entre aparición de recaídas y tipo de sintomatología afectiva en SCH. ....	148
Tabla 23	Asociación entre nuevos ingresos y tipo de SCH+.....	149
Tabla 24	Asociación entre respuesta al tratamiento a los 6 meses y tipo de sintomatología afectiva en SCH.....	149
Tabla 25	Asociación entre puntuación de la SCS (1ªentrev.) y aparición de recaídas a los 6 meses .....	151
Tabla 26	Asociación entre puntuación de la SCS (1ªentrev.) y aparición de nuevos ingresos a los 6 y 12 meses. ....	152
Tabla 27	Asociación entre puntuación de la SCS (1ªentrev.) y Respuesta al tratamiento.....	153

Tabla 28	Asociación entre puntuación de la SCS (1ªentrev.) y modificaciones a nivel sociodemográfico.....	153
Tabla 29	Asociación entre puntuación de la SCS (1ªentrev.) y modificación en las escalas clínicas. ....	154
Tabla 30	Riesgo de recaída psicótica al año según variables estudiadas.....	156

## 1.4 Índice de Figuras

Figura 1	Figura 1. Modelos de clasificación de los Trastornos psiquiátricos ( Adaptado de: Jäger M, y cols. 2011) .....	57
Figura 2	Modelo pentadimensional para los Trastornos psiquiátricos. (Adaptado de Van Os J, Kapur S, 2009).....	63
Figura 3	Modelo pentadimensional para los Trastornos psiquiátricos, que especifica las diferencias entre SCH, TEA y TAB. (Adaptado de Van Os J, Kapur S, 2009).....	63
Figura 4	Diseño de estudio.....	100
Figura 5	Relación de pacientes entrevistados e incluidos en los distintos subgrupos según la aparición de sintomatología afectiva o no.....	129
Figura 6	Recaída psicótica al año.....	142
Figura 7	Respuesta al tratamiento tras el alta.....	144
Figura 8	Diagrama de las fases del estudio que incluyen la subcategorías afectivas .....	148

## **2. RESUMEN**



## **2.1 Prognostic Implications of Affective Symptomatology in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders**

### **2.1.1 Introduction**

According to the studies reviewed, affective symptomatology is very often found in patients with a diagnosis of schizophrenia: around 25% but possibly up to 75% (Standis y cols., 1999; Conley y cols., 2007; An der Heiden y cols., 2005). This fact, along with the importance of its clinical and functional impact, as well as the considerable overlap found among different diagnoses has resulted in the current nosological classifications, inherited from an initial dichotomous concept, having to be reconsidered.

This has contributed to a “schizophrenic spectrum” being upheld, which included diagnoses of ASD and schizophreniform disorder, along with SCH. (Guimón, 2005). There are increasingly more data supporting an overlap on different levels (clinical-sociodemographic, genetic, neuroanatomic and neuropsychological) between SCH, ASD and BD (Maier 2006; Malhi y cols., 2008; Morris y cols., 2013, Lin y cols., 2013; Braff , 2008). Nonetheless, it is still argued that there are differences between SCH and ASD and that the prognosis for the latter is better. (Maier y cols., 2006; Dutta y cols., 2007; McGorry y cols., 2010).

We cannot, however, infer from this that the presence of affective symptoms, in addition to SCH, is associated with a better prognosis. Depression in SCH is related to a higher rate of relapse, greater psychosocial impairment and poorer adherence to treatment (Upthegrove R y cols., 2014; Fowler y cols., 2012). But there is still contradictory evidence in this regard. (Petkari E y cols., 2011).

In relation to what has been described, doubts regarding diagnosis frequently arise in the assessment of patients during clinical practice. The situation becomes even more

complex when considering a treatment, or thinking about a particular course in the medium to long term. Of course, the therapeutic intervention also follows on from the prognostic predictions, as well as the expectations of the patient, their family, the doctor and society at large.

In this regard, several prognostic factors have been studied, with greater or lesser consensus, in relation to predicting the course of the disorder, including whether further relapses occur, whether the clinical symptoms persist, or whether there is greater functional impairment (Peralta, Cuesta, 2009). Tools such as the “Strauss-Carpenter Prognostic Scale” (SCS) were created and are currently recommended for facilitating the prediction of such course. (Schennach-Wolff R, 2011)

The question was therefore, to clarify the prognostic implications of additional affective symptomatology in patients with schizophrenia spectrum disorders, whether generally or specifically (according to the presence of depressive or maniform symptoms) and in relation to the occurrence of further psychotic relapses, among other prognostic indicators. The usefulness of the SCS prognostic scale was also studied, as regards its specific association with the prognostic indicators/events referred to.

### 2.1.2 Hypothesis

Patients with schizophrenia spectrum disorders who present additional affective symptoms (SCH+) will have a worse prognosis, suffering more frequent psychotic relapses, compared to those who do not present such symptoms (SCH-).

#### **Secondary Hypothesis:**

- A worse prognosis/course in spectrum patients with additional affective symptomatology will be evidenced through other prognostic information variables (further hospital admissions, response to treatment, improvements in the PANSS, SCIP and GAF).

- Functioning, as regards the course and prognosis of the patients, will be different if the accompanying affective symptoms are depressive (SCHd) or manic (SCHm). The depressive subgroup will have a worse prognosis.

- The scale used for assessing the SCH prognosis, the Strauss-Carpenter Scale, will be useful as a tool for predicting the progress of the spectrum disorder patients.

### 2.1.3 Objectives

To evaluate the implications on prognosis (whether there are further relapses at 6 and 12 months) of the presence of additional affective symptomatology in patients with schizophrenia spectrum disorders.

#### **Specific Objectives:**

- To assess association compared to other prognosis variables (response to treatment, improvement in the PANSS-p; PANSS-n, PANSS- g, SCIP and GAF).

- To assess differences regarding prognosis according to whether there is depressive or maniform symptomatology.

- Evaluate the predictive capability of the SCS (prognostic scale) in relation to SCH.

### 2.1.4 Methodology

#### **Study Design**

An ambispective, observational cohort study was carried out on patients in the Psychiatric Short-term Hospitalisation Unit of the 12th October University Hospital in Madrid and in the Nuestra Señora de la Paz Clinic, including patients from Torrejón Mental Health Services.

## **Study Population**

Patients included were: between the ages of 18 and 65, with a diagnosis of SCH, including diagnoses of schizophreniform disorder and ASD. Patients suffering from an associated organic disorder or a learning difficulty and those whose participation in the study would have been hindered due to a language barrier, or who refused to take part were excluded.

An initial assessment of the patients was carried out at the above-mentioned centres, as well as further evaluations at 6 and 12 months following the first one. The sample was divided into two groups: those without additional affective symptoms (SCH-) and those with (SCH+). The latter group was subdivided according to whether the affective symptomatology was depressive (SCHd) or maniform (SCHm).

## **Statistical Analysis**

A descriptive analysis of the study variables was carried out, as well as a study of association, using the Chi-Square test for qualitative variables. The functioning of quantitative variables was analysed using the Student t test (and/or the analysis of variance (ANOVA)). Linear and logistic regression models were adjusted, enabling the relationship between a set of explanatory variables and the occurrence of a relapse to be identified and assessed.

In all the testing of the hypothesis the null hypothesis was rejected with a Type I error less than 0.05. The software package used for the analysis was the SPSS for Windows Version 15.0.

### 2.1.5 Results

150 patients were consecutively recruited during the course of a year. Mean age was 41.9 (12.8 SD), 64 % were male and 46% had additional affective symptomatology. Second and third interviews were conducted in 110 of the cases. The following results were arrived at according to the proposed objectives:

- **Implications of additional affective symptomatology on the prognosis of patients with schizophrenic spectrum disorders.**

The association between the presence of affective symptoms (SCH+) and the occurrence of further psychotic relapses at 6 and 12 months was studied, independently of other sociodemographic and clinical variables and scales.

In 32.7% of the cases, a further psychotic relapse occurred in the first six months, including those cases in which the symptoms did not remit during this period. 23.6% were re-admitted during the first 6 months. Taking the period as a whole, over the 12 months, 47.9% of the patients interviewed had a psychotic relapse. 33% had to be admitted.

No association was found between additional affective symptoms and relapse at 6 months. However, an association was observed after a year of follow-up. In the SCH+ group 59.6% of the cases had a psychotic relapse, as against 37% of those observed in the SCH- group. The SCH+ group was 2.5 times more likely to have a psychotic relapse at 12 months with (IC: 1.2-5.9;  $p < 0.05$ ).

An explanatory model was made, using the following variables associated with the prognosis. A multivariate logistic regression was conducted, through which insignificant variables were ruled out step by step. Only the presence of affective symptoms (depressive or maniform) in addition to SCH spectrum disorders (OR: 2.2), along with worse

premorbid adaptation (OR:2.9), significantly explained the occurrence of a further relapse at 12 months.

- **Association between the presence of affective symptoms and other variables related to the prognosis.**

The association between the SCH+ group in comparison to the SCH-, in terms of prognostic variables, other than that of relapse was analysed.

Further admissions: There was a larger percentage of patients in the SCH+ who required re-admission over the subsequent 12 months: 45.5% as against only 22.6% in the SCH- group ( $p = 0.008$ ).

Response to treatment at 6 months: Response to treatment was considered to be equated with remission of symptoms, that is to say the disappearance of/clear reduction in the symptoms that led to the patient being admitted. Such variable could not be adjusted to the "Andreasen remission criteria", as the information was collected retrospectively in consecutive interviews. It was classified as an early response (if it occurred in the first month following admission), late (if after the first month), or partial or no remission (when the symptoms continued).

Response to treatment, assessed at 6 months from the first evaluation, was less favourable in the SCH+ group. 48.1% only presented partial or no remission of the symptoms.

Sociodemographic changes: regarding sociodemographic changes observed during the follow-up (leaving or going back to work, moving out of or returning to the parental home. etc.) there were no significant differences between the two groups (SCH+ y SCH-).

Changes in the scales: significant improvements were demonstrated in the scores obtained in the PANSS, SCIP and GAF when repeated during the follow-up. However, these were not differentially associated with the groups SCH+ or SCH-.

- **Differences in relation to prognosis associated with the presence of affective symptomatology, depressive or maniform.**

The aim was to study possible differences in the patients' prognosis, according to whether they had had mainly depressive or maniform symptoms (SCHd y SCHm). The following variables were assessed:

Relapses at 6 and 12 months: Significant differences were not found in the percentage of relapses between the groups SCHd and SCHm. In both groups, the relapses were around 35% at 6 months, increasing in a similar way to 60% at one year.

Further admissions at 6 and 12 months: A higher percentage of re-admissions was observed at 6 months in the SCHm group, 36% as opposed to only 19% in the SCHd group. These differences were not significant, and neither were those found at the one year point. Response to treatment: No significant differences were observed. Nonetheless, in the depressive group there was a higher percentage of cases in which there were no or only partial remission, 57.7% as opposed to 39.3% in the SCHm group.

Other prognostic variables: improvement in the PANSS-p; PANSS-n, PANSS- g, cognitive impairment and the GAF. No significant differences were found between the two groups as regards changes in the PANSS, SCIP or GAF scores.

- **Association Between the SCS and variables related to the prognosis.**

An association was found between a lower score in the SCS and psychotic relapses (36; SD:7.4;  $p < 0.006$ ), compared to patients who did not relapse. This association was again found in the data obtained at the one year point. Likewise, an association was

demonstrated between a lower score in the SCS-1 and re-admissions, both at 6 and at 12 months.

In terms of response to treatment: a significant association was observed ( $p=0.000$ ) between patients who experienced only partial or no remission, and a lower score in the SCS. No significant differences were observed in the SCS and sociodemographic changes at 6 months but were seen at 12 months.

### 2.1.6 Conclusions

1. Patients with a schizophrenic spectrum disorder who had additional affective symptomatology (SCH+), had a worse prognosis in terms of its association with a higher percentage of psychotic relapses one year into follow-up.

2. Prognostic differences were likewise observed in this group as regards other variables: more frequent re-admission at 12 months and worse response to treatment after discharge. This study however, was not able to find differences between the two groups regarding other variables, such as sociodemographic changes or improvements in clinical scales (PANSS, SCIP y GAF).

3. Relapses and re-admissions occurred most frequently in the group with additional affective symptoms, something which was found from 6 months into follow-up. Previously both groups functioned in a similar way.

4. Specifying the type of additional affective symptoms: depressive (SCHd) or maniform (SCHm), did not enable significant differences to be demonstrated between the two groups in terms of the prognostic variables mentioned. Episodes of hypomania and mania were also associated with a worse prognosis when occurring in spectrum patients.

6. At basal level, differences between the subgroups SCHm y SCHd were demonstrated. In the SCHd group there was a higher percentage of suicide attempts, higher scoring in the PANSS-g and a greater level of insight. In the SCHm group, there was a higher number of admissions, worse scoring in the PANSS-p and, on the contrary, a greater insight deficit.

7. The Strauss-Carpenter prognostic scale, was found to be useful for predicting the prognostic variables studied (relapses, re-admissions, response to treatment, and sociodemographic changes one year on), even doing so early, at 6 months into follow-up.



## **2.2 Implicaciones pronósticas de la sintomatología afectiva en pacientes del espectro esquizofrénico**

### **2.2.1 Introducción**

Según los estudios revisados, la sintomatología afectiva se presenta con una alta frecuencia en pacientes diagnosticados de Esquizofrenia, en torno al 25%, pero hasta un 75% según los estudios (Standis y cols., 1999; Conley y cols., 2007; An der Heiden y cols., 2005). Este hecho, junto a la importancia de su repercusión a nivel clínico y funcional, así como al alto solapamiento hallado entre los diferentes diagnósticos, ha derivado en el replanteamiento de las categorías nosológicas actuales, heredadas de una concepción dicotómica inicial.

Esto habría contribuido a la defensa de un “espectro esquizofrénico” que incluyera los diagnósticos de Trastorno Esquizoafectivo (TEA) y el Trastorno Esquizofreniforme, junto al de Esquizofrenia (SCH). (Guimón, 2005). Cada vez más son los datos que avalan un solapamiento a diferentes niveles (clínico-sociodemográficas, genético, neuroanatómico o neuropsicológico) entre la SCH, el TEA y el Trastorno Bipolar (TB) (Maier 2006; Malhi y cols., 2007; Morris y cols., 2013, Lin y cols., 2013; Braff, 2008). No obstante, se sigue defendiendo la existencia de diferencias entre la SCH y el TEA y el mejor pronóstico de éste último. (Maier y cols., 2006; Dutta y cols., 2007; McGorry y cols., 2010).

Sin embargo, no podemos inferir de ello el que la existencia de síntomas afectivos, añadidos a la SCH, se asocie a un mejor pronóstico. La depresión en la SCH, se relaciona con un mayor índice de recaídas, mayor deterioro a nivel psicosocial y menor adherencia al tratamiento (Upthegrove R y cols., 2014; Fowler y cols., 2012). No obstante, no dejan de existir evidencias contradictorias al respecto (Petkari E y cols., 2011).

En relación a lo descrito, son frecuentes las dudas diagnósticas, surgidas en la valoración de los pacientes durante la práctica clínica. La situación se muestra aún más compleja, al plantear un tratamiento, o pensar en una evolución determinada a medio y largo plazo. Y es que, de las predicciones a nivel pronóstico, también se deriva la actuación terapéutica, así como las expectativas tanto del paciente como de la familia, el clínico y la sociedad en general.

En esta línea, son varios los factores pronósticos estudiados, con mayor o menor consenso, en relación a la predicción del curso de la enfermedad, incluyendo la existencia de nuevas recaídas, persistencia de sintomatología clínica o mayor deterioro a nivel funcional (Peralta, Cuesta, 2009). Herramientas como la “Escala pronóstica para SCH” (SCS) fueron creadas y actualmente recomendadas de cara a facilitar la predicción de dicha evolución. (Schennach-Wolff R y cols., 2011)

Se trató por tanto de clarificar las implicaciones pronósticas de la sintomatología afectiva, añadida a los pacientes del espectro esquizofrénico, de manera general o específica (según el predominio de sintomatología depresiva o maníforme) y en relación a la aparición de nuevas recaídas psicóticas, entre otros indicadores del pronóstico. Se estudió, además, la utilidad de la escala pronóstica, Strauss-Carpenter Scale (SCS), en cuanto a su específica asociación con los indicadores/eventos pronósticos referidos.

### **2.2.2 Hipótesis**

Aquellos pacientes del espectro esquizofrénico en los que se ve añadida sintomatología afectiva (SCH+), presentarían un peor pronóstico, en cuanto a una mayor frecuencia de recaídas psicóticas, respecto a aquellos que no la presentaran (SCH-).

### **Hipótesis secundarias:**

- La presencia de un peor pronóstico/evolución en los pacientes del espectro con sintomatología afectiva añadida, se evidenciará a través de otras variables de información pronóstica (nuevos ingresos, respuesta al tratamiento, mejoría en la PANSS; la SCIP y la EEAG).

- El comportamiento, en cuanto a la evolución y pronóstico de los pacientes, será distinto si los cuadros afectivos acompañantes fueran de predominio depresivo (SCHd) o bien maníacos (SCHm). El subgrupo depresivo presentará un peor pronóstico.

- La escala para la valoración del pronóstico en SCH, Strauss Carpenter Scale, será de utilidad como herramienta predictiva de la evolución de los pacientes del espectro.

### **2.2.3 Objetivos**

Valorar las implicaciones en el pronóstico (en relación a la aparición o no de nueva recaída a los 6 y 12 meses) de la existencia de sintomatología afectiva añadida en pacientes del espectro esquizofrénico.

#### **Objetivos específicos:**

- Valorar asociación frente a otras variables pronóstico (nuevos ingresos, respuesta al tratamiento, mejoría en la PANSS-p; PANSS-n, PANSS- g, SCIP y EEAG).
- Valorar diferencias en cuanto al pronóstico según predomine sintomatología depresiva o maníaca.
- Valorar la capacidad predictiva de la SCS (escala pronóstico) en SCH.

## 2.2.4 Metodología

### **Diseño del estudio**

Se llevó a cabo un estudio de cohortes observacional y ambispectivo, en pacientes ingresados en la UHB de Psiquiatría del H. U. 12 de Octubre de Madrid y en la Clínica Nuestra Señora de la Paz, donde se incluirían los pacientes de los SSM de Torrejón.

### **Población de estudio**

Fueron incluidos los pacientes entre los 18-65 años de edad, con diagnóstico de SCH, incluyendo los diagnósticos de Trastorno Esquizofreniforme ó TEA. Excluyendo aquellos que sufrieran un trastorno orgánico asociado o un Retraso Mental y aquellas cuyas barreras idiomáticas impidieran su participación en el estudio o bien se negasen a su participación.

Se llevó a cabo una primera evaluación de los pacientes en los centros referidos, y sucesivas evaluaciones a los 6 y 12 meses tras la inicial. Se subdividió la muestra obtenida en dos grupos: aquellos que no presentaran sintomatología afectiva añadida (SCH-) y los que sí (SCH+). Este último grupo se subdividió según la sintomatología afectiva fuese de predominio depresivo (SCHd) o bien maniforme (SCHm).

### **Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio, así como un estudio de la asociación, a través del test de Chi cuadrado para variables cualitativas. Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas mediante el test de la t de Student (en y/o el análisis de la variancia (ANOVA). Se ajustaron los modelos de regresión logística y lineal, permitiendo identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la ocurrencia del evento recaída.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I menor a 0.05. El paquete informático que se utilizó para el análisis fue el SPSS para Windows Versión 15.0.

### 2.2.5 Resultados

Se reclutaron 150 pacientes de forma consecutiva y a lo largo de un año. La media de edad fue de 41.9 años (12.8 de DT), siendo el 64 % varones; un 46% presentaron sintomatología afectiva añadida. Se llevó a cabo una segunda y tercera entrevista en 110 de los casos. Se llegaron a los siguientes resultados, según los objetivos propuestos:

- **Implicaciones en el pronóstico de la existencia de sintomatología afectiva añadida en pacientes del espectro esquizofrénico.**

Se estudió la asociación entre la existencia de síntomas afectivos (SCH+) y la aparición de una nueva recaída psicótica a los 6 y 12 meses; independientemente de otras variables sociodemográficas, clínicas y escalas.

En un 32.7% de los casos, apareció una nueva recaída de tipo psicótico en los primeros 6 meses, incluyendo los casos en los que la sintomatología no remitió en este periodo. Un 23.6% fue re-ingresado en el transcurso de los primeros 6 meses. Teniendo en cuenta todo el periodo en conjunto, a lo largo de los 12 meses, un 47.9% de los pacientes entrevistados tuvieron una recaída de tipo psicótico. Un 33% precisó de ingreso.

No se observó asociación entre la presencia de sintomatología afectiva añadida y recaída a los 6 meses. Sin embargo, sí se hizo tras un año de seguimiento. En el grupo SCH+ presentarían una recaída psicótica el 59.6% de los casos, frente al 37% de las observadas en el grupo SCH-. El grupo SCH+ presentaría un riesgo 2.5 veces superior de tener una recaída psicótica a los 12 meses, con una (IC: 1.2-5.9;  $p < 0.05$ ).

Se elaboró un modelo explicativo, utilizando distintas variables asociadas al pronóstico. Se llevó a cabo una regresión logística multivariante a través de la cual se fue descartando por pasos aquellas variables no significativas. Tan sólo la existencia de cuadros afectivos (depresivos o maniformes) añadidos al espectro SCH (OR: 2.2), junto con la peor adaptación premórbida (OR: 2.9), explicaron de forma significativa la existencia de una nueva recaída al año.

- **Asociación entre la aparición de sintomatología afectiva y otras variables relacionadas con el pronóstico.**

Se estudió la asociación entre los SCH+ en comparación con el grupo SCH-, en variables pronóstico, diferentes a la de recaída.

Nuevos ingresos: Habría un mayor porcentaje de pacientes dentro del grupo SCH+ que requiriesen de nuevo ingreso a lo largo de los 12 meses posteriores; un 45.5% frente a sólo el 22.6% en el grupo SCH- ( $p=0.008$ ).

Respuesta al tratamiento: Se consideró la respuesta al tratamiento equiparable a la remisión sintomática en cuanto a desaparición/evidente disminución de los síntomas que condujeran al ingreso del paciente. Dicha variable no pudo ajustarse a los “criterios de remisión Andreasen”, siendo recogida la información de forma retrospectiva en consecutivas entrevistas. Se codificó como respuesta precoz (aquella aparecida en el primer mes tras el ingreso), tardía (evidenciada tras pasar el primer mes) y parcial o sin remisión (cuando fuera mantenida la sintomatología).

La respuesta al tratamiento, valorada a los 6 meses de la primera evaluación, sería menos favorable en el grupo SCH+. Un 48.1% presentarían tan solo una remisión parcial de la sintomatología o bien no la obtendría frente al 23.2% del grupo SCH- ( $p=0.018$ ).

Modificaciones socio-demográficas: Con respecto a los cambios socio-demográficos observados a lo largo del seguimiento (abandono o recuperación de trabajo, independización o vuelta a casa de los padres, etc.), no se dieron diferencias significativas entre ambos grupos (SCH+ y SCH-).

Modificación de las escalas: se evidenciaron mejorías significativas en las puntuaciones de la PANSS, la SCIP y la EEAG al ser repetidas en el seguimiento. Sin embargo éstas no se asociaron de forma diferencial a los grupos SCH+ o SCH-.

- **Diferencias en cuanto al pronóstico, asociadas a la existencia de sintomatología afectiva, de predominio depresivo o maníforme.**

Con el objeto de estudiar posibles diferencias en el pronóstico de los pacientes, en función de que hubiesen presentado o no sintomatología principalmente depresiva o maníforme (SCHd y SCHm). Se valoraron las siguientes variables:

Recaídas a los 6 y 12 meses: No se evidenciaron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de recaídas entre los grupos SCHd y SCHm. En ambos grupos, las recaídas estarían en torno al 35% a los 6 meses, elevándose de forma similar hasta el 60% al año.

Nuevos ingresos a los 6 y 12 meses: Se observó un mayor porcentaje de reingresos a los 6 meses en el grupo de SCHm, un 36% frente a sólo el 19% en el grupo SCHd. Estas diferencias no resultaron significativas, tampoco las halladas al año.

Respuesta al tratamiento: No se observaron diferencias significativas. No obstante, en el caso del subgrupo depresivo fue mayor el porcentaje de casos sin remisión o sólo parcial, un 57.7% frente al 39.3% del grupo SCHm.

Otras variables pronóstico: mejoría en la PANSS-p; PANSS-n, PANSS-g, deterioro cognitivo y EEAG. No fueron evidenciadas diferencias significativas entre ambos grupo en cuanto a la modificación en la puntuación de la PANSS, la SCIP o la EEAG.

- **Asociación entre la SCS y variables asociadas al pronóstico.**

Se observó una asociación entre una peor puntuación en la SCS y la aparición de recaídas de predominio psicótico (36; DT: 7.4;  $p < 0.006$ ), respecto a los pacientes que no recayeron. Se repitió esta asociación con los datos obtenidos al año. Igualmente se evidenció una asociación entre una peor puntuación en el SCS-1 y la aparición de reingresos, tanto a los 6, como a los 12 meses.

En cuanto a la respuesta al tratamiento: Se observó una asociación significativa ( $p = 0.000$ ) entre aquellos pacientes que no presentaron remisión o sólo parcial, y una puntuación más baja en la SCS. No se observaron diferencias significativas en la SCS y los cambios a nivel sociodemográfico a los 6 meses pero sí a los 12 meses.

### 2.2.6 Conclusiones

1. Los pacientes del espectro esquizofrénico donde se añadió sintomatología afectiva (SCH+), presentaron un peor pronóstico en cuanto a su asociación con un mayor porcentaje de recaídas psicóticas, al año de seguimiento.

2. Las diferencias a nivel pronóstico, fueron igualmente observadas en este grupo, en relación a otras variables: una mayor frecuencia de reingreso al año y una peor respuesta al tratamiento tras el alta. Este estudio no pudo sin embargo detectar diferencias entre ambos grupos respecto a otras variables. Variables como las modificaciones sociodemográficas o mejorías en escalas clínicas (PANSS, SCIP y EEAG).

3. La mayor frecuencia de recaídas y reingreso en el grupo con sintomatología afectiva añadida, fue detectada a partir de los 6 meses de seguimiento. Previamente, ambos grupos se comportaron de forma similar.

4. Al especificar el tipo de sintomatología afectiva añadida, depresiva (SCHd) o maníforme (SCHm), no se pudieron evidenciar diferencias significativas entre ambas, en

relación a las variables pronóstico señaladas. Los episodios de hipomanía y manía también se asociaron a un peor pronóstico al añadirse a los pacientes del espectro.

5. A nivel basal, se evidenciaron diferencias entre los subgrupos propuestos, SCHm y SCHd. El grupo SCHd presentaron mayor porcentaje de intentos autolíticos, mayor puntuación en la PANSS-g y un mejor nivel de insight. El SCHm, un mayor número de ingresos, peor puntuación en la PANSS-p y, al contrario, un mayor déficit de insight.

6. La escala pronóstico Strauss-Carpenter, demostró ser útil en la predicción de las variables pronóstico propuestas (recaídas, reingresos, respuesta al tratamiento y modificaciones socio-demográficas al año), incluso de una forma precoz, a los 6 meses de seguimiento.



### **3. INTRODUCCIÓN**



### 3.1 Justificación

Desde la Antigüedad y hasta nuestros días, ha existido un gran interés en comprender, definir y clasificar las enfermedades según las diferentes manifestaciones clínicas. Fueron propuestas diversas teorías al respecto, siendo los trastornos mentales igualmente objeto de dicho interés. En este sentido, Emil Kraepelin, ofrecería una de las mayores aportaciones a la nosografía psiquiátrica, introduciendo aspectos evolutivos en la conformación de los diagnósticos, susceptibles estos según él de una clasificación sistemática, distinguiendo entre la demencia precoz y las psicosis afectivas (PA).

Sin embargo, a la vez que eran creadas estas clasificaciones, aparecían teorías paralelas que las cuestionaban, formulando la hipótesis de una “Psicosis única”. Sus defensores observaron que las categorías diagnósticas no eran excluyentes y que podían presentarse en un mismo paciente a lo largo de su evolución (Lázaro, 2003).

Incluso el mismo Kraepelin llegaría a cuestionar y flexibilizar su propia clasificación negando el carácter específico y patognomónico de los síntomas; reconociendo la imposibilidad de una delimitación tan clara entre psicosis maníaco-depresiva y demencia precoz, el Trastorno bipolar (TB) y la Esquizofrenia (SCH) actuales. Observó cómo los mismos síntomas se repetían en enfermedades muy diversas y los cuadros clínicos se veían modificados a lo largo del curso de una misma enfermedad; acabaría por tanto concluyendo: *“Los trastornos así originados no son distintivos de un proceso determinado. A lo sumo, el proceso favorece o, incluso, se limita a uno u otro registro”*. (Kraepelin, 1920: 81)

En este sentido, no es de extrañar que el Trastorno Esquizoafectivo (TEA), el cual incluiría síntomas afectivos y esquizofrénicos en un mismo episodio, sea uno de los diagnósticos de mayor variabilidad y menor estabilidad diagnóstica, respecto a otros trastornos psiquiátricos (Maja y cols., 2000); una estabilidad que, según algunos estudios,

queda en torno a un 24% para TEA frente al 96.8 % en TB con síntomas psicóticos y un 75 % para SCH (Salvatore y cols., 2009). Esta variabilidad pudiera ser explicada por la falta de consenso respecto a los criterios clínicos y la necesidad, de acuerdo con varios autores, de mantener un seguimiento más prolongado (entre 6 y 12 meses) antes de modificar el diagnóstico (Vollmer-Larsen y cols., 2006). En esta línea, Forrester y cols. (2001) observaron cómo, hasta un 24% de pacientes con SCH donde se añadiese un cuadro afectivo, recibían el diagnóstico de TEA.

En cualquier caso, la aparición de cuadros afectivos en el transcurso de la Esquizofrenia es muy frecuente, la existencia de síntomas depresivos ha sido observada entre un 25% y un 40% de los casos. (Standis y cols., 1999; Conley y cols., 2007; An der Heiden y cols., 2005); no disponemos sin embargo de apenas referencias acerca de los casos donde predomina la sintomatología maniforme.

Y es que son varias las dificultades para llevar a cabo el diagnóstico de cuadros afectivos en pacientes con SCH. Los síntomas negativos pueden confundirse con los depresivos, y otras veces enmascararlos; los de tipo desorganizado, con algunos de la manía, así como los efectos secundarios de algunos antipsicóticos. El diagnóstico queda finalmente y en gran medida, relegado a la subjetividad del clínico, más o menos sensible a la identificación de éstos. (McGlashan, 1979)

Según sean o no diagnosticados estos cuadros, y se sea más o menos estricto en el uso de los criterios diagnósticos de TEA, el paciente puede ver modificado su diagnóstico e incluso su tratamiento. Son numerosos los estudios realizados en busca de variables socio-demográficas, clínicas, pronósticas; pero también a nivel de neuropsicología, neuroimagen, neurofisiología y genética, que buscan la información que apoye las posibles diferencias categoriales en el diagnóstico, diferenciando el TEA, respecto al de SCH o el de Trastorno del ánimo. La mayoría encuentran un alto solapamiento entre todos ellos, si

bien predominan aquellos en los que hallan una gradación dentro de un continuo que, situarían en un extremo a la SCH, como trastorno de mayor gravedad y peor pronóstico, y los Trastornos del ánimo en otro, quedando los TEA en un lugar intermedio. (Benabarre y Vieta, 2001; Benedetti y cols., 2009; Keshavan y cols., 2011)

En este punto, son cada vez más los estudios a favor de modelos diagnósticos alternativos al actual, como el de un diagnóstico dimensional que atienda más al curso y desarrollo de los trastornos, que identifique distintas dimensiones clínicas como posibles dianas de un tratamiento más específico y cuya combinación nos hablaría de un pronóstico y desarrollo diferentes. Sin que exista un completo consenso, hablan de diferentes dominios: psicótico, cognitivo, sintomatología negativa, afectivo depresivo y excitatorio-maniaco (Van Os y Kapur, 2009). La existencia de un dominio afectivo en los trastornos psicóticos, podría marcar una diferencia en el pronóstico de los pacientes y justificar un abordaje clínico diferente.

La existencia de síntomas afectivos en SCH, tradicionalmente ha sido considerada como un factor de buen pronóstico, ha llegado incluso a modificar el diagnóstico al de TEA (entidad considerada de menor gravedad); pero hay varios estudios que indican lo contrario, especialmente respecto a los cuadros depresivos, que pueden asociarse a un mayor deterioro, mayor riesgo de suicidio, aislamiento etc. (Upthegrove y cols., 2014; Fowler y cols., 2012).

La motivación del presente estudio, teniendo en cuenta lo anteriormente señalado, deriva de las dificultades experimentadas en la práctica clínica diaria en una UHB de Psiquiatría. En ésta, la aparición de síntomas afectivos (bien depresivos o maniformes) en pacientes donde predomina la sintomatología psicótica, supone una dificultad añadida en cuanto al diagnóstico y abordaje, así como un especial interés en las implicaciones que dichos síntomas puedan suponer en su pronóstico.

### **3.2 Espectro Esquizofrénico: definición, prevalencia**

En los últimos años, han sido observadas y estudiadas varias similitudes entre la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos; evidenciando además una alta prevalencia de casos “límite” o “dudosos” en la clínica, justificando, según algunos autores, la aceptación de un “espectro de la esquizofrenia”. (Guimón, 2005)

El DSM-IV, siendo apenas modificado en el actual DSM-5, exigía para el diagnóstico de trastorno esquizofrénico la presencia en la fase activa de síntomas psicóticos característicos (por ej., delirios o alucinaciones o incoherencia) durante al menos un mes, la existencia de deterioro, la exclusión del diagnóstico de trastorno del humor o trastorno Esquizoafectivo, una duración superior a 6 meses y excluir que los síntomas se deban a un trastorno orgánico o al efecto de una sustancia. (First y cols., 2005)

Los criterios diagnósticos de inclusión se basarían por lo tanto en convenciones entre expertos sobre aspectos más bien cuantitativos (en intensidad y duración) de la sintomatología. Así se agruparían bajo un diagnóstico diferente el “Trastorno esquizofreniforme” y otros cuadros con características semejantes a las del trastorno esquizofrénico, pero en los que la duración del cuadro ha sido inferior a los 6 meses. Los subtipos clínicos aceptados en la DSM-IV y la CIE-10 no son frecuentemente fáciles de identificar. No existen marcadores específicos para la esquizofrenia porque no tiene un factor etiológico único, sino que su aparición depende de factores que afectan el genotipo y el fenotipo. Desde la perspectiva del modelo de “vulnerabilidad- estrés”, se defiende la existencia de una predisposición genética, asociada a la adquisición de determinadas alteraciones tanto estructurales como funcionales a nivel neurológico. Éstas, condicionarían una vulnerabilidad al estrés, de cuya combinación surgiera la enfermedad. (Maser y Paterson, 2002)

Diversos autores señalan que los actuales sistemas tienen limitaciones importantes para el diagnóstico de algunos trastornos incluidos los esquizofrénicos. Señalan la existencia de fronteras que asumen cierta arbitrariedad, las dificultades para distinguir la gravedad, la existencia de una categoría de “trastornos no especificados” demasiado heterogénea ; y de cuadros subclínicos que no se acomodan fácilmente a las categorías habituales con lo que muchos síntomas subumbrales no se pueden incluir. Por todo ello, surge la propuesta de completar en el futuro, con un sistema “dimensional”, más útil también para la investigación biológica de marcadores, subyacentes a varios cuadros clínicos con dimensiones semejantes, que plantean la consideración de las manifestaciones psicopatológicas y su clasificación en “espectros” (agrupaciones sindrómicas con marcadores comunes). (Craddock y cols., 2004)

Debido a la heterogeneidad, ya mencionada, de la esquizofrenia con respecto a la sintomatología, el curso y el pronóstico, el foco de atención se ha desplazado de las categorías diagnósticas a la atención de los endofenotipos que puedan caracterizar distintos subtipos de esquizofrenia mejor que los actuales sistemas de clasificación. La búsqueda de asociaciones entre endofenotipos neurocognitivos y genes de susceptibilidad podría aportar luz sobre la heterogeneidad de los trastornos del espectro esquizofrénico. (Albus, 2012)

El llamado “espectro esquizofrénico” incluiría, además de este trastorno, el trastorno esquizoafectivo y el esquizofreniforme, por presentar síntomas similares, aunque en distintos grados, junto con similitudes a nivel anatómico, bioquímico o neuropsicológico. Además, incluiría la esquizoidia y la esquizotipia, los cuales se han visto asociados a un diagnóstico de trastorno esquizofrénico en el futuro con una gran frecuencia. (Pallanti y cols., 2004)

El concepto de espectro conllevaría las nociones de cronicidad e inexistencia de un umbral claro de diferencia entre normal y patológico; en los que se puedan identificar una

etiología común que responda a tratamientos específicos. Es interesante además, como más adelante veremos, no sólo el estudio de este espectro de forma aislada, sino también la asociación con otros, como el bipolar, con el que se observa un alto grado de solapamiento, poniendo de nuevo en duda la validez de los sistemas categoriales diagnósticos. (Guimón, 2005)

En cuanto a la prevalencia de los diversos trastornos incluidos en este espectro, según Perälä y cols. (2007), la de los Trastornos psicóticos estaría en torno al 3.06%. Especificando los distintos diagnósticos, la prevalencia sería: 0.87% para SCH; 0.32% para TEA; 0.07% para Trastorno esquizofreniforme.

Sobre la incidencia, en una revisión de Kirkbride, que estudiara los trastornos psicóticos graves en Inglaterra a lo largo de más de 50 años, encontró: un 3.17 casos por 10.000 habitante/año para cualquier psicosis, un 2.32 para las PNA, un 1.52 para la SCH y un 1.24 para las PA. Confirmó la interacción entre sexo-edad y riesgo de psicosis, incluido un segundo pico en mujeres después de los 45 años. No detectó cambios en la incidencia a lo largo del tiempo pero sí cambios diagnósticos, en menor medida para la SCH.

Además, la prevalencia se vería incrementada entre los familiares de los pacientes con dichos trastornos, frente a la población general, dada la existencia de una predisposición genética. (Kirkbride y cols., 2012)

### **3.3 Síntomas afectivos en Esquizofrenia. Síndromes depresivos. Síndromes maniformes.**

Los síntomas afectivos, y en concreto los depresivos, los cuales han sido más estudiados, son muy frecuentes en los pacientes con SCH. La depresión ha sido en general asociada a un curso desfavorable y peor pronóstico en comparación con aquellos pacientes sin ella.

Las estimaciones de su prevalencia varían del 6 al 75%, pero en general los estudios apuntan hacia un 25%, muy por encima de la prevalencia en la población general (Standis y cols., 1999; Conley y cols., 2007). Los factores de riesgo de depresión en SCH incluirían, historia de depresión en la familia, altas expectativas en la vida, actitudes críticas a nivel familiar, alta emoción expresada, mayor estigma, mayor inteligencia e insight, múltiples hospitalizaciones, alta hospitalaria reciente, pobre o pérdida de apoyo social y baja autoestima. (Conley y cols., 2007; An der Heiden y cols., 2005)

El diagnóstico diferencial de un cuadro depresivo es difícil de alcanzar en la SCH, los síntomas extrapiramidales, así como los negativos o cognitivos pueden influir en su diagnóstico (Sands y cols., 1999; Avgustin y cols., 2009). Por todo ello, antes de realizar un diagnóstico de cuadro depresivo habría que descartar la existencia de: (Siris y cols. 2012)

Factores somáticos: que puedan originar cuadros depresivos (depresión-like)

Disforia secundaria a tratamiento con antipsicóticos: como efecto secundario, sobre todo con los de primera generación. Interfieren en la transmisión de la dopamina y su efecto en el circuito de placer/recompensa cerebral.

Sintomatología extrapiramidal: especialmente por antipsicóticos de primera generación que pudieran originar acinesia y acatisia, las cuales pueden confundirse con ansiedad o depresión; especialmente cuando la acinesia afecta a los músculos faciales, u

origina descenso del tono de voz y la expresividad. Otras veces la acinesia afecta a la espontaneidad en la generación del movimiento, esto hace que afecte a la volición. Por su parte, la acatisia se asocia con frecuencia a mayor disforia y mayor frecuencia de suicidio.

Síntomas negativos: incluye características similares al síndrome depresivo: incluye anhedonia, anergia, alogia, afecto embotado, aislamiento social y pérdida motivacional. Los síntomas depresivos se diferenciarían por la presencia de cogniciones depresivas (culpa, vergüenza, impotencia, baja autoestima, sentimientos de inutilidad y pesimismo y pensamientos suicidas), y de afecto predominantemente depresivo (como tristeza vital, llanto intenso)

En la esquizofrenia, las características biológicas del síndrome depresivo, tales como el insomnio y la mayor inhibición, no siempre están presentes, y si lo están, pueden ser más difíciles de separar de los síntomas negativos (Mulholland y cols., 2000; Avgustin y cols., 2009)

Por otra parte, parece que el curso de la depresión en la SCH varía en función de la causa y el tratamiento. Los factores ambientales también influyen. Los síntomas depresivos pueden aparecer durante un episodio agudo o después, estos síntomas suelen ser menos graves que los psicóticos, remitir y responder a los AP y otras veces persisten o aparecen precisamente cuando los síntomas psicóticos mejoran. Han sido numerosos los estudios que se han centrado en estos aspectos. (Siris, 2003)

La depresión suele ser descrita como uno de los síntomas prodrómicos de un primer episodio en forma de disforia y aislamiento social. (Buckley y cols., 2009)

Es posible también, que refleje una “reacción depresiva”, reactivas a una decepción, por ejemplo ante una dificultad para la progresión de sus vidas, o la amenaza de una nueva descompensación. Para diferenciarlo de un cuadro depresivo, habrá que valorar

el posible precipitante o desencadenante; teniendo en cuenta que, a veces, presentan dificultades para expresar dichos sentimientos. (Siris, 2012)

Un Trastorno depresivo puede ser diagnosticado en el contexto de una SCH cuando el paciente, fuera de una descompensación, presenta criterios diagnósticos para un Trastorno Depresivo Mayor, siendo excluidos otros diagnósticos diferenciales. La depresión postpsicótica sería la que aparece cuando la sintomatología psicótica ha desaparecido o no es prominente. Se diferenciaría del TEA tipo depresivo en que no coincide con sintomatología psicótica florida. (Buckley y cols., 2009)

Tal es la importancia de la sintomatología depresiva en la SCH que, de forma reiterada, el síntoma que con más frecuencia marcara el inicio de un Trastorno psicótico sería un estado de ánimo depresivo. Hasta la aparición de los síntomas positivos los cuadros psicóticos podrían no ser separables de los puramente depresivos según los sistemas de clasificación (DSM-IV, CIE10) (Rosen y cols., 2006), ¿hablaríamos entonces de un similar núcleo prodrómico? Igualmente la depresión se mantuvo como el síntoma más frecuente durante todo el curso de la SCH. Pareciera incluso que la depresión no represente una comorbilidad sino una parte integral de la psicosis; o bien la expresión de una etapa temprana y más leve de un proceso neurobiológico que causa la psicosis. (Siris y cols., 2003)

Resulta escasa la estabilidad del diagnóstico de SCH y depresión, presentando un alto solapamiento en su curso a largo plazo. (Fleming y cols., 2004; Angst, Gamma, 2008)

La heterogeneidad de los cuadros afectivos asociados a la SCH, la variabilidad en su curso e incidencia, hacen alejarse de la visión dicotómica de la enfermedad psiquiátrica hacia una visión dimensional respecto a síndromes más o menos homogéneos (Häfner, 2008). Algunos estudios como el de Van Os J. y cols. (2008) demuestran que los síndromes

depresivos, alucinaciones, delirios y síntomas negativos se distribuyen en un continuo en la población. Así, los Trastornos como la SCH, los trastornos afectivos uni y bipolares representarían diferentes combinaciones de dimensiones sintomáticas distribuidas en dicho continuo.

Constatada la alta frecuencia y asociación de esta sintomatología con el espectro esquizofrénico, queda preguntarnos sobre las implicaciones de la aparición de la sintomatología depresiva en el pronóstico de estos pacientes.

Llevando a cabo un seguimiento respecto a la aparición de cuadros depresivos en distintos diagnósticos, SCH, TDM y TEA, Stands y cols. (1999), observaron que la existencia de depresión en SCH se asociaba a un peor pronóstico, mayor discapacidad laboral, menor actividad y satisfacción, mayor número de intentos autolíticos. Por todo ello sugerían incluir la depresión como factor de mal pronóstico en la SCH. Bowie y su grupo igualmente, vieron que la depresión predecía un mayor déficit en habilidades interpersonales y laborales. (Bowie y cols., 2006).

Por otra parte, la clínica depresiva y/o maníforme, también podría verse asociada de forma específica al deterioro cognitivo, debiendo considerar el abordaje de ésta de cara a mejorar el pronóstico de estos pacientes. (Iosefescu y cols., 2012)

Por su parte, Maggini y cols. (2005) observaron también que la sintomatología depresiva en pacientes con SCH se asociaba a un incremento de la sintomatología positiva, así como a una mayor conciencia subjetiva de malestar, secundario a su vez, a la mayor conciencia de los síntomas negativos, sin que estos fuesen significativamente distintos

Incluso los “síndromes subdepresivos” podrían asociarse a un peor pronóstico en los pacientes del espectro. Se evidenció la relación de estos con un aumento de la psicopatología general y psicótica, tanto positiva como negativa; así como con una

comorbilidad médica más grave, disfunción física y mental, acatisia más grave. No obstante, dicha asociación sería mayor cuanto más alto puntuaran en la escala Hamilton y en pacientes de mayor edad. (Zisook y cols., 2007; Kasckow y cols., 2008, 2010; Felmet y cols., 2011)

Buckley y cols. (2009), defendieron la asociación de los síntomas depresivos en la SCH a un peor pronóstico, en cuanto al funcionamiento e incremento del número de recaídas.

Según los estudios revisados, la depresión aparecería asociada no sólo a un mayor número de recaídas, también a rehospitalizaciones y más duración de éstas, mayor gravedad de los síntomas y peor respuesta a los tratamientos farmacológicos (Mandel y cols., 1982, Johnson y cols., 1989; Apiquian y cols., 2001; Fresán y cols., 2005; Upthegrove y cols., 2014). También a mayor deterioro en la función cognitiva, mayor deterioro en el funcionamiento social y profesional, mayor sufrimiento personal y familiar, y más frecuencia de eventos vitales asociados a pérdidas y sucesos desfavorables (Bowie y cols., 2010; Jin y cols., 2011; Fett y cols., 2011). La depresión en la SCH se asoció igualmente a una mayor tasa de suicidios consumados e intentos (entre 4-12%). (Hawton y cols., 2005)

Sin embargo, dicha posición no deja de ser controvertida, habiendo autores que apoyarían una relación inversa. Petkari y cols. (2011), vieron que los síntomas afectivos (Manía o depresión) se asociaban a un mejor pronóstico. No encontraron asociación entre dichos síntomas y los síntomas positivos y negativos (relacionados estos con un peor pronóstico), y sin embargo sí presentaban mayor relación con otras variables de buen pronóstico: el diagnóstico de TEA, una mayor adherencia al tratamiento, un mejor funcionamiento previo al debut de la enfermedad, etc. así como otras variables sociodemográficas como el hecho de ser mujer, joven o casado. En esta línea Möler y cols. (2010) igualmente concluyeron que tanto los diagnósticos de Trastorno afectivo o TEA

frente al de SCH; así como la existencia de sintomatología depresiva observada durante un episodio de descompensación en SCH, se asociarían a un mejor pronóstico a largo plazo.

Por otro lado, si la detección, descripción y valoración de los cuadros depresivos en pacientes con SCH es complicada, aún lo es más en el caso de los cuadros de manía. Escamilla (2001), habla sobre las dificultades diagnósticas respecto al Síndrome depresivo por el solapamiento con la sintomatología negativa. Dificultades repetidas sobre el diagnóstico de un síndrome maniaco. Muchos pacientes con SCH en una crisis aguda podrían cumplir los criterios de una manía contando con determinados criterios como la irritabilidad, la agitación, los delirios megalómanos, el insomnio y la presión en el discurso. Los criterios de manía en SCH consistirían en una elevación del humor, de las actividades dirigidas hacia la búsqueda de placer, aumento de las actividades placenteras e insomnio.

Si atendemos a los estudios sobre el TEA, la división en tipo bipolar o depresivo también ha fue cuestionada, no hallando diferencias significativas en cuanto a su evolución clínica y pronóstica (Kenneth y cols., 1995). Inicialmente sin embargo, el subtipo bipolar habría sido considerado de mejor pronóstico y más cercano al espectro afectivo respecto al subtipo depresivo. (Coryell y cols., 1987)

En cualquier caso, el diagnóstico de la sintomatología afectiva en SCH, puede ser relevante de cara al pronóstico, especialmente en relación a factores como el suicidio, el curso de la enfermedad, el deterioro funcional, etc. Todo ello nos hace plantear la necesidad de una mayor atención de cara al diagnóstico y tratamiento de esta sintomatología. Igualmente su alta prevalencia y características han hecho plantear la adscripción de esta sintomatología a una dimensión independiente, susceptible de estudio y abordaje específico. Esta perspectiva sería defendida, como próximamente veremos, desde una visión dimensional de los trastornos psiquiátricos. (Cuesta y cols., 2007)

### **3.4 Desde el cuestionamiento de un sistema diagnóstico categorial hacia un modelo dimensional.**

En la actualidad, el pensamiento psiquiátrico continúa poniendo en duda la concepción, los límites y la clasificación en general de las enfermedades mentales (Kendell y cols., 2003; Craddock y cols., 2005; Carpenter y cols., 2007). Múltiples trabajos empíricos cuestionan los criterios categoriales de diferenciación entre cuadros psicóticos y ponen de relieve aspectos psicopatológicos comunes (Maier y cols., 2006; Dutta y cols., 2007; McGorry y cols., 2010). Sin embargo, la acumulación de datos descubiertos no ha logrado resolver la polémica entre dos interpretaciones contrapuestas: los que ven en ellas dos categorías independientes y los que entienden que hay una continuidad que puede ser recorrida dimensionalmente por varias líneas. (Lázaro, 2003)

El debate se ha centrado y continúa haciéndolo, en la Esquizofrenia y su relación con la psicosis maníaco-depresiva. Ya en 1933, Kasanin pondría en duda la dicotomía establecida por la Psiquiatría del siglo XIX respecto a las psicosis y los trastornos afectivos; llamando la atención sobre aquellos casos en los que se presentaban concomitantemente, tanto síntomas afectivos como psicóticos, e incluso de primer rango para esquizofrenia (SCH). Acuña el término de Trastorno Esquizoafectivo (TEA) para definirlos y consigue así, añadir una nueva categoría nosológica. (Lake, Hurwitz, 2007)

Hoy en día, el término de “trastorno Esquizoafectivo” sigue estando vigente, aunque ha visto modificado su significado y definición, a través de unos criterios que continúan siendo revisados. Siendo uno de menor estabilidad diagnóstica. (Maj y cols., 2000)

Sobre este trastorno, Heckers aludía que, aunque el diagnóstico de TEA se mantiene dentro del DSM-IV-TR; no se trata de un diagnóstico fiable, resultando de utilidad clínica limitada. La validez se basaría principalmente en la predicción de la

evolución y el pronóstico, así como los datos emergentes a nivel genético o neurobiológico. En su revisión sobre el TEA, cuestionaría la nosología categorial y apuntaría a una de tipo dimensional de los trastornos psicóticos y afectivos. (Heckers y cols., 2009)

En una revisión más reciente, aparecen similares resultados. La mayoría de los estudios sobre estabilidad diagnóstica, no alcanzan una K superior a 0.6 (de moderada concordancia), y con frecuencia, los pacientes con diagnóstico de TEA no cumplían criterios ni para DSM ni CIE 10 (sin que exista igualmente concordancia entre los criterios de ambos). De nuevo, se insistiría en la necesidad de una revisión y unificación de los conceptos actuales para el diagnóstico del TEA (Jäger y cols., 2011).

Ya en 1979, McGlashan cuestionaba la ambigüedad diagnóstica, especialmente de primeros episodios psicóticos que, en su evolución acababan siendo encasillados en las principales categorías diagnósticas. Aquellos donde se daban alteraciones del pensamiento y la conducta, si se veían acompañados de sintomatología afectiva eran etiquetados de TEA, si no, de SCH. En su evolución, comparado el curso de ambos grupos, no halló diferencias entre ambos, considerando cuestionable entonces la diferencia diagnóstica. (McGlashan, 1979)

Son numerosas las referencias en torno a factores socio-demográficos, clínicos, neuropsicológicos o genéticos, asociados a los diferentes diagnósticos psiquiátricos y que de alguna manera cuestionan las clasificaciones categoriales, hallando un alto solapamiento entre ellas (Maier y cols., 2006; Dutta y cols., 2007; McGorry y cols., 2010). En su mayoría defenderían una perspectiva dimensional donde los cuadros puramente afectivos presentarían un mejor pronóstico en relación a un continuum donde la SCH se encontrara en el extremo opuesto y el TEA a medio recorrido.

Veamos ahora algunas conclusiones de dichos estudios:

- **Factores genéticos:** en un principio su análisis consistió en el estudio genealógico de familiares de pacientes; esto fue fundamental para comenzar a conocer la contribución de los genes en las enfermedades humanas.

Se llevaron a cabo estudios de gemelos monocigóticos y dicigóticos para examinar las tasas de concordancia de la esquizofrenia. La elevada tasa de concordancia de la SCH (40-50%) en gemelos monocigóticos sugeriría un fuerte componente genético en ésta. (Kringlen, 2000)

Aunque hay abundante evidencia de los factores de riesgo genéticos, no se han identificado los genes específicos implicados en la etiología de la esquizofrenia. El mapeo del genoma humano ha permitido el estudio de asociaciones entre variantes genéticas y el riesgo o aparición de enfermedades como la SCH. En ésta, apoyarían un modelo poligénico, en el que múltiples genes conducirían a la enfermedad a través de pequeños efectos aditivos.

Cuando un rasgo normal o patológico es heredado con un patrón multifactorial, como es el caso de los trastornos psiquiátricos, no se buscan mutaciones responsables sino variantes genéticas o polimorfismos asociados (los SNPs) (Hoenicka y cols., 2009).

Bernard y cols. (2014) encontraron que 108 SNPs podrían tener una asociación significativa con la esquizofrenia. Los loci genéticos identificados apoyaron la implicación de los sistemas de neurotransmisores dopaminérgicos y glutamatérgicos en la patofisiología de la esquizofrenia.

Otro intento para delinear la genética de la esquizofrenia es la evaluación de variaciones en el número de copias (CNV), genes que se han duplicado o eliminado. Las personas con esquizofrenia tendrían tasas más altas de CNV. (Bernard y cols, 2014)

Sin embargo, la mayoría de estos CNV se asociarían también a otros trastornos psiquiátricos, en particular con el TB. El análisis de haplotipos podría facilitar el estudio de estos CNV. (Morris y cols., 2014).

Han sido varios los estudios los que detectaran alteraciones genéticas compartidas, solapamientos y fenotipos intermedios entre SCH y TB (Peerbooms y cols., 2011; Gejman y Sanders, 2012; Craddock y cols., 2013).

- **Neuroimagen:** se ha visto que la SCH se asocia a variaciones volumétricas en regiones frontales, temporales, límbicas, estriado y tálamo. El hallazgo estructural más consistentemente observado en la SCH es el aumento del sistema ventricular seguido por una disminución del volumen cerebral y de la sustancia gris cortical, de forma más prominente en la corteza frontal, temporal y tálamo. (Hirayasu Y; 2001, McDonald y cols., 2004, 2005; Kasai K, 2003).

Estos patrones pueden servir como marcadores biológicos valiosos en relación a una presencia temprana en la fase prodrómica de la psicosis. (Koutsouleris y cols., 2009; Fornito y cols., 2009; Möller y cols., 2011)

Según Lin y cols. (2013), los datos revisados en cuanto a neuroimagen y neuropsicología, no aportarían suficientes evidencias en cuanto a la existencia de diferencias entre la SCH y los Trastornos afectivos con las que decantarse por un diagnóstico categorial, especialmente en las psicosis afectivas. No obstante se precisarían de más estudios al respecto.

Aunque los estudios de seguimiento que comparan la psicosis afectiva y la esquizofrenia son poco frecuentes, la evidencia disponible muestra la existencia de reducciones de volumen más pronunciadas, en las regiones fronto-temporal y lateral en la esquizofrenia (Farrow y cols., 2005; Kasai y cols., 2003; Dickey y cols., 2004). Sin

embargo, las anomalías de la sustancia blanca, que sugieren una desconexión frontostriatal y frontolímbicas parecen ser una característica común en ambos trastornos (McDonald y cols., 2004, 2005); y el aumento de la prevalencia de cavum septo pelúcido, un marcador de la línea media del neurodesarrollo, anormalidad comúnmente vista en la esquizofrenia, también ha sido observado en el TB-p (Kasai y cols., 2004).

Se habrían estudiado otras alteraciones específicas, llegando a conclusiones igualmente no determinantes acerca de una especificidad de las mismas, asociadas a las categorías nosográficas.

- **Electrofisiología. Neuroquímica:** La psicosis afectiva, independiente del diagnóstico, parece estar asociada con similares alteraciones electrofisiológicas (como la alteración de los potenciales evocados, alteraciones en la p50, aunque más leves) (Christoph y cols., 2010; Olincy y cols., 2005) y déficits compartidos en ciertos dominios cognitivos (déficits en la memoria visual y verbal, así como en las funciones ejecutivas). Pacientes con PA muestran anomalías neurobiológicas más graves que las observadas en los pacientes con TB no psicóticos. (Iosefescu y cols., 2009)

Por otra parte, existen alteraciones compartidas entre SCH y TEA, también a nivel neuroendocrino y neuroquímico, como ha sido estudiado en el sistema GABA y NMDA, como la existencia de alteraciones de los mecanismos oxidativos en el TB y en la SCH. (Benes y cols., 2007; Marx y cols., 2006).

- **Neuropsicología:** Igualmente, las alteraciones observadas en SCH, se solaparon con aquellas identificadas con otras Psicosis afectivas. (McCarley y cols., 2002; Perry y cols.; 2005; Braff y cols., 2008)

Con todo lo descrito, se hace más controvertida la existencia de una clara distinción entre los diferentes diagnósticos. Y así, autores como Gaebel, abogaría por un cambio en

los modelos clasificatorios de la “psicosis”, teniendo en cuenta los nuevos conocimientos en genética, pero también en neuroimagen y neurofisiología; incluyendo criterios dimensionales y síntomas prodrómicos de alto riesgo. (Gaebel, 2009)

No obstante, son varias las propuestas en torno a la clasificación de los trastornos psiquiátricos. Autores como Lake (2008), con una posición quizá más radical, defenderían una hipótesis sobre la existencia de una única enfermedad, un Trastorno Afectivo de amplio espectro de gravedad, y no de tres trastornos diferentes. Visión compartida por otros autores como Nardi y cols. (2005), para el que el TEA tendría características demográficas, clínicas y terapéuticas similares al TB por lo que debería ser incluido dentro del espectro bipolar.

No obstante, y pese al importante solapamiento encontrado en los sustratos neuronales, biomarcadores genéticos y efectos ambientales, en las características cognitivas y clínicas como síntomas, curso y respuesta a tratamiento entre estos trastornos, se postula que estas similitudes entre TB y SCH se limiten a los TBI con síntomas psicóticos. Por este motivo, la propuesta de mover los TB desde un cluster afectivo a uno de las psicosis estaría levemente avalada según los criterios propuestos (Carpenter 2009). Lake continuaría defendiendo que, de haber una dicotomía sería entre las Psicosis afectiva y los trastornos afectivos no psicóticos (Lake 2007).

Por otro lado, no dejan de existir estudios clínicos y revisiones donde se defienden las diferencias entre los distintos diagnósticos (TEA, SCH y TB) a diferentes niveles. En esta línea, Averill y cols. (2004) encontraron diferencias a nivel clínico entre TEA y SCH respecto a la existencia y características de sintomatología afectiva; así como diferencias con respecto al TB en cuanto a una mayor intensidad y frecuencia de sintomatología positiva y negativa en el TEA. (kendler y cols., 1998)

Pini y cols. (2001), estudió las diferencias respecto al nivel de insight, concluyendo que los pacientes con SCH tendrían un mayor déficit respecto a los TEA, aunque similares a los del TB. Dentro de los familiares de pacientes con TEA, se darían con más frecuencia antecedentes de SCH respecto a los pacientes con TB. (Kane y cols., 2010).

Sin embargo todos los datos obtenidos a través de estudios genéticos, neuroimagen, electrofisiológicos, neuroendocrinos, neuroquímicos y neurocognitivos, así como el funcionamiento psicosocial, no determinan una única posición como hemos visto; de ahí que se valoren distintos modelos.

M. Jäger (2011) resume las diferentes posturas: a favor de un diagnóstico dimensional (Maier); o bien, a favor de un sistema categorial que delimite múltiples entidades diferentes, o que mantenga la de TEA como una entidad de pronóstico y tratamiento diferenciado (Marneros); o los que proponen añadir una categoría; la “psicosis no esquizofrénica”, semejante a la propuesta por Kasanin, “una esquizofrenia con buen pronóstico (Jablensky). (Figura 1)

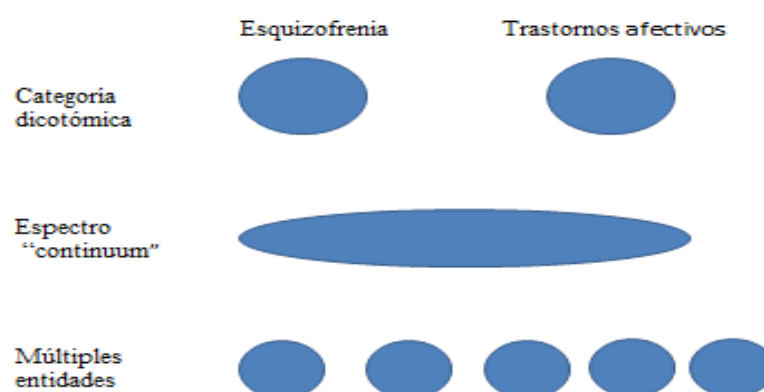


Figura 1      Figura 1. Modelos de clasificación de los Trastornos psiquiátricos ( Adaptado de: Jäger M, y cols. 2011)

Con todo ello, continúa predominando la Teoría que considera al TEA un “cuadro intermedio en un continuum” entre la SCH y los Trastornos afectivos. Según esto, las diferencias serían mayores respecto a los trastornos afectivos no psicóticos, aunque no siempre (Tsuang y cols., 1993), habiendo posibles diferencias, también, cuando los síntomas psicóticos son “no congruentes” (Cheniaux y cols., 2007).

Los resultados se repiten en diversas revisiones (Maier 2006; Malhi 2008; Angst, Gamma, 2008; Miller y cols., 2008; Bora y cols., 2008; Correll y cols., 2010; Christoph y cols., 2010; Correll y cols., 2010, Ivleva y cols., 2010; Kapur y cols., 2011; McGorry y cols., 2010), y estudios clínicos (Benabarre y Vieta, 2001; Benedetti y cols., 2009; Keshavan y cols., 2011).

Así, Kendell (2003) defendería que entre la SCH y el TB hay muchas más coincidencias que diferencias: semejanzas en la edad de comienzo, casos con síntomas mixtos, enfermos que evolucionan de uno de los cuadros clínicos al otro, extensión de ambos trastornos a lo largo de la vida con episodios en intervalos impredecibles, factores genéticos e influencia de los acontecimientos vitales, aparición de casos de ambos tipos en las mismas familias. Siendo necesario por tanto, abandonar la dicotomía kraepeliana a favor de un modelo de continuum.

Comprueba cómo la mayoría de los diagnósticos no poseerían la suficiente validez, al no mostrar límites claros y “naturales” entre los distintos trastornos; sin embargo, reconoce su utilidad a la hora de englobar distintos diagnósticos, clínica y respuesta al tratamiento.

Trabajos como los de Peralta y Cuesta (1994, 2001, 2008) son también congruentes con esta idea. Al estudiar los llamados síntomas esquizofrénicos de primer rango, no observaron diferencias significativas en la aparición de estos síntomas entre los enfermos

con psicosis esquizofrénica y con otras psicosis; conclusión a la que también llegaron González-Pinto y cols. (2002). Los Factores de Riesgo, las características clínicas y el deterioro se presentarían, según los autores, en un continuo y no se ajustarían a las clases categoriales diagnósticas.

Con todo ello, tenemos como consecuencia, un cuestionamiento del concepto tradicional de “enfermedad”. La propuesta alternativa trata de combinar los planteamientos categoriales y dimensionales para elaborar un nuevo modelo conceptual capaz de recoger en toda su complejidad los niveles biológicos y psicopatológicos de los trastornos psicóticos mediante un replanteamiento del concepto de “trastorno mental” y un nuevo sistema de clasificación.

#### **3.4.1 Hacia un modelo dimensional**

Un diagnóstico categorial de SCH asume implícitamente el concepto de entidad nosológica, diferenciada de otros trastornos. Sin embargo, según lo revisado, las evidencias encontradas respecto a dichas diferencias (a nivel clínico, genético, anatómico o fisiológico) resultan contradictorias, encontrando con frecuencia un alto solapamiento.

Los síntomas de la SCH no serían fenómenos de “todo o nada”, sino que se dan con diferente grado de expresividad en el propio trastorno esquizofrénico, en otras psicosis, en pacientes no psicóticos e incluso en población normal. Esto ha conducido a un progresivo debilitamiento del concepto de SCH, que ha corrido paralelo con la emergencia de una aproximación dimensional. (Carpenter, William, 2007). Desde este punto de vista, los síndromes psicopatológicos, deben entenderse como agrupaciones de síntomas que existen a lo largo de un continuum de intensidad, frecuencia y duración en cada uno de los pacientes. Los síndromes dimensionales tienen un carácter complementario, no excluyente y son independientes de las categorías diagnósticas. Son numerosos los estudios que han

comparado el valor predictivo de modelos categoriales y dimensionales, señalando el superior valor predictivo de estos últimos para definir importantes características de la enfermedad. (Angst, Gamma, 2008; Miller, 2008).

Por ello existirían beneficios al llevar a cabo un cambio en las clasificaciones futuras, que tengan en cuenta no sólo los síntomas sino también el desarrollo y evolución de los trastornos. Un diagnóstico que tenga en cuenta criterios dimensionales (síntomas psicóticos o negativos, desorganizados y afectivos), hallando en sus extremos a la SCH y los Trastornos afectivos, en medio el TEA (Dutta y cols., 2007).

A favor de un modelo dimensional de la enfermedad mental, J. van Os (2008, 2009) habla sobre los hallazgos epidemiológicos, clínicos, y genéticos respecto de episodios “psicóticos subclínicos (s. psicóticos en población sana) dentro de un continuum patología-salud mental; que se extiende desde la normalidad, pasando por los trastornos depresivos y esquizoafectivos, hasta la psicosis esquizofrénica con niveles de gravedad progresivos”. En base a ello, comprueba cómo la incidencia y prevalencia de estos síntomas subclínicos, en la población sana, es superior a la del Trastorno (prevalencia 5% e incidencia 3%). Los mismos factores ambientales influirían en los síndromes subclínicos (consumo de drogas, urbanidad, traumas infantiles, adultos). Halló también asociación entre síntomas psicóticos positivos y síntomas negativos y determinados factores genéticos presentes no sólo en los pacientes, también en los familiares.

Incluso apoya una tesis según la cual, la depresión podría ser, hasta cierto punto, un estadio intermedio entre la normalidad y la psicosis; no sólo en el aspecto fenotípico sino incluso en el etiológico. Posición ésta más controvertida.

Según esta teoría “dimensional”, la SCH sería resultado de la combinación de diferentes dominios clínicos los cuales constituirían realmente los objetivos a tratar y estudiar, en cuanto a su etiología y diferencias pronósticas.

Estudios sobre genotipos avalarían esta teoría al encontrar asociación específica con dichos dominios, de lo cual deriva la necesidad de un abordaje terapéutico más específico según éstos (síntomas negativos, síntomas cognitivos, síntomas productivos etc.) (Carpenter, William, 2007).

Esta concepción dimensional se solapa con el concepto del continuum de la psicosis, que asume que las diferencias entre los trastornos psicóticos son de carácter cuantitativo más que cualitativo y que las relaciones entre las diferentes categorías diagnósticas de psicosis son de continuidad más que de discontinuidad; esto es válido para los factores de riesgo, mecanismos fisiopatológicos, variables clínicas, síntomas psicopatológicos y pronóstico. (Cuesta y cols., 2007). De todo ello deriva la búsqueda y profundización de las distintas “dimensiones dentro de la SCH”.

Crow (1990), comenzaría hablando de dos dimensiones diferentes en la SCH, la “dimensión positiva” y la “negativa”, las cuáles llegarían a dar incluso nombre a dos subtipos de SCH. Posteriormente, distintos autores trataron de demostrar dicha teoría de manera empírica, encontrándose entonces con la aparición de nuevas dimensiones; especialmente al comprobar una mayor complejidad de la dimensión positiva, describiendo la “dimensión desorganizada”. (Arndt y cols., 1991; Eaton y cols., 1995; Dollfus y cols., 1998).

Pero el modelo de 3 dimensiones también fue cuestionado, la dimensión positiva continuaba resultando demasiado heterogénea, algunos autores diferenciaban en ella un componente paranoide de otro no paranoide (Vázquez-Barquero y cols., 1996); para otros

la 4ª sería el “déficit en el ajuste premórbido” más asociado a la dimensión negativa y desorganizada que a la positiva (Lenzenweger y cols., 1996). Otros autores, tiempo después, también hablarían de un modelo de 4 dimensiones; aunque diferentes (Murray y cols., 2005), como depresión, distorsión de la realidad, manía y desorganización.

En esta búsqueda del modelo explicativo más aproximado a la SCH, Kay y Sevy (1990) proponen un modelo de 5 dimensiones, que ha sido apoyado por diferentes estudios (Dollfus y cols., 1991; Bell y cols., 1994; Lancon y cols., 1998; Nakaya y cols., 1999); modelo que Lindenmayer y cols. (1995) ajustaría a los factores clínicos medidos a través de la PANSS, comprobando su constancia e independencia respecto del tratamiento, y que otros autores, como Wallwork y cols. (2012) o Rodríguez-Jiménez y cols. (2012) han continuado apoyando tras estudios más recientes. Se han dado no obstante, otras propuestas que incluirían modelos multidimensionales, ampliando las cinco dimensiones referidas. (Peralta, Cuesta, 2001; Cuesta, Peralta 2003).

Siguiendo el modelo “pentadimensional”, el mayormente consensuado según lo expuesto, serían éstos sus componentes (van Os J, Kapur S, 2009):

- Psicosis (dimensión positiva): incluye los delirios y las alucinaciones
- Alteraciones volitivas (dimensión negativa): reducción de la espontaneidad, de la motivación y de las relaciones sociales.
- Alteraciones neurocognitivas (dimensión cognitiva): alteración en la memoria, la atención, las funciones ejecutivas
- Alteraciones afectivas (dimensión depresiva)
- Dimensión manía-excitación

Según este modelo dimensional, la SCH se trataría de un cuadro de larga duración con síntomas negativos, cognitivos y positivos y escasos síntomas afectivos (Van Os J, Kapur S, 2009).

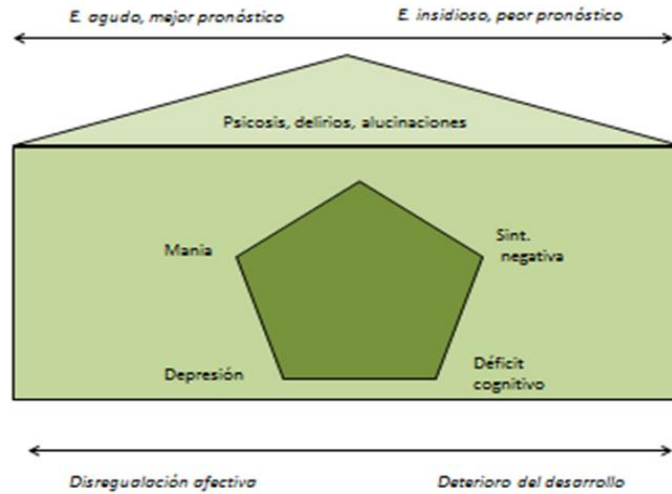


Figura 2 Modelo pentadimensional para los Trastornos psiquiátricos. (Adaptado de Van Os J, Kapur S, 2009).

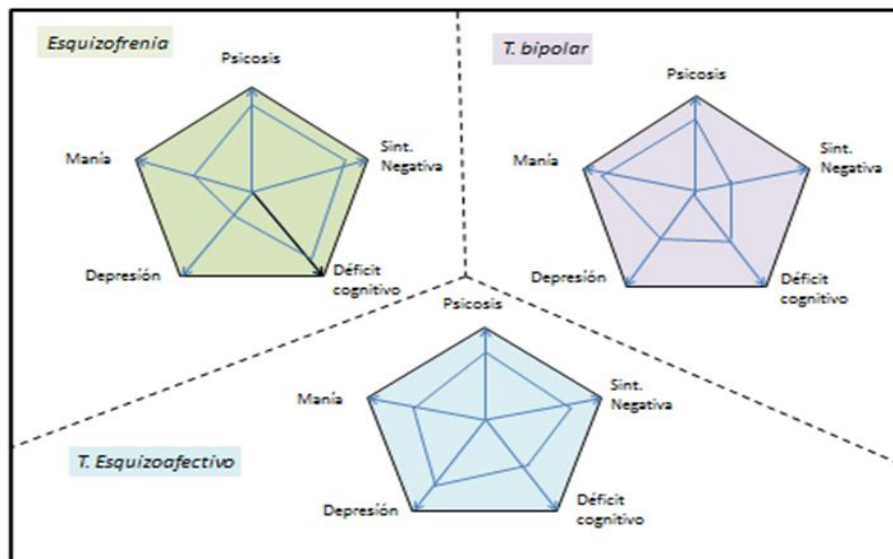


Figura 3 Modelo pentadimensional para los Trastornos psiquiátricos, que especifica las diferencias entre SCH, TEA y TAB. (Adaptado de Van Os J, Kapur S, 2009).

Bien por separado, bien de forma conjunta, se han estudiado cada una de estas dimensiones, generalmente en relación con la SCH pero también respecto a las Psicosis Afectivas y otros Trastornos psiquiátricos. Fresán y cols. (2005), proponen un orden de relevancia de dichos factores en la SCH, orden que se utilizará para dar una breve pincelada de cada uno de ellos:

- **Dominio negativo:** tendría una gran contribución (31%), describiría síntomas como el embotamiento afectivo, el aislamiento social y afectivo, la escasa empatía, síntomas que no variarían en periodos libres de tratamiento (por lo que se descartaría en principio su origen secundario a éste), los síntomas negativos constituirían un factor integral de la SCH.

Los ítems de síntomas negativos se dividirían en dos componentes que pueden identificarse en específicos ítems de la PANSS: 1-N1 embotamiento afectivo, la pobreza en las relaciones N3, N6 falta de espontaneidad, retraso motor G7 y por otro, 2-N2 retraimiento emocional, N4 retraimiento social pasivo, G16 evitación social activa.

Recientemente, Rabinowitz y cols. (2012) estudió el efecto de la sintomatología negativa sobre el pronóstico funcional de la SCH. Observó que los síntomas negativos eran los que más se correlacionaban con el pronóstico de los pacientes (hasta 4 veces más que los síntomas positivos; no obstante habría que tener en cuenta que gran parte de la población estaba mínimamente sintomática respecto a la sintomatología productivos, por lo que, poco podían mejorar en su funcionamiento al mejorar estos).

Foussias y cols., (2010) revisaron la sintomatología negativa. Apuntarían que la disminución de la expresión emocional y la motivación pueden ser la clave de dicho dominio, mientras que pondrían en duda la anhedonia como síntoma negativo.

En esta línea, otros autores pondrán el énfasis sobre la relación de la sintomatología negativa con el deterioro en el refuerzo del aprendizaje, la predicción de recompensa y el

error de procesamiento en relación con el “querer” de los pacientes con SCH, mientras que la capacidad de disfrutar estaría intacta. Esto se correlacionaría con la existencia de alteraciones en cíngulo anterior y orbito-frontal. Además, los pacientes con SCH podrían no ser capaces de usar la experiencia de recompensas previas para modular la función cognitiva (Barch y cols., 2010).

En la SCH, además, parece existir un déficit en la “expresión” emocional pero no de la vivencia de las mismas o el mecanismo fisiológico de base. Esa reducción expresiva se asocia a síntomas negativos como el embotamiento afectivo y tendría claras consecuencias en el funcionamiento social (Kring y cols., 2008).

- **Dominio de excitación:** contiene 5 síntomas: 2 de la escala positiva y 3 de la general de la PANSS, tiene una buena consistencia interna. Refleja el comportamiento desorganizado, la no operatividad, pobre control de impulsos y hostilidad. Se postula que, el déficit de insight (incluido en esta dimensión) reflejaría la asociación entre el pobre control de impulsos y la hostilidad mediada por los fenómenos alucinatorios y delirantes.

Este dominio es también valorado como “manía-excitación” y lo descrito en relación al mismo, se asemejaría a los hallazgos en la población con TB.

Hubo una buena correlación entre el factor de “manía-excitación” y las medidas en el Y-MRS (Escala de manía de Young) en el TB. Los pacientes bipolares puntuaron más alto en los ítems asociados a manía, mientras que los pacientes con SCH puntuaron más alto en el resto de ítems. (Fresán y cols., 2005)

El factor de excitación analizado en la PANSS puede ser útil para llevar a cabo una valoración de los síntomas de manía en estudios donde añadir una escala específica pudiera ser problemático/no funcional, y donde los síntomas de excitación formasen parte de la

clínica. Además puede ser útil para valorar la efectividad de los tratamientos farmacológicos en SCH en fase aguda (Lindenmayer y cols., 2004).

- **Dominio positivo:** Contiene los ítems de delirio, alucinaciones, suspicacia, alteración en el contenido de los pensamientos en la escala general.

Se encontró una mayor asociación de estos síntomas con el género masculino 2/1, también con pacientes más jóvenes. Este dominio no sería específico de la SCH (González-Pinto A 2003). Se encontraron síntomas psicóticos en un 51.3% de los TB con síntomas psicóticos (Canuso y cols., 2008).

Uno de los ítems atendidos en este dominio de la PANSS sería el de la “grandiosidad”, donde se incluirían los delirios de grandeza; éstos han sido menos estudiados pero frecuentemente hallados, en 2/3 de los TB y en la mitad de los pacientes con SCH, siendo además más resistentes a las Terapias Cognitivo-Conductuales. (Knowles y cols., 2011)

- **Dominio “Depresión/ansiedad”:** ambas serían incluidas en un mismo factor que no se solaparía con el factor negativo. La depresión resulta muy común en la SCH y con frecuencia se asocia a la ansiedad, ha sido considerada un factor de riesgo para la recaída, la falta de adherencia al tratamiento y el deterioro psicosocial en la SCH. En los estudios realizados, los factores depresivos fueron independientes de los negativos. (Fresán y cols., 2005)

De manera más específica, Cella y cols. (2008); revelaron una asociación significativa entre ansiedad y depresión, con la propensión a sufrir alucinaciones y delirios. Esto sugiere que existe una asociación entre esta dimensión y los síntomas positivos, al menos presente en muestras subclínicas.

Tradicionalmente se hablaba de una mayor asociación entre la depresión y la sintomatología negativa por un lado, y la ansiedad y los síntomas positivos por otro. Potvin y cols. (2007) encontraban sin embargo, asociación de ambos (ansiedad y depresión) con la sintomatología positiva; teniendo incluso una mayor relevancia el papel de la sintomatología depresiva. Esta sintomatología depresiva se veía incrementada en los pacientes duales.

- **dominio cognitivo o desorganizado:** reflejaría la distorsión formal del pensamiento, (falta de espontaneidad, pensamiento estereotipado, desorganización conceptual y dificultad en la abstracción), también incluiría trastornos motores como retardos y manierismos.

Los ítems de la escala PANSS que se identificarían con este dominio serían: desorganización conceptual (P2), pensamiento abstracto (N5) y atención deficiente (G11). Si bien estos ítems podrían resultar de utilidad para el estudio de la dimensión cognitiva de la SCH, sería necesario el uso de otros estudios complementarios para una evaluación más específica, como el “Wisconsin Card Working Test” para funciones ejecutivas por ejemplo. (Rodríguez-Jiménez y cols., 2012)

Habiendo sido el dominio “positivo” el más estudiado en relación a la SCH, en la última década ha pasado a ser el “cognitivo” sin embargo. Se acepta que los pacientes con SCH presentan un deterioro cognitivo en torno a 1-2 DE por debajo de la media, como promedio, con deterioro de: la atención, la velocidad de procesamiento y trabajo, la memoria a largo plazo y las funciones ejecutivas así como la cognición social. Éstos no suelen asociarse a la dimensión positiva y no mejoran tras la resolución de la misma, apareciendo en ocasiones desde el primer episodio. (Bora y cols., 2008)

La SCH se ha asociado a un deterioro funcional a lo largo de la vida en distintas áreas incluida la capacidad de independencia, el empleo y las habilidades interpersonales. (Fett y cols., 2011)

Según el ajuste premórbido, éste sería peor en la SCH, seguido del TEA y luego de los Trastornos afectivos (especialmente en dominios académicos). Existe especial asociación entre estos patrones y una mayor clínica negativa, así como con un mayor déficit cognitivo. Según Mueser y cols. (2010), el deterioro cognitivo se asociaría a unas habilidades sociales empobrecidas y constituirían una de las principales características de la SCH, persistiendo desde el inicio de la enfermedad hasta la edad avanzada.

Ha sido éste uno de los dominios más estudiados y uno también en dónde se ha comprobado importante solapamiento entre las PA y la SCH (Bora y cols., 2010)

Durante muchos años se ha valorado el que el deterioro cognitivo pudiera considerarse un criterio diagnóstico para SCH, útil para el diagnóstico diferencial del TB. Así, Lewis (2004), concluyó que la evidencia de que los déficits cognitivos constituirían una característica central de la esquizofrenia sería lo suficientemente convincente para justificar la inclusión de éstos en los criterios diagnósticos para la esquizofrenia, por lo menos como criterio no esencial. Para éste, el TEA constituiría un punto intermedio del continuo entre SCH y los Trastornos Afectivos, no existiendo diferencias significativas entre SCH y TEA, tampoco con respecto a otros Trastornos psicóticos (especialmente alteraciones en el procesamiento de la información) pero sí con el TB (Andreou y cols., 2013) o el TDM.

En el “Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia” (MATRICS); Green y cols. (2004) identificaron siete dominios distintos de deterioro neurocognitivo en la esquizofrenia, incluyendo la velocidad de procesamiento, atención / vigilancia, la memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, el aprendizaje y

memoria visual, el razonamiento y resolución de problemas y la comprensión verbal. Los pacientes con esquizofrenia también presentan déficits importantes en la cognición social (es decir, las actividades cognitivas subyacentes al comportamiento social), que incluye el procesamiento emocional, la percepción social y el sesgo atribucional (Green y cols., 2008; Penn y cols., 2008). Estos síntomas cognitivos podrían estar presentes antes de la aparición de la enfermedad y se mantendrían relativamente estables en el tiempo (Bellack y cols., 2007; Greenwood y cols., 2007; Barch y cols. 2009, 2010).

Sin embargo son varios los estudios en los que se ha podido comprobar también la existencia de un deterioro cognitivo en el TB, además persistente en la eutimia; e incluso un mayor deterioro, en determinados pacientes con TB, respecto a la SCH, haciendo más complejo el diagnóstico diferencial entre dichos trastornos. (Bora y cols., 2008, 2010, 2010,2009; Latalova y cols., 2011; Nieto y cols., 2011; Depp y cols., 2012)

A pesar de las posibles diferencias en la patología subyacente, las relaciones entre los síntomas del estado de ánimo, trastornos cognitivos y déficits funcionales parecen ser consistentes a través de los diversos trastornos psiquiátricos (Fava y cols., 2009; Iosefescu y cols., 2009).

Esta continua asociación entre psicosis y deterioro cognitivo, como dimensiones diferenciadas, llevó a postular que el TDM con síntomas psicóticos, fuese diferente al TDM sin sintomatología psicótica asociada, resultando el deterioro cognitivo en el caso de los primeros, similar al del grupo de Trastornos psicóticos (Fleming y cols., 2004).

Estos 5 dominios expuestos fueron correlacionados con las escalas diagnósticas (PANSS, SANS, PAS), al estudiar la validez de dicha relación, resultaron ser los más estables tanto el dominio positivo como el negativo, probablemente por el menor número

de ítems asociado al resto (Fresán, 2005; Lindenmayer y cols., 1995; Lancon y cols., 2000; Lykouras y cols., 2000; Emsley y cols., 2003)

Estos dominios y su medida, fueron usados igualmente en la descripción de otros trastornos; Lindenmayer y cols. (2008) estudió la validez del modelo dimensional en el TB descompensado, haciendo uso de la PANSS, extrajeron 5 factores muy similares a los de la SCH aunque no del todo iguales: ansiedad, síntomas negativos, depresión, excitabilidad y síntomas positivo. En el TB predominaría la ansiedad mientras en la SCH predominaba la sintomatología negativa. Hubo una ausencia de síntomas cognitivos, pero sólo en el grupo de pacientes con TB sin síntomas psicóticos; en teoría más alejados de la SCH.

La existencia de un dominio afectivo en los Trastornos psicóticos, podría marcar una “diferencia en el pronóstico” de los pacientes y justificar un abordaje clínico diferente, pero son varias las dudas surgidas: ¿dependería esta distinción de una determinada intensidad, recurrencia o cualidad de los síntomas afectivos?, ¿variaría según se traten de síntomas depresivos o maniformes?

### 3.5 Pronóstico en el espectro.

La evolución de la SCH puede ser extraordinariamente variable y difícil de predecir ya que depende tanto de factores intrínsecos como extrínsecos a la enfermedad.

Además, pese a que históricamente se considerase que la esquizofrenia por definición tendría un mal pronóstico, se han visto diferentes “patrones evolutivos”; incluidos en los sistemas clasificatorios del DSM IV: (First y cols., 2005)

- Episodio único con remisión total
- Episodios repetidos con remisión total
- Episodio recurrente con síntomas residuales estables
- Episodio recurrente con síntomas residuales progresivos, y crónico.

La prevalencia de estos patrones está en función de los criterios diagnósticos de SCH, se estima que un 10-20% de los pacientes tienen un único episodio, otro 10-20% un curso crónico, y un 40-60% un patrón recurrente con defecto estable.

El curso a largo plazo de la Esquizofrenia presentaría una considerable heterogeneidad. En el período que precede a la aparición de la psicosis franca, los pacientes varían en relación con la rapidez de su instauración, la presencia o ausencia de aislamiento social, y la presencia o ausencia de síntomas pre-psicóticos. Después de la aparición de la psicosis, los pacientes pueden sufrir una psicosis episódica o incesante, y pueden o no presentar un “síndrome deficitario”. En la vida adulta tardía (final de curso), los pacientes varían en relación con la presencia o ausencia de una mejora respecto a la sintomatología psicótica como a nivel social (Carpenter y cols., 1988; Carpenter y cols., 1991).

Harrow observó que más del 40% de los pacientes con esquizofrenia mostraban uno o más períodos de recuperación en el transcurso de la enfermedad. Más del 50% no desarrollaron una enfermedad crónica y continua, sino episódica, aunque a veces los

episodios fueron más frecuentes y graves, con una recuperación más lenta. (Harrow y cols., 2005)

En esta línea, Huber G y cols. (1980) llevaron a cabo un estudio con una muestra de 502 pacientes esquizofrénicos, seguidos de forma sistemática entre 1967 y 1973. Un 22% mostró una remisión psicopatológica completa, pero hasta en un 35% mostraron un cuadro compatible con un síndrome defectual de SCH.

En base a los patrones señalados, los indicadores utilizados para el estudio del pronóstico en esquizofrenia, se centrarían en el concepto de remisión clínica. Andreasen y cols. (2005) describiría los principios de la misma: la disminución/estabilización en la puntuación de determinados ítems de escalas psicopatológicas como la PANSS (pero también la SANS o la BRPS); añadiendo también otros de tipo temporal, como su mantenimiento a lo largo de 6 meses tras el inicio del tratamiento/modificación del mismo.

La falta de remisión y la aparición de nuevas recaídas constituirían indicadores de mal pronóstico, siendo así objeto de atención de numerosos estudios sobre pronóstico y respuesta al tratamiento (Gleeson y cols., 2010; Caseiro y cols., 2012; Emsley y cols, 2013)

Más allá de esta remisión clínica, en los últimos años se ha visto incrementado el interés de la “remisión funcional”. Ésta se asociaría a la recuperación de determinados dominios/roles sociales, familiares y laborales (Ventura y cols., 2011; Wunderink y cols., 2013). Remisión que no siempre va pareja en el tiempo con la clínica. (Álvarez-Jiménez y cols., 2012)

En relación a otros indicadores de tipo clínico, la aparición de un cuadro defectual asociado a un deterioro cognitivo así como la persistencia de sintomatología negativa, serían otros indicadores pronósticos importantes a tener en cuenta. Los déficits neurocognitivos se correlacionaron significativamente con la incapacidad funcional de los

pacientes 6 meses después de su ingreso, incluyendo la gestión de auto-cuidado, el pronóstico profesional, el contacto con la familia, y el funcionamiento social en general. (Sánchez y cols., 2009). La severidad de los síntomas negativos en el primer episodio de la enfermedad se relacionaría con el funcionamiento psicosocial posterior (Milev y cols., 2005). La mayor presencia de estos síntomas se asociaría a la necesidad de más tiempo para obtener la remisión y una peor evolución general del cuadro clínico con un mayor número de recaídas (Lieberman, 2006).

### **3.5.1 Factores pronósticos en el espectro esquizofrénico:**

Ha sido siempre de gran interés el investigar acerca de posibles factores predictivos en los Trastornos psiquiátricos y especialmente en los del espectro esquizofrénico.

Como factores asociados a una peor evolución se han propuesto: los antecedentes familiares de esquizofrenia, sexo masculino, mal ajuste premórbido, baja capacidad intelectual, edad de comienzo precoz, comienzo insidioso, ausencia de factores desencadenantes, síntomas negativos marcados en el primer episodio, falta de conciencia de enfermedad o de colaboración en el tratamiento. Destacan como factores pronósticos relevantes por otra parte, la cantidad y calidad de la red social de apoyo, accesibilidad al sistema sanitario, accesibilidad y flexibilidad en el empleo y las circunstancias biográficas específicas de los pacientes (Peralta y Cuesta, 2008). Sin embargo, estos factores sólo explicarían un 25% de la variabilidad del curso y pronósticos. (Tohen y cols., 2000)

#### **3.5.1.1 Síntomas afectivos:**

La depresión tendrá un impacto significativo en el funcionamiento diario en la esquizofrenia. Entre un 25-40% de los pacientes con esquizofrenia pueden padecerla durante las fases agudas de la enfermedad, así como durante los períodos de recuperación sintomática (Conley y cols., 2007; An der Heiden y cols., 2005). Además, en los pacientes

con esquizofrenia, se demostró que la depresión podía afectar notablemente a su funcionamiento cotidiano (Bowie y cols., 2010; Jin y cols., 2001; Iosefescu, 2012).

La depresión en pacientes con esquizofrenia también se asocia con un aumento de las tasas de recaída y la disminución de la probabilidad de recuperación (Resnick y cols., 2004). Además, a diferencia de los sujetos no deprimidos, estos pacientes tienden a no sobreestimar sus capacidades funcionales (Sabbag y cols., 2012) y la aparición y no intervención temprana sobre las cogniciones negativas de la depresión en la fase aguda de ésta se asociaría a una mayor frecuencia de depresiones posteriores, más recaídas y más riesgo de suicidio. (Upthegrove y cols., 2014). Las cogniciones negativas además podrían mediar entre los cuadros depresivos y la aparición, mantenimiento y agravación de sintomatología delirante. (Fowler y cols., 2012)

Como ya comentara, no hay un completo consenso en este sentido, pero sí, en cualquier caso, en que el tratamiento de los síntomas afectivos (incluyendo depresión residual y manía), ayudaría a obtener mejores resultados en cuanto al pronóstico funcional en pacientes con un trastorno mental grave. (Murrrough y cols., 2011).

### **3.5.1.2 Adherencia terapéutica:**

Según diversos estudios, sería el factor pronóstico más relevante y determinante del curso evolutivo, clínico-psicopatológico y funcional, de los pacientes afectados por una psicosis esquizofrénica, desde el momento mismo de su presentación.

Hay una elevada tasa de recaída dentro de los 5 años de la recuperación de un primer episodio de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Este riesgo se ve disminuido con el mantenimiento del tratamiento antipsicótico. (Robinson D, 1999).

Muchos pacientes tratados en su primer episodio de esquizofrenia responden bien al tratamiento y logran cierta remisión de los síntomas y de recuperación, pero los

episodios recurrentes, a menudo causados por la falta de adherencia tratamiento o tratamiento insuficiente, conducen a un deterioro neurológico más sustancial y duradero. (Lieberman JA, 2006)

Específicamente se ha observado que la existencia de recaídas psicóticas asociadas a una mala adherencia al tratamiento, resulta de los principales predictores de un peor pronóstico a más largo plazo. (Stefanopoulou y cols., 2010)

### **3.5.1.3 Tiempo de psicosis no tratada (DUP):**

El DUP (tiempo de psicosis no tratada), junto otros factores como el funcionamiento premórbido, la presencia o predominio de síntomas negativos, el consumo comórbido de sustancias psicoactivas y un peor funcionamiento psicosocial fueron los factores más influyentes en el desarrollo de una SCH en pacientes con un primer episodio psicótico. (Cano y cols., 2007). El mayor DUP resultaría de los principales factores asociados a un peor pronóstico a largo plazo en SCH. (Stefanopoulou y cols., 2010)

Un mayor DUP implicaría un peor pronóstico clínico, evolutivo y funcional de los pacientes esquizofrénicos. (Peralta y cols., 1991; Robinson y cols., 1999)

### **3.5.1.4 Ajuste premórbido, clínico y neuropsicológico:**

Los pacientes con un mejor funcionamiento premórbido presentan un mayor rendimiento psicológico. Un mejor ajuste premórbido durante la infancia y adolescencia, junto a un inicio más agudo del cuadro psicótico, se asociaron a una mejor respuesta al tratamiento y un mejor curso evolutivo. El mal ajuste se asociaría a mayor vulnerabilidad de recaídas psicóticas. (Bentall y Fernyhough, 2008)

El fracaso escolar primario se asoció a un peor pronóstico, mientras que una educación superior era generalmente favorable, aunque dicha influencia favorable sería menos pronunciada que el efecto negativo del fracaso escolar.

Aunque el ajuste premórbido constituya igualmente un marcador de riesgo, sin embargo, la personalidad premórbida más frecuente entre los pacientes que desarrollan una psicosis esquizofrénica es la personalidad “normal” (Peralta y cols., 1991). No obstante, entre las personalidades previas marcadamente anormales, no se dieron remisiones completas y el síndrome defectual fue relativamente frecuente. En los rasgos de personalidad patológicos se vio con mayor frecuencia un inicio insidioso de la enfermedad.

#### **3.5.1.5 Consumo de tóxicos:**

El abuso/dependencia de sustancias se asocia a un curso más desfavorable de la enfermedad psicótica, a un menor cumplimiento terapéutico y a una mayor tasa de recaídas psicóticas. (Linszen y cols., 1994)

El consumo de cannabis y el abuso se pueden considerar factores de riesgo/estrés asociado a nuevas recaídas en pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados y, posiblemente, constituya a su vez un precipitante premórbido. (Linszen y cols., 1994).

En un meta-análisis llevado a cabo por Álvarez-Jiménez y cols. (2012); encontraron que el Trastorno por Uso de sustancias activo y persistente, se asociaba hasta un riesgo tres veces mayor de recaídas en pacientes con un primer episodio psicótico (PEP)

#### **3.5.1.6 Sintomatología negativa:**

Son numerosos estudios los que coinciden en que, la presencia de síntomas negativos resultan predictivos de un peor curso clínico y funcional y una peor calidad de vida en estos pacientes, a corto y a largo plazo (Ho y cols., 1998; Kirkpatrick y cols., 2000;

Strauss y cols., 2010; Hofer y cols., 2005). Dicha asociación, se mantenía al discriminar que dichos síntomas negativos fueran exclusivamente primarios, descartando la acción de otras causas secundarias de los mismos (Fervaha y cols., 2014).

La severidad de los síntomas negativos en el primer episodio de la enfermedad se relaciona con el funcionamiento psicosocial posterior (Milev y cols., 2005). Faerden y cols. (2013) concluiría en su revisión que sería la “apatía” el síntoma que específicamente se asociaría a esta disfunción. La severidad de síntomas negativos y el deterioro de la el insight se asociarían de forma significativa con un rendimiento laboral deficiente. (Erickson y cols., 2011)

Aquellos pacientes entre los que se describen mayor número de síntomas negativos, sexo masculino, edad de inicio precoz del cuadro psicótico se vieron asociados a una mayor probabilidad de desarrollar un estado psicótico defectual, un período de tiempo más largo hasta conseguir una remisión sintomática y una peor evolución general del cuadro clínico con un mayor número de recaídas (Lieberman y cols., 2003).

#### **3.5.1.7 Funcionamiento cognitivo:**

Los estudios longitudinales en pacientes con primeros episodios psicóticos y pacientes crónicos, que incluyeron seguimientos superiores a un año, sugieren la existencia de un deterioro cognitivo evidente ya desde el primer episodio, que probablemente mejora o se mantiene estable al estabilizarse la situación clínica, para empeorar posteriormente con el paso de los años y más aún durante las recaídas.

La memoria verbal, velocidad de procesamiento y la atención, y la gravedad de los síntomas negativos se asociaron con el pronóstico posterior en SCH. El funcionamiento psicosocial fue predicho por los síntomas negativos y la alteración en la atención. Por tanto, la memoria y la velocidad de procesamiento y la atención verbal serían objetivos

potenciales para las intervenciones psicosociales para mejorar el pronóstico de éstas. No obstante, dichos resultados aparecen en estudios transversales, mientras que en estudios prospectivos de primeros episodios, la cognición no parecía asociarse a un peor pronóstico. (Milev y cols., 2005).

Estas medidas neurocognitivas se correlacionaron significativamente con la incapacidad funcional (Chemerinski y cols., 2006) de los pacientes 6 meses después de su ingreso, incluyendo la gestión de auto-cuidado, el pronóstico profesional, el contacto con la familia, y el funcionamiento social en general. (Sánchez y cols., 2009)

#### **3.5.1.8 Nivel insight:**

La investigación ha vinculado el deterioro del insight en la esquizofrenia con un peor cumplimiento del tratamiento y peor efectividad del mismo; lo cual asociaría este factor al descrito previamente. Parece además asociarse con déficits a nivel laboral como una peor calidad a nivel laboral. (Lysaker y cols., 2002)

No obstante, su implicación en el pronóstico es controvertida, algunos autores señalan que, tras un primer episodio psicótico puede aparecer sintomatología depresiva, asociando la misma a un mayor insight, y con ello un peor pronóstico. Sin embargo, otros defienden que un mejor nivel de insight se asociará a una mayor adherencia terapéutica, y que por lo tanto la asociación sería inversa. Otros, lo calificarán como un factor independiente. (Amador y cols., 1994) En general un mejor insight se asociaría a un mejor funcionamiento global (Lysaker y cols., 2002; Schwartz y cols., 1997).

En un estudio sobre el insight se vio que más de un 70% de los pacientes presentaban un déficit del mismo a su ingreso, mejorando de forma significativa durante el tratamiento. Fueron asociados a un peor insight: una mayor severidad en los síntomas positivos y negativos; un peor funcionamiento global, menor sintomatología depresiva y

menor riesgo de suicidio, el sufrimiento de múltiples episodios y la menor adherencia al tratamiento. Dichos predictores podrían ser dianas de tratamiento para mejorar el insight y con él el pronóstico de la SCH. (Gharabawi y cols., 2007; Schennach y cols., 2012)

El papel del insight sería algo complejo por tanto. No obstante, la mejora de éste, se ha visto asociada a una mayor adherencia al tratamiento, menos recaídas y mejor pronóstico en general; dependería a su vez del tipo de tratamiento, exclusivamente farmacológico o también psicoterapéutico (González y cols., 2008)

### **3.5.1.9 Diagnóstico:**

Entre una serie de predictores introducidos en los análisis de regresión por etapas, el diagnóstico fue el predictor más importante para predecir la recuperación general y los resultados a los 6 meses, mientras que las variables demográficas, en particular del sexo, predijo aspectos pronósticos a los 2 años. (Coryell y cols., 1987)

Igualmente, según Möller y cols. (2011), las categorías diagnósticas serían los factores de mayor valor predictivo (78%), superior a modelos que utilizasen variables de dimensiones psicopatológicas (72%).

En relación a los diferentes diagnósticos, Harrow y cols. (2000) llevaron a cabo un estudio prospectivo sobre el pronóstico en pacientes TEA, SCH y TB a lo largo de 10 años tras su ingreso. Observaron que el TEA tendría un mejor pronóstico que SCH y peor que las PA. Muy pocos pacientes con TEA ó TDM psicótico presentaron un empobrecimiento similar al de los SCH.

Para algunos autores, el TEA ocuparía una posición intermedia entre los trastornos afectivos y la esquizofrenia con respecto al pronóstico, pero más próximo a las PA. (Marneros y cols., 20006)

El trastorno esquizofreniforme o la psicosis aguda, mostraron una tendencia a un pronóstico más favorable. (Möller y cols. 2011)

#### **3.5.1.10 Otros factores pronósticos:**

##### **- Género:**

El pronóstico a largo plazo tiende a ser más favorable para las mujeres que para los hombres, pero la única diferencia significativa fue en la recuperación social. El sexo femenino se asocia con una menor prevalencia, un inicio más tardío, mejor pronóstico clínico y funcional, así como una mayor calidad de vida. Los factores sociales no son suficientes para explicar esta diferencia. (Buckley y cols. 2009)

Existen diferencias entre hombres y mujeres en la SCH, las cuáles podrían reflejar diferencias en el desarrollo neurológico pero también en los factores de riesgo de tipo social. Los hombres presentan peor ajuste premórbido y más síntomas negativos. El consumo de tóxicos también es mayoritario en varones.

Es probable que existan diferencias de género en las respuestas antipsicóticas, pero los efectos endocrinos sexo-específicos en la enfermedad y la respuesta a los antipsicóticos son potencialmente complejos. El papel del estrógeno como medicación coadyuvante aún no está claro debido a las diferencias metodológicas entre los pocos ensayos controlados existentes. (Abel y cols., 2010)

##### **- Historia familiar:**

La vulnerabilidad familiar de la esquizofrenia conlleva una vulnerabilidad al desarrollo de las psicosis en general (Kendler KS, 1999). Una historia familiar de esquizofrenia se correlaciona con un peor pronóstico.

Sin embargo, no todos los trabajos confirman esta hipótesis (Verdoux H, 1996), que observaron que, la presencia o ausencia de casos de esquizofrenia o psicosis maníaco-depresiva entre los familiares de los probandos no estaba relacionada con el pronóstico a largo plazo. Las únicas excepciones serían los probandos masculinos con casos de esquizofrenia en la familia inmediata, en este subgrupo, la tasa de remisiones completas era significativamente inferior. (Huber y cols. 1980)

- **Soporte social:**

Un bajo nivel de relaciones sociales y/o familiares se asocia con un riesgo incrementado de recaídas y con un peor funcionamiento laboral y psicosocial del individuo (Birchwood y cols., 2002)

La recuperación social se lograría cuando los pacientes pudieran reincorporarse plenamente en su nivel profesional previo. El 99% de aquellos que hubieran obtenido una remisión psicopatológica total también se recuperan a nivel social. Además, la duración de la estabilidad de la remisión psicopatológica y la calidad de la remisión social se correlacionarían positivamente (Huber y cols., 1980).

- **Edad de inicio, comienzo insidioso, factores desencadenantes:**

Una edad de inicio precoz y un comienzo insidioso del cuadro psicótico se vio asociada al desarrollo de clínica defectual, más dificultades en lograr una remisión sintomática y peor evolución en general, con un mayor número de recaídas (Lieberman y cols., 2003).

Factores precipitantes del episodio psicótico inicial no resultaron significativos y fueron más frecuentes en las mujeres. En el 29 % de los casos, las recaídas psicóticas se asociaron con precipitantes psicológicos.

- **Otras dimensiones sintomáticas:**

Los pacientes que muestran desde el inicio del cuadro uno o más síntomas “schneiderianos” presentaría un riesgo tres veces superior de experimentar durante las recurrencias de su enfermedad dichos síntomas. No obstante, estos síntomas cuentan con una capacidad muy limitada de predecir el futuro de la evolución clínica y pronóstica de este síndrome. (González-Pinto y cols. 2002)

Los síntomas psicóticos no congruentes implicaron un peor pronóstico al asociarse a una mayor dificultad en la recuperación de otras áreas, interfiriendo por tanto en su adaptación y ajuste funcional tras el episodio. (Harrow y cols., 2010)

### 3.5.2 Instrumentos de evaluación pronóstica

Dado el interés en torno al estudio pronóstico de los trastornos mentales han sido desarrolladas herramientas específicas para su evaluación. Es el caso de la Escala Pronóstica para la Esquizofrenia, “Strauss-Carpenter Scale” (SCS), desarrollada en 1972 por Strauss-Carpenter. Se trataría de una escala multidimensional capaz de evaluar diferentes factores pronósticos de tipo psicopatológico y funcional, teniendo en cuenta información tanto actual como pasada. (Schennach-Wolff R, 2011)

Möller y cols. (2011) hallaron una asociación directa entre una baja puntuación inicial en la SCS y un mayor riesgo de curso crónico con deterioro funcional, especialmente en el espectro esquizofrénico y a largo plazo, habiendo resultado igualmente útil para el caso de los Trastornos afectivos.

Por otro lado, se observó que, una mayor puntuación en la SCS, asociada a menos efectos secundarios extrapiramidales al ingreso, así como una menor duración del episodio; constituiría un predictor significativo de mejoría temprana. Una pronta mejoría se asoció con menor cronicidad de la enfermedad; independiente del tipo de antipsicótico y la dosis

antipsicótica aplicada, por lo que se consideró esta escala, una herramienta valiosa para detectar las primeras mejoras ya en el inicio del tratamiento antipsicótico. (Schennach-Wolff R, 2011)

Por otro lado, en relación a la valoración de aspectos clínicos pero también funcionales, la EEAG, aunque no específica para la SCH, resulta una escala útil y fiable para la valoración de los pacientes del espectro esquizofrénico, ofreciendo una mayor correlación con factores clínicos-psicopatológicos, pero también con variables de tipo social, aunque en menor medida (por ej. dificultad en llevar a cabo las actividades durante el día, dificultad en el cuidado de la casa, tener amigos, capacidad de tener/mantener contacto social, tener empleo, tener cónyuge / pareja, años de educación, dificultad en conseguir lo suficiente para comer). (Gaité y cols., 2005)

### **3.6 Estado de la cuestión.**

Según los estudios revisados, la sintomatología afectiva se presenta con una alta frecuencia en pacientes diagnosticados de Esquizofrenia, en torno al 25% pero hasta un 75% (Standis y cols., 1999; Conley y cols., 2007; An der Heiden y cols., 2005). Este hecho, junto a la importancia de su repercusión a nivel clínico y funcional, así como el alto solapamiento hallado entre los diferentes diagnósticos, ha derivado en el replanteamiento de las categorías nosológicas actuales, heredadas de una concepción dicotómica inicial.

Se darían en este sentido diferentes teorías explicativas respecto a la coincidencia de clínica afectiva en pacientes SCH: un “trastorno diferenciado” dentro de un continuo; o bien, como una “dimensión clínica” añadida (Jäger, 2011). En este sentido, la sintomatología afectiva, contendría dos de las dimensiones clínicas defendidas en el “Modelo pentadimensional” de la SCH (el más defendido en la actualidad), la dimensión depresiva y la de manía-excitación. (Van Os J, Kapur S, 2009; Wollwork y cols., 2012).

Además, este replanteamiento de las categorías nosológicas habría contribuido a la defensa de un “espectro esquizofrénico” que incluyera los diagnósticos de TEA y el Trastorno Esquizofreniforme, junto al de SCH. Este concepto conllevaría las nociones de cronicidad e inexistencia de un umbral claro de diferencia entre normal y patológico; en los que se pueda identificar una etiología común que responda a tratamientos específicos. (Guimón, 2005).

Como se describiera, cada vez más son los datos que avalan un solapamiento a diferentes niveles (atendiendo a variables clínicas y sociodemográficas, genéticas, neuroanatómicas o neuropsicológicas) entre la SCH y el TB (sobre todo aquel con síntomas psicóticos) (Maier 2006; Malhi y cols., 2008; Morris y cols., 2013, Lin y cols., 2013; Braff, 2008). Dicho solapamiento será más evidente cuando lo que se pretende es delimitar la SCH respecto al TEA, teniendo en cuenta además, la baja estabilidad

diagnóstica de éste (Maj y cols., 2000). No obstante, han sido mostradas diversas evidencias en torno a singularidades de este diagnóstico a nivel clínico, fisiopatológico y pronóstico, en general más favorable que el de la SCH (Maier y cols., 2006; Dutta y cols., 2007; McGorry y cols., 2010).

Sin embargo, no podemos inferir de ello el que la existencia de síntomas afectivos, añadidos a la SCH, como ocurre en el TEA, tenga por qué asociarse a un mejor pronóstico. De hecho, de los estudios sobre depresión en esquizofrenia se deduce lo contrario. La depresión se asocia a mayor índice de recaídas y necesidad de atención especializada, mayor deterioro a nivel psicosocial y menor adherencia al tratamiento (Upthegrove R y cols., 2014; Fowler y cols., 2012). No obstante, no dejan de existir evidencias contradictorias al respecto. (Petkari E y cols., 2011)

Y si bien disponemos de más información en torno a la incidencia e implicaciones de la sintomatología depresiva, aunque ésta pueda ser en algunos casos contradictoria; en el caso de la sintomatología de manía, apenas se encuentran referencias específicas, fuera del diagnóstico de TEA.

En relación a lo descrito, son frecuentes las dudas diagnósticas, surgidas en la valoración de los pacientes durante la práctica clínica (especialmente en un corte transversal pero tan importante como pueda ser un ingreso tras una descompensación). No siempre se “ajustan” los casos, a las categorías nosológicas propuestas; más aún al verse añadida una dimensión afectiva, al espectro esquizofrénico.

La situación se muestra aún más compleja, ante la necesidad de replantear un diagnóstico, iniciar o modificar un tratamiento, o bien valorar una evolución determinada a medio y largo plazo. Y es que, de las predicciones a nivel pronóstico, también se deriva la actuación terapéutica, así como las expectativas tanto del paciente como de la familia, el clínico y la sociedad en general.

En esta línea, son varios los factores pronósticos estudiados, con mayor o menor consenso, en relación a la predicción del curso de la enfermedad, incluyendo la existencia de nuevas recaídas, persistencia de sintomatología clínica o mayor deterioro a nivel funcional (Peralta, Cuesta, 2009). Herramientas como la “Escala pronóstica para SCH” (SCS) fueron creadas y actualmente recomendadas de cara a facilitar la predicción de la evolución. (Schennach-Wolff R, 2011)

En resumen, la sintomatología afectiva tendrá una gran relevancia en cuanto a su incidencia y repercusión clínico-funcional. Constituye además, uno de estos factores pronóstico relevantes, asociado en general de forma negativa a la SCH (Bowie y cols., 2010; Jin y cols., 2001; Iosifescu, 2012; Upthegrove y cols., 2014). Sin embargo, como se adelantara, no se dispone de suficiente información respecto a las posibles diferencias, en cuanto a la implicación en el pronóstico especialmente, entre los subtipos de sintomatología afectiva, depresiva o maniforme.

Se tratará por tanto de clarificar las implicaciones pronósticas de la sintomatología afectiva, añadida a los pacientes del espectro esquizofrénico, de manera general y específica (según el predominio de sintomatología depresiva o maniforme) y en relación a la aparición de nuevas recaídas psicótica, entre otros indicadores del pronóstico.

Se tendrán en cuenta otras variables clínicas y socio-demográficas que, según la literatura revisada, puedan asociarse igualmente a un peor/mejor pronóstico. Se atenderá a varios indicadores de cara a medir éste, tanto de tipo clínico como funcional. Finalmente, se estudiará la utilidad de la escala pronóstica, SCS, en cuanto a su específica asociación con los indicadores/eventos pronósticos referidos.

## **4. HIPÓTESIS**



#### **4.1 Hipótesis principal:**

Aquellos pacientes del espectro esquizofrénico en los que se ve añadida sintomatología afectiva (SCH+), presentarán un peor pronóstico, en cuanto a una mayor frecuencia de recaídas psicóticas, respecto a aquellos que no la presentaran (SCH-).

## 4.2 Hipótesis secundarias:

1) La presencia de un peor pronóstico/evolución en los pacientes del espectro con sintomatología afectiva añadida, se evidenciará a través de otras variables de información pronóstica, más allá de la aparición de nuevas recaídas psicóticas. Variables como la necesidad de reingreso, respuesta al tratamiento así como la existencia de mejoría en las 3 subescalas de la PANSS; en la puntuación sobre deterioro cognitivo de la SCIP y en la evaluación de la actividad general según la EEAG.

2) Dentro del grupo de pacientes con presencia de sintomatología afectiva (SCH+), el comportamiento, en cuanto a la evolución y pronóstico de los pacientes, será distinto si los cuadros afectivos acompañantes fueran de predominio depresivo (SCH-d) o bien maníacos (SCH-m). El subgrupo depresivo presentará un peor pronóstico.

3) La escala para la valoración del pronóstico en SCH, Strauss Carpenter Scale, será de utilidad como herramienta predictiva de un mejor o peor pronóstico de los pacientes del espectro. La puntuación basal de ésta, por tanto, será menor, asociada a un peor pronóstico, en el grupo de pacientes del espectro donde se añade sintomatología afectiva (SCH+).

## **5. OBJETIVOS**



## **5.1 Objetivo Principal:**

Valorar las implicaciones en el pronóstico (en relación a la aparición o no de nueva recaída a los 6 meses y 12 meses) de la existencia de sintomatología afectiva añadida en pacientes del espectro esquizofrénico.

## 5.2 Objetivos específicos:

- 1) Valorar asociación frente a otras dimensiones pronósticas (nuevo ingreso, respuesta al tratamiento, mejoría en la PANSS-p; PANSS-n, PANSS- g, SCIP y EEAG).
- 2) Dentro del grupo de pacientes con presencia de sintomatología afectiva, valorar diferencias en cuanto al pronóstico según ésta sea de predominio depresivo o maníaco, subgrupos SCH-d y SCHm.
- 3) Valorar la capacidad predictiva de la SCS (escala pronóstico) en los diferentes grupos del espectro, con o sin sintomatología afectiva añadida y específicamente, su asociación con el grupo de pacientes del espectro con sintomatología afectiva añadida.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**



## 6.1 Diseño del estudio

En relación a los objetivos propuestos se planteó un estudio de cohortes observacional y ambispectivo con el objetivo de valorar la influencia de la aparición de sintomatología afectiva (medida en base los antecedentes descritos e informados a través del historial clínico de los pacientes, a lo que se sumó los datos obtenidos a través de entrevistas personales y escalas clínicas específicas), en la evolución/pronóstico de dichos pacientes, atendiendo especialmente a la aparición de nuevas recaídas psicóticas, pero teniendo en cuenta otras variables asociadas como la aparición de nuevos ingresos o respuesta al tratamiento.

Una evaluación inicial fue llevada a cabo en pacientes ingresados por descompensación aguda, incluidos dentro del “espectro esquizofrénico” (diagnosticados de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme). Dichos pacientes fueron posteriormente reevaluados a los 6 y 12 meses tras la misma.

Esta muestra se dividió en función de la existencia o no en estos pacientes de sintomatología afectiva, comparando los grupos resultantes, respecto a variables obtenidas a nivel socio-demográfico, clínico y sobre todo, en relación al pronóstico.

## **6.2 Población de estudio**

### **6.2.1 Criterios de inclusión**

Pacientes entre 18-65 años, con diagnóstico de Esquizofrenia, incluyendo el Trastorno Esquizofreniforme o Trastorno Esquizoafectivo según los criterios diagnósticos vigentes (F20 y F25 de la CIE-10; 295 del DSM IV-TR). Pacientes que sufrieron una descompensación aguda de su patología de base por lo cual requirieron de ingreso. Pacientes que aceptaron colaborar en el estudio, firmando por ello el consentimiento informado.

### **6.2.2 Criterios de exclusión**

No se incluyeron en la muestra pacientes que sufrieran un trastorno orgánico asociado o un Retraso Mental. Aquéllos cuyas barreras idiomáticas impidieran su participación en el estudio o bien se negasen a su participación.

### **6.2.3 Muestra: tipo de muestreo, método de reclutamiento.**

El estudio se llevó a cabo en pacientes ingresados en la Unidad de Hospitalización Breve de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid así como en la de la Clínica Nuestra Señora de la Paz (CNSP)/ Servicios de Salud Mental de San Juan de Dios, donde se incluirían tanto pacientes de los SSM de Torrejón (los cuales ingresan en dicha Unidad por concierto), así como pacientes ingresados a través de aseguradoras fuera de los SSM.

Los pacientes fueron reclutados de manera consecutiva durante su primera semana de ingreso, si bien en ocasiones la entrevista se llevó a cabo posteriormente ante la imposibilidad de colaboración del paciente debido a su psicopatología.

Los pacientes incluidos cumplían los criterios referidos y estaban fuera de los criterios de exclusión, habiendo aceptado su colaboración voluntaria y firmado el CI.

Sobre los pacientes reclutados se llevó a cabo una segunda valoración 6 meses después tras la primera entrevista, concertando con ellos una nueva cita, llevándose a cabo las mismas en los Centros de referencia (Hospital Universitario 12 de Octubre y CNSP); para esta entrevista se solicitó que fueran acompañados de un familiar que permitiera contrastar la información obtenida. Esto no siempre fue posible, igualmente varios pacientes se negaron a trasladarse para llevar a cabo la nueva entrevista aunque sí aceptaron el llevar a cabo un cuestionario de manera telefónica, teniendo en cuenta las limitaciones que esto conlleva.

La tercera entrevista se llevó a cabo a los 12 meses de ingreso, realizándose ésta exclusivamente de manera telefónica, teniendo en cuenta las limitaciones de la misma.

## 6.3 Períodos de estudio. Fases

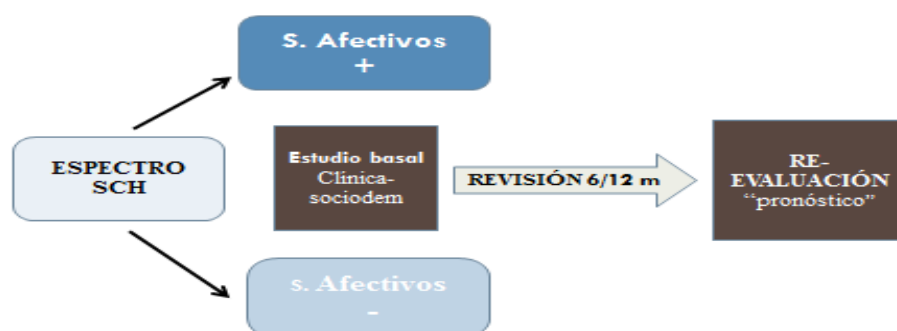
### 6.3.1 Primera entrevista.

Se llevó a cabo una primera evaluación de los pacientes en los centros señalados. Aquellos reclutados en el H.U. 12 de Octubre fueron entrevistados en la UHB, siendo seleccionados previamente gracias a la colaboración de los profesionales de dicha Unidad teniendo en cuenta los criterios referidos. Los pacientes de la Clínica de Nuestra Señora de la Paz fueron reclutados directamente por la doctoranda principal, contando igualmente con la colaboración de los Psiquiatras de referencia de los mismos.

### 6.3.2 Segunda y tercera entrevista

Las sucesivas evaluaciones fueron realizadas a los 6 y 12 meses tras la inicial. Durante estas evaluaciones fueron comprobadas las posibles modificaciones respecto a variables sociodemográficas, se repitieron las escalas clínicas iniciales (a excepción de la PANSS o la SCIP, en caso de entrevistas realizadas de manera telefónica) y fueron añadidas nuevas variables en relación al pronóstico. (Figura 4)

Figura 4 Diseño de estudio



## **6.4 Instrumentos de medida. Escalas**

En base a los objetivos propuestos, las características de la muestra y la metodología, se decidió el uso de las siguientes escalas:

### **6.4.1 MINI international neuropsychiatric interview (MINI)**

Se trata de una entrevista diagnóstica estructurada de duración breve que permite explorar la existencia actual o previa tanto de trastornos afectivos como cualquier otro trastorno psiquiátrico, incluidos los Trastornos dentro del espectro esquizofrénico (esquizofrenia, T. esquizofreniforme ó Trastorno esquizoafectivo). Inicialmente se llevó a cabo ajustándose a los criterios diagnósticos del eje I del DSM-IV, validándose también para la CIE-10. (Amorim y cols., 1998)

### **6.4.2 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)**

Permite evaluar el síndrome esquizofrénico desde una perspectiva dimensional, así como categorial, dividido en 3 subescalas a través de las cuales evaluar la gravedad del síndrome positivo (ítems P1-P7, incluyendo conducta alucinatoria, delirios y desorganización conductual), del negativo (ítems N1-N7, que incluirían el afecto embotado, el retraimiento social y emocional o la disminución de la espontaneidad) y de la psicopatología general (ítems G1-G16, donde se mediría alteraciones a nivel psicomotriz como los manierismos, pensamientos inusuales o el déficit de insight). Diferenciaría un trastorno esquizofrénico positivo, negativo o mixto. Los ítems se puntuarían en una escala del 1(ausente) al 7 (extrema intensidad). Creada por Kay y cols. (1987), validada en castellano por Peralta y Cuesta (1994).

Sería esta escala uno de los instrumentos más utilizados en la práctica clínica y en la investigación. (Lindenmayer y cols., 2004)

#### 6.4.3 **Screen for cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP):**

Se trata de una escala de duración breve que permite cuantificar la gravedad y naturaleza del deterioro cognitivo, tanto en trastornos psicóticos como de tipo afectivo. Fue desarrollada por Purdon en 2005 y consta de 5 test que evalúan diferentes áreas, el aprendizaje audioverbal inmediato, la memoria de trabajo, la fluidez verbal, el recuerdo diferido del aprendizaje audioverbal inmediato y la velocidad psicomotriz.

Permite llevar a cabo evaluaciones repetidas al disponer de hasta tres versiones equivalentes. Según la puntuación global, se clasificará como: “normalidad” (entre 0-2 puntos); “deterioro cognitivo leve” (3 puntos); “deterioro cognitivo moderado” (4 puntos) y “deterioro cognitivo grave” (5 puntos).

La versión española de la SCIP demostró ser una herramienta sencilla, breve, válida y fiable para la detección del deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia por personal sanitario mínimamente capacitados. (Pino y cols., 2008)

La valoración de la existencia de un deterioro cognitivo en los pacientes del espectro aportará datos clínicos pero también pronósticos específicos en cuanto a su posible relación con un mayor deterioro funcional a medio y largo plazo.

#### 6.4.4 **Strauss-Carpenter Scale (SCS). Escala Pronóstica para la Esquizofrenia:**

Escala ampliamente utilizada como un instrumento de evaluación para pacientes con Esquizofrenia. Evalúa diferentes áreas, grado de ocupación, edad de inicio, clase social, historia familiar, grado de contactos sociales, factores precipitantes, grado de síntomas psicóticos, evolución de la enfermedad, etc. La suma de las distintas puntuaciones específicas de cada área referida, permitirá obtener una puntuación total del pronóstico. (Möller y cols., 2011)

#### **6.4.5 Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS). Escala Hamilton para la Depresión:**

Escala que evalúa el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo, teniendo en cuenta tres factores, la melancolía, la ansiedad y el sueño. Ha sido criticada por la relevancia dada, generando un posible sesgo, de síntomas de ansiedad y de características somáticas. Diferenciaría entre la existencia de una depresión menor o distimia (8-14 puntos) y un Trastorno depresivo mayor (>15 puntos).

Ha sido una de las escalas más ampliamente utilizada en la bibliografía. (Ballesteros y cols., 2007)

#### **6.4.6 Young Mania Rating Scale (YMRS). Escala Young para la Evaluación de la Manía:**

Evalúa los síntomas de la manía. Si bien sería más específica para pacientes con TB, ha sido utilizada también para valoración de manía en pacientes con SCH, TEA en estudios comparativos entre dichos diagnósticos y el TB.

Validada en España desde hace más de 10 años, ha demostrado ser una escala alta fiabilidad. (Colom y cols.; 2002)

#### **6.4.7 Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG):**

Es un instrumento para evaluar el funcionamiento y clínica general de los pacientes psiquiátricos, a lo largo de un hipotético continuum de salud-enfermedad. Se puntúa mediante una escala que oscila entre 100 (actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades) y 1 (expectativa manifiesta de muerte), sin que existan puntos de corte.

Utilizada en una amplia variedad de pacientes con diferentes diagnósticos, se ha podido demostrar su fiabilidad y sensibilidad a las modificaciones del estado psicopatológico/funcional de los pacientes. (Endicott y cols., 1976)

## **6.5 Elección de variables**

### **6.5.1 Primera evaluación**

Atendiendo a los objetivos propuestos, se pretendía analizar las diferencias en cuanto a las características sociodemográficas y clínicas entre los grupos con y sin sintomatología afectiva añadida. Se incidió especialmente en aquellas que pudieran aportar información pronóstica según la bibliografía revisada.

Con este fin, se tuvo en cuenta: el género, la edad, la nacionalidad, el estado civil y la situación laboral (actual como previa), los años trabajados, el desarrollo académico, la convivencia.

A nivel clínico se tuvo en cuenta el diagnóstico (y la posible modificación de éste), la edad de inicio de los primeros síntomas (se trató de diferenciar las características de éstos y de no ser un PEP, a qué edad apareció éste); así como la existencia previa de episodios afectivos (depresivos, maníformes o mixtos o sólo PNA). Se anotó también el número de ingresos, los años de contacto con los SSM, la existencia de intentos de suicidio previos, de abuso de sustancias (actual y en el pasado), la adaptación premórbida y los antecedentes familiares psiquiátricos. Igualmente se señaló la existencia de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos o somáticos. (Tabla 1)

**Tabla 1** Variables utilizadas en la primera entrevista

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS		VARIABLES CLÍNICAS	
Centro de origen del paciente		Presencia de síntomas afectivos (según la MINI)	
	SSM HU 12 de Octubre	Episodios afectivos previos	
	C. Ntra. Sra. de la Paz	Depresivos	
	SSM de Torrejón	Maniacos o mixtos	
Edad *		Ambos	
Días de ingreso en 1ª ev.		Sólo PNA	
Género		Edad de inicio PE	
	Varones	Tipo de PE	
	Mujeres	Psicosis (aguda, tóxica)	
Nacionalidad		Episodio depresivo	
	Española	Episodio maniaco	
	No española	Otros	
Estado civil		Diagnóstico	
	Soltero	SCH	
	Casado/pareja estable	T. Esquizofreniforme	
	Separado/divorciado	TEA	
Convivencia		Modif. diagnóstica	
	Solo	Adaptación premórbida	
	Familia de origen	Dificultad en algún ámbito (académico/ laboral /social)	
	Pareja	Dificultad en varios ámbitos	
	Institución	Buena adaptación premórbida	
Nivel de Estudios		A.F. Psiquiátricos	
	E. Primarios	Trastornos Psicóticos	
	E. Secundarios	Trastornos Afectivos	
	E. superiores no universitarios	Ambos	
	E. universitarios no completos	Otros/no conocidos	
	E. universitarios completos	Sin AF psiquiátricos	
Ocupación laboral actual		Intentos autolíticos previos	
	Activo	Enf. somáticas	
	ILT	No	
	Inactivo/parado	Monopatología	
	Jubilado	Pluripatología	
	Ama de casa	Abuso de sustancias:	
	Estudiante	Actual	
Tipo de act. laboral previa		Ninguno	
	Sin actividad laboral	Sólo tabaco	
	A.L. de baja cualificación	Alcohol (+- tabaco)	
	A. L. cualificación media	Cannabis (predominante)	
	AL de alta cualificación	Varias sustancias	
Años trabajados		Previo	
	0-1 año	Ninguno	
	1-10 años	Sólo tabaco	
	>10 años	Alcohol (+- tabaco)	
		Cannabis (predominante)	
		Varias sustancias	

### 6.5.2 Segunda/tercera evaluación

En las sucesivas evaluaciones a los 6 y 12 meses, fueron valoradas nuevas variables, escogidas en relación a su implicación en el pronóstico, clínico y funcional de los pacientes del espectro esquizofrénico.

Modificaciones respecto a las variables clínicas y sociodemográficas (situación laboral, convivencia, consumo o modificaciones diagnósticas). Estas modificaciones valoradas según una posible asociación con el pronóstico: como “no significativas” (cuando apenas se daban cambios), “positivas” (cuando pudieran suponer una mejora en la calidad de vida o funcionamiento psicosocial) ó “negativas” (en caso contrario).

Aparición de nueva recaída psicótica. Aunque se tuvieron en cuenta las posibles recaídas de predominio afectivo, fueron las de tipo psicótico las que se considerasen definitorias del evento principal asociado al pronóstico.

En cuanto a las escalas se volvieron a utilizar las mencionadas en la primera entrevista, a menos que esta segunda entrevista no hubiera podido realizarse de manera presencial o sólo hubiese querido colaborar parcialmente; en estos casos no se pudo llevar a cabo la SCIP, ni la PANSS.

Ante la dificultad de una mayor colaboración se decidió llevar a cabo las terceras entrevistas de manera telefónica, en esta línea se volvieron a recoger las variables señaladas en las segundas entrevistas, y se pasaron las escalas de afectividad y pronósticas, no así la PANSS ni la SCIP. (Tabla 2)

**Tabla 2** *Variables de seguimiento*

<b>SEGUNDA ENTREVISTA</b>		<b>TERCERA ENTREVISTA</b>	
<b>Recaída</b>		<b>Nueva recaída</b>	
	No	<b>Recaída al año</b>	
	Afectiva		
	Psicótica		
<b>Nuevo ingreso</b>	Si/no	<b>Nuevo ingreso</b>	
<b>Respuesta al tratamiento</b>		<b>Ingreso al año</b>	
	Remisión precoz		
	Remisión tardía		
	Remisión parcial/sin R.		
<b>Modificaciones sociodemográficas</b>		<b>Modificaciones s-demográficas al año</b>	
	No significativas		
	Positivas		
	Negativas		
<b>Escalas</b>	PANSS/SCIP/HAM-d/YMRS/SCS/EEAG	<b>Escalas:</b>	HAM-d/YMRS/SCS/EEAG

## 6.6 Definición de grupos de estudio

Según el diseño de nuestro estudio, se dividió la muestra según la existencia o no de sintomatología afectiva entre los pacientes del espectro esquizofrénico, para estudiar la asociación de ésta con la probabilidad de recaída (definida como principal factor pronóstico).

Para ello se tuvo en cuenta la entrevista diagnóstica (MINI), la presencia de un diagnóstico afectivo (Trastorno depresivo o de hipo/manía) bien actual o pasado.

Se añadió la información obtenida a través de las escalas afectivas pasadas:

- Escala Hamilton- depresión: puntuación mayor o igual a 8, considerando los criterios de cuadro depresivo menor.
- Escala Young para Manía: puntuación mayor de 7, interpretado como cuadro de hipomanía o mixto. (Kontaxakis y cols., 2000)

Se eligió la Escala Hamilton para depresión al ser ésta la escala que con más frecuencia se utilizara en los artículos revisados (Zisook y cols., 2007; Jäger y cols., 2009; Schennach y cols., 2012) frente a otras escalas más específicas como la Escala Calgary para Depresión en Esquizofrenia. No obstante, esta escala pudiera ser más sensible a la hora de diferenciar la sintomatología negativa del espectro de la puramente depresiva (Kontaxakis y cols., 2000).

Con el fin de ofrecer una mayor especificidad, teniendo en cuenta la alta sensibilidad de la MINI para el diagnóstico de sintomatología afectiva, se combinó la información de dicha entrevista con los resultados de las escalas afectivas pasadas (buscando añadir información lo más objetiva posible), para definir los grupos:

. SCH-: aquellos pacientes del espectro esquizofrénico que no presentaran sintomatología afectiva entre sus antecedentes y en el momento de su entrevista.

. SCH+: aquellos pacientes del espectro esquizofrénico que, durante su ingreso (en general por una descompensación psicótica aguda) presentaran tanto antecedentes de cuadros afectivos en el pasado o en la actualidad según la MINI; así como cuadros afectivos según las escalas pasadas durante la primera entrevista (al menos TDm, hipomanía o mixto).

## **6.7 Definition de variable pronóstico**

### **6.7.1 Recaída psicótica**

En el presente estudio, por sus características y limitaciones, se consideró la “aparición de recaídas” a los 6 meses y/o al año, el evento principal definitorio de mal pronóstico para la muestra de pacientes estudiados. Se definió como recaída la aparición de un nuevo cuadro psicótico (según los ítems aportados por la MINI). Se anotaron y tuvieron en cuenta la existencia de nuevas consultas a los Servicios de Urgencias, por intensificación de sintomatología psicótica o modificaciones en el tratamiento en forma de variación de dosis o introducción de nuevos tratamientos antipsicóticos principalmente).

Si bien no se tratarían exactamente de casos de recaída, se consideró dentro de este evento, aquellos casos de pacientes que, no habiéndose recuperado tras su ingreso, hubieran requerido de su derivación a otro recurso como Unidades de Media y larga estancia. Se consideró así, dada la asociación de estos casos, con una falta de remisión clínica y con frecuencia funcional, tratándose por tanto de casos de mal pronóstico, objeto principal de nuestro estudio

Se tuvieron en cuenta, de manera secundaria, otras variables asociadas al pronóstico como la aparición de nuevos ingresos, la respuesta al tratamiento o las modificaciones en cuanto a las escalas de patología general (PANSS), el deterioro cognitivo (según la SCIP) o el funcionamiento global (según la EEAG).

Otros autores que revisaron y estudiaron esta misma variable como principal factor pronóstico, añadieron otros criterios para su definición. De esta forma, para Caseiro y cols. (2012); la definición de recaída se caracterizaría por la existencia de uno de los siguientes 4 criterios: el aumento en 6 puntos de la CGI (percepción de gravedad); la evidencia de un incremento en 5 puntos de la BRPS; la necesidad de un ingreso o en el caso de suicidio.

El grupo de Gleeson, consideró 6 criterios para definir una recaída, llevando a cabo una revisión de diferentes estudios donde pudieran haber sido aplicados: la intensificación de la sintomatología positiva; considerando unos criterios de duración específicos, objetivados a través de un instrumento/escala de control (BRPS; PANSS...); por evaluadores independientes y controlando la fiabilidad; con un seguimiento frecuente (mejor mensual que trimestral o semestral). Sin embargo, tras dicha revisión, observaron que sólo 6 de ellos cumplían estos criterios, siendo el criterio más comúnmente utilizado, la necesidad de re-hospitalización, con los sesgos que ello pudiera derivar (a nivel socio-económico por ej.). (Gleeson y cols., 2010). Álvarez-Jiménez y cols. (2013), en una nueva revisión sobre factores asociados a recaídas en el espectro, señalaban también la falta de criterios unificados en la definición de recaídas, encontrando que la gran mayoría de estudios sólo consideraban la re-hospitalización como criterio suficiente, siendo una minoría los que, además de criterios “objetivos” en relación al uso de escalas psicopatológicas (la gran mayoría sobre sintomatología positiva) añadiera criterios de tipo funcional.

Respecto a nuestros criterios, anteriormente expuestos, hay que tener en cuenta que, al no llevar a cabo un seguimiento más exhaustivo, sino una única entrevista a los 6 meses y al año, la valoración a través de escalas más objetivas carecía de sentido, pues, con frecuencia no se llevaba a cabo la entrevista en el momento que dicha recaída se sucedía. Fue el mismo paciente y en su defecto el familiar acompañante/informador, los que pudieron describir la existencia de la misma. De igual manera, este hecho pudo afectar a la recogida de otras variables como la respuesta al tratamiento.

No obstante, otros autores como Emsley y cols. (2013), que consideraron la exacerbación de la sintomatología psicótica positiva como principal criterio de recaída, defendían la importancia de la información aportada por la familia, en relación a la

detección de recaídas, especialmente, ante las limitaciones de un mayor seguimiento del clínico.

Por todo ello, pese a las limitaciones de nuestro estudio, las variables y criterios recogidos en la definición tanto de recaída como pronóstico se ajustarían a las utilizadas en estudios previos.

### 6.7.2 **Respuesta al tratamiento**

En nuestro estudio se consideró la respuesta al tratamiento equiparable a la remisión sintomática en cuanto a desaparición/evidente disminución de los síntomas que condujeran al ingreso del paciente, si bien dicha información fue recogida de forma retrospectiva a través de la entrevista clínica estructurada y no según las escalas, cobrando mayor importancia la subjetividad de los pacientes. Sería indirectamente incluida también “información sobre su recuperación funcional” en la medida que dicha mejoría habría permitido su reincorporación a nivel laboral, académico, relacional, así como independización o mayor estabilidad/disminución de conflictiva socio-familiar

A menudo, los estudios que tienen como objetivo la evaluación de la respuesta al tratamiento hacen referencia al concepto de “remisión”, que, si bien no siempre de forma sistemática, añaden criterios en principio objetivos como la disminución/estabilización en la puntuación de determinados ítems de escalas psicopatológicas como la PANSS (pero también la SANS o la BRPS); a estos criterios podrían ser añadidos también otros de tipo temporal, como su mantenimiento a lo largo de 6 meses tras el inicio del tratamiento/modificación del mismo. (Andreasen y col., 2005). Igualmente, podrían ser tenidos en cuenta, criterios funcionales en relación a recuperación de determinados dominios/roles sociales, familiares y laborales (Wunderink y cols., 2013)

Se contempló como una respuesta al tratamiento precoz aquella que sucedía durante el primer mes tras el ingreso del paciente. Considerando “tardía” aquella que se diera durante los primeros 6 meses pero no antes del primer mes. Y “parcial”, cuando en el momento de la segunda entrevista el paciente mantuviera sintomatología afectiva activa (asociada ésta o no a una repercusión a nivel funcional).

Si bien en otros estudios ha sido definida la remisión precoz como aquella producida a las 2 semanas tras el inicio del tratamiento (Schennach y cols., 2011), se decidió prolongar la medida temporal al incluir criterios no sólo clínicos sino también de tipo funcional; en general más difíciles de recuperar.

## **6.8 Codificación**

La codificación se realizó para todas aquellas variables que entrasen en el análisis como numéricas, según el tipo de variable.

Las variables cualitativas de varias categorías se codificaron en orden ascendente a partir del 0. Las variables cuantitativas se codificaron en su valor numérico. Los datos se introdujeron en una base de datos confeccionada para este fin.

## **6.9 Consideraciones éticas**

Se administró un consentimiento informado escrito a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para participar en el estudio.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, así como por el de los SSM de San Juan de Dios y SSM de Torrejón.

La elaboración de este consentimiento se acoge a la Declaración de Madrid (1996). Se respetaron las normas de la Declaración de Helsinki y, de acuerdo al artículo 5 de la Ley 14/2007 del 3 de julio de Investigación Biomédica. Conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, se garantizó la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales.

El acceso a los datos del paciente se realizó exclusivamente con fines de investigación y garantizando la confidencialidad. Una vez recogidos los datos, se asignó un código a cada individuo y se destruyeron los datos identificativos.

## 6.10 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio. Las variables cualitativas se presentaron con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación típica (DT).

En cuanto al estudio de la asociación entre las variables del estudio, se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5.

Asimismo, se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías) y/o el análisis de la varianza, ANOVA (en comparaciones de variables con más de dos categorías). Mediante esta técnica se evaluaron las diferencias de medias debido al efecto individual o principal de cada factor y/o al efecto de sus interacciones.

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de varianzas.

Se utilizó además la t de Student para muestras apareadas para comparar una misma variable estudiada en diferentes fases del estudio, como el caso de los cambios en los resultados de la PANSS.

Se ajustaron los modelos de regresión logística y lineal con el objetivo de evaluar la asociación de aquellas variables que fueron significativas en los análisis univariados o que se consideraron clínicamente relevantes, permitiendo identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la ocurrencia de un evento, como por ejemplo, la aparición de nuevas recaídas.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I menor a 0.05. El paquete informático que se utilizó para el análisis fue el SPSS para Windows Versión 15.0.

## **7. RESULTADOS**



## **7.1 Descripción de la población de la muestra basal.**

Se reclutaron 150 pacientes de forma consecutiva y a lo largo de un año entre Febrero de 2013 y Marzo de 2014, los cuales cumplían los criterios de inclusión señalados. El 36,7% se reclutaron durante su ingreso en la UHB del 12 de Octubre y el resto en la UHB de la CNSP, de donde un 42.7% constituirían pacientes privados y un 20.7 %, pertenecían a los SSM de Torrejón. La entrevista fue llevada a cabo en el momento en que, por su psicopatología, fue posible la realización de la misma.

### **7.1.1 Características sociodemográficas**

La media de edad fue de 41.9 años (12.8 de DT), siendo el 64 % varones. El 93.3% fueron de origen español. Respecto al estado civil, un 76,7% eran solteros, un 13.3% casados y un 10 % divorciados o separados. Un 62.7% convivía con la familia de origen (en general los padres), en un 15.3% lo hacían con su pareja, el 19.3% solos y un 2.7% en alguna Institución.

Respecto a su nivel formativo, un 44.6% de los pacientes entrevistados habían comenzado estudios superiores/universitarios, habiéndolos finalizado en un 13.3%. En un 34% disponían de estudios secundarios. En el 21.3% sólo disponían de estudios primarios.

En cuanto a la ocupación, un 42.7% eran pensionistas, el 16 % estaban en activo o con una baja laboral transitoria (ILT), más de un 6.7% eran estudiantes y el resto estaban en paro, un 3.3% eran amas de casa. En un 8% no habían trabajado, incluidos estos en el 21.4% que de haber trabajado no había llegado al año. En un 31.3 % lo habían hecho durante más de 10 años. (Tabla 3)

**Tabla 3** *Características sociodemográficas de la población de estudio.*

<b>VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS</b>	<b>N:150</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
<b>Centro de origen del paciente</b>		
	SSM HU 12 de Octubre	55 (36.7)
	Clínica Ntra. Sra. de la Paz	64 (42.7)
	SSM de Torrejón	31 (20.1)
<b>Edad *</b>		41.9* (12.8)
<b>Días de ingreso en 1º ev.</b>		11.17* (8.8)
<b>Género</b>		
	Varones	96 (64.0)
	Mujeres	54 (36.0)
<b>Nacionalidad</b>		
	Española	140 (93.3)
	No española	10 (6.7)
<b>Estado civil</b>		
	Soltero	115 (76.7)
	Casado/pareja estable	20 (13.3)
	Separado/divorciado	15 (10.0)
<b>Convivencia</b>		
	Solo	29 (19.3)
	Familia de origen	94 (62.7)
	Pareja	23 (15.3)
	Institución	4 (2.7)
<b>Nivel de Estudios</b>		
	Estudios Primarios	32 (21.3)
	Estudios Secundarios	51 (34.0)
	Estudios superiores no universitarios	17 (11.3)
	Estudios universitarios no completos	30 (20.0)
	Estudios universitarios completos	20 (13.3)
<b>Ocupación laboral actual</b>		
	Activo	13 (8.7)
	ILT	11 (7.3)
	Inactivo/parado	47 (31.3)
	Jubilado	64 (42.7)
	Ama de casa	5 (3.3)
	Estudiante	10 (6.7)
<b>Años trabajados</b>		
	0-1 año	32 (21.4)
	1-10 años	71 (47.3)
	>10 años	47 (31.3)

\*Media (DT)

### 7.1.2 Características clínicas

Se detectó la existencia de un cuadro afectivo (depresivo ó maniforme) actual o pasado, en un 64% de los pacientes, siguiendo los criterios de la MINI (se insistió en criterios de duración e intensidad, y se tuvieron en cuenta en todos los casos los antecedentes psiquiátricos previos anotados en su historia clínica). No obstante, en torno a una tercera parte de los pacientes presentaban cierta confusión durante la evaluación de dichos cuadros, especialmente frente a casos no recientes, no pudiendo descartar en ocasiones sesgos derivados de la concomitancia de sintomatología negativa o los propios de los fallos mnésicos del paciente.

En relación a la existencia de episodios afectivos previos; un 32.7% se tratarían de episodios exclusivamente depresivos, en un 6.7% exclusivamente maniformes o mixtos, y en un 21.3% habrían sufrido ambos tipos de episodios.

Respecto a la edad de inicio y el tipo de primer episodio; ésta fue de 24.1 años de media (DT: 8.4); en más de un 64 % se trató de un episodio psicótico (en general filiado como psicosis aguda, tóxica o NE) y en un 18 % fue un episodio depresivo. En cuanto al tiempo de evolución del trastorno nuestra muestra presentaría especial heterogeneidad; un 12 % de nuestra muestra correspondió con pacientes con un cuadro de reciente aparición, menos de 2 años, un 66.7% de éstos, se trataría de un PEP. El 20 % fueron casos de entre 2 y 10 años de evolución, el 22% entre 10 y 20 años y un 40% por encima de los 20 años de evolución.

En el momento de su entrevista, el 63.3 % de los pacientes habían sido diagnosticados de una Esquizofrenia (SCH), el 18 % de un Trastorno Esquizoafectivo (TEA) y otro 18 %, de un Trastorno psicótico no especificado o un Trastorno esquizofreniforme. En un 60.7 % de los casos se constató la existencia de un cambio diagnóstico a lo largo de su patobiografía.

En cuanto a la adaptación premórbida (teniendo en cuenta dificultades a nivel académico, en el acceso o a nivel laboral, así como en cuanto a la integración a nivel social), hasta en un 34 % de los pacientes se dieron dificultades en varios ámbitos, en un 37.3 % no se informó de problemática en ninguno de éstos, y en el resto sólo en alguno de los ámbitos señalados.

Respecto a los Antecedentes Psiquiátricos familiares, en un 32 % presentaban antecedentes familiares psiquiátricos exclusivamente de psicosis, en el 25.3% sólo de tipo afectivo y en un 3.3% de ambos. En un 39.4 % no informaron sobre antecedentes familiares conocidos o bien no eran ni afectivos ni psicóticos.

En un 30% de los pacientes se dieron antecedentes de intentos autolíticos en el pasado.

Se recogieron igualmente la existencia de enfermedades físicas concomitantes y consumo de sustancias. Respecto a la primera, un 58.7% no las padecían, en un 29.3% sufrían algún tipo de patología (de cualquier índole) y en un 12 % presentaban pluripatología médica.

En cuanto al abuso de sustancias, fueron recogidos los consumos actuales y previos, agrupándose en 5 grupos, ningún consumo, sólo tabaco, alcohol junto con o sin tabaco, predominantemente cannabis o varias sustancias/policonsumo. Un 30.7% de los pacientes tenían antecedentes de policonsumo, descendiendo a un 12 % en el momento de la entrevista. Un 21.3% no habían consumido nada y ascendía a un 30% en la actualidad. Respecto al consumo predominante de cannabis, los porcentajes entre el consumo previo (11.3%) y el actual (10%), fueron similares. (Tabla 4)

**Tabla 4** *Características clínicas de la población de estudio.*

<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>		<b>Frecuencia (%)</b>
<b>N: 150</b>		
<b>Presencia de cuadros afectivos (según la MINI)</b>		96 (64.0)
<b>Episodios afectivos previos</b>		
	Depresivos	49 (32.7)
	Maniacos o mixtos	10 (6.7)
	Ambos	32 (21.3)
	Sólo PNA	59 (39.3)
<b>Edad de inicio primer Episodio*</b>		24.2* (8.4)
<b>Tipo de Primer Episodio</b>		
	Psicosis (aguda, tóxica o NE)	97 (64.7)
	Episodio depresivo	27 (18.0)
	Episodio maniaco	5 (3.3)
	Otros	21 (14.0)
<b>Diagnóstico</b>		
	SCH	95 (63.3)
	T. Esquizofreniforme	28 (18.7)
	SAD	27 (18.0)
<b>Modificación diagnóstica</b>		91 (60.7)
<b>Adaptación premórbida</b>		
	Dificultad en algún ámbito (académico, laboral o social)	43 (28.7)
	Dificultad en varios ámbitos	51 (34.0)
	Buena adaptación premórbida	56 (37.3)
<b>A.F. Psiquiátricos</b>		
	Trastornos Psicóticos	48 (32.0)
	Trastornos Afectivos	38 (25.3)
	Ambos	5 (3.3)
	Otros/no conocidos	14 (9.4)
	Sin AF psiquiátricos	45 (30.0)
<b>Intentos autolíticos previos</b>		45 (30.0)
<b>Enfermedades somáticas</b>		
	No	88 (58.7)
	Monopatología	44 (29.3)
	Pluripatología	18 (12.0)
<b>Abuso de sustancias:</b>		
<b>Actual</b>		
	Ninguno	45 (30)
	Sólo tabaco	54 (36)
	Alcohol (+- tabaco)	18 (12)
	Cannabis (predominante)	15 (10)
	Varias sustancias	18 (12)
<b>Previo</b>		
	Ninguno	32 21.3
	Sólo tabaco	32 21.3
	Alcohol (+- tabaco)	23 15.3
	Cannabis (predominante)	17 11.3
	Carias sustancias	46 30.7

\*Media (DT)

### **7.1.3 Características clínicas. Escalas.**

#### **7.1.3.1 Psicopatología general**

Se valoró a través de la PANSS, diferenciando la psicopatología positiva, negativa y general del paciente en el momento de llevar a cabo la primera entrevista. Hay que tener en cuenta que, si bien los pacientes se encontraban ingresados en el momento de la entrevista por una descompensación psicótica aguda, ésta sólo era realizada cuando el nivel de colaboración permitiera llevar a cabo el resto de la evaluación, así como entender el porqué del estudio y dar su consentimiento.

Se obtuvo una puntuación media de 17.1 (DT: 3.9) para la PANSS-P, 20.2 (DT: 5.1) para la PANSS-N y de 36.4 (6.1)) para la PANSS-G, resultando de signo negativo la PANSS compuesta.

Se registró de manera específica el “nivel de insight”, dada su asociación con el dominio afectivo y reconocida además su relevancia como factor pronóstico en el espectro. Se utilizó para ello la puntuación del ítem de la PANSS. Ésta fue de 3.75 de media (DT: 1.1). (Tabla 5)

#### **7.1.3.2 Deterioro cognitivo**

Se valoró la existencia de un posible deterioro cognitivo a través de la SCIP. Según los resultados de éste se sospechó la presencia de un deterioro cognitivo “grave” hasta en un 21.3% de la muestra, de tipo leve-moderado en el 55.4%, y no fue detectado en el 23%. (Tabla 5)

### 7.1.3.3 Pronóstico

Según la escala pronóstico para esquizofrenia, Strauss-Carpenter Scale, la puntuación media de la muestra fue de 39.2 (7.8), aportando datos pronósticos globales actuales y teniendo en cuenta su historia previa. (Tabla 5)

### 7.1.3.4 Actividad general

La puntuación media de la EEAG, a través de la cual se valorase el funcionamiento global de los pacientes en esta fase de ingreso, fue de 41.3 (DT: 9.5) (Tabla 5)

**Tabla 5** *Puntuación basal de escalas clínicas.*

	Mínimo	Máximo	Media (DT)*
<b>Psicopatología general</b>			
PANSS-P	9	29	17.1 (3.9)
PANSS-N	5	36	20.2 (5.1)
PANSS-C	-17	19	-3.3 (5.9)
PANSS-G	16	57	36.4 (6.1)
Nivel de insight	1	6	3.7 (1.1)
<b>Escala Pronóstico</b>			
SCS	25	63	39.2 (7.8)
<b>Escala Actividad general</b>			
EEAG	25	70	41.3 (9.5)
<b>Escalas Afectivas</b>			
Ham-d	0	26	7.07 (4.2)
YRS	0	28	5.21 (5.9)
<b>Deterioro cognitivo (SCIP)</b>			
Ausente			35 (23.3)*
Deterioro cognitivo leve			28 (18.7)*
Deterioro cognitivo moderado			55 (36.7)*
Deterioro cognitivo grave			32 (21.3)*

\*Frecuencia (%)

### 7.1.3.5 Sintomatología afectiva

Según las escalas de depresión pasadas se detectaron 43 casos con criterios de depresión (menor o mayor) según la puntuación dada por la Ham-d, que correspondería con un 27.3%. Fue esta la escala considerada para la agrupación en SCH+ y SCH-.

Respecto a aparición de un cuadro de manía o mixto, según la puntuación de la Escala Young para manía ( $\geq 7$ ) sería de un 28.7%. (sólo 5 casos llegaron a puntuar para manía).

Según nuestro criterio de Trastorno del espectro con sintomatología afectiva (SCH+), un 46.7 % los casos estaría dentro de este grupo al presentar tanto criterios de depresión y/o manía (según la YMRS y/o la Ham-d) como criterios según la MINI, para la existencia de cuadros afectivos. (Tabla 6)

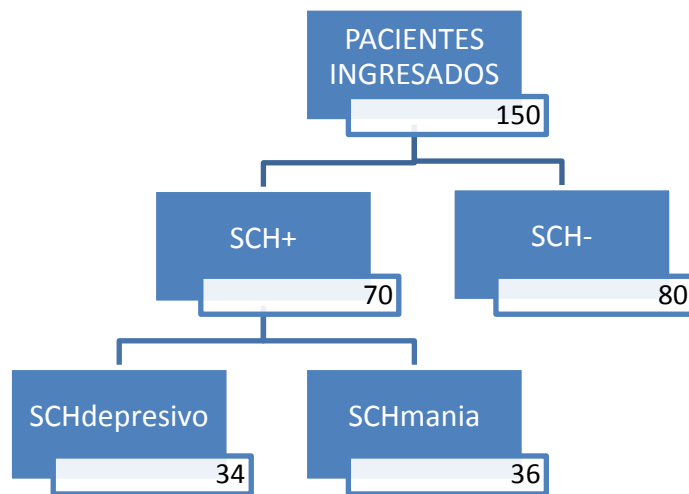
**Tabla 6** *Presencia de cuadros afectivo. Depresión o manía según escalas pasadas. Fase de ingreso.*

	Frecuencia (%)
<b>Presencia de sint. afectiva</b>	
SCH+	70 (46.7)
SCH-	80 (53.3)
<b>Depresión actual</b>	
Sin depresión	109 (72.7)
Depresión actual	41 (27.3)
<b>Manía/hipomanía-mixto actual</b>	
Ausente	107
Hipomanía/mixto	38
Manía	5

Cuando se tuvo en cuenta la asociación entre los resultados de estas escalas y antecedentes según la MINI, dividiendo en SCH- y SCH+, se detectaron 6 casos donde puntuasen tanto para depresión como para hipomanía/manía (Tabla 8). De cara a explorar la posible especificidad y diferencias dentro de los SCH+ según presentaran cuadros depresivos o de predominio maniforme, se consideraron estos 6 casos dentro de este último grupo, teniendo en cuenta los antecedentes previos de concurrencia con casos de manía (Figura 5).

**Tabla 7 Asociación entre cuadros de hipo-manía/depresión y SCH+**

SCH		
	Sin Hipo-manía	Hipomanía/mixto
<b>SCH- (80)</b>		
Sin depresión	72	7
Depresivos	1	0
<b>SCH+ (70)</b>		
Sin depresión	0	30
Depresivos	34	6



*Figura 5 Relación de pacientes entrevistados e incluidos en los distintos subgrupos según la aparición de sintomatología afectiva o no.*

#### 7.1.4 Diferencias a nivel socio-demográfico y clínico entre los grupos propuestos.

##### 7.1.4.1 Diferencias clínicas y sociodemográficas entre SCH+ vs SCH-

No se pudo evidenciar diferencias significativas entre la gran mayoría de las variables sociodemográficas, a excepción de la nacionalidad. Hubo un mayor porcentaje de pacientes extranjeros en el grupo SCH- (90%,  $p=0.016$ ).

A nivel clínico, ambos grupos difirieron de forma significativa en cuanto al tipo de primer episodio, el diagnóstico, la modificación de éste o la presencia de intentos autolíticos previos. El grupo SCH- presentaría un mayor porcentaje de PNA en su debut (62%,  $p=0.009$ ). El grupo SCH+ incluiría con mayor frecuencia el diagnóstico de TEA (33% frente al 5%;  $p=0.000$ ); presentaría una mayor frecuencia de intentos autolíticos (45.7%,  $p=0.000$ ) y un mayor número de ingresos (6.9 de media y 7.5 de DT para SCH+, frente a 4.3 ingresos de media, DT: 3.7, para SCH- con una  $p=0.007$ ).

Con respecto a las escalas clínicas aplicadas; se observó que el grupo SCH+ puntuó significativamente más alto para la PANSS-general (38.4 de media, DT: 5.8,  $p=0.000$ ) y la PANSS- positiva (18.2 de media, DT: 3.7;  $p=0.001$ ); no hallando diferencias significativas en cuanto a la puntuación para la PANSS negativa o el nivel de insight según la PANSS.

Este grupo (SCH+) presentó también peores resultados respecto a la actividad global según la EEAG, una media de 38, DT: 8.4;  $p=0.000$  y en la escala pronóstico (SCS), 37.1 de puntuación media ( $p=0.002$ ). (Tabla 8)

#### 7.1.4.2 Diferencias clínicas y sociodemográficas entre SCH-, SCHd y SCHm

Al subdividir el grupo de SCH+ en SCHd y SCHm según predominara la sintomatología depresiva o maníforme se añadieron otras diferencias.

En cuanto a las variables sociodemográficas, el grupo SCHd presentarían un mayor porcentaje de pacientes que trabajaran menos de un año o no hubieran llegado a hacerlo (44%,  $p=0.003$ ). El grupo SCHm, mostraría diferencias significativas en cuanto a la edad, siendo la media de 41.2 (DT: 14) para el grupo SCH- y de 38.8 para el SCHd, frente a los 46.6 (DT: 10) años en el grupo SCHm, con una  $p=0.035$ .

Respecto a variables clínicas, el grupo SCHm fue el que mayor número de ingresos presentara respecto al resto de grupos (8, DT: 8.9;  $p=0.003$ ), así como un mayor porcentaje de diagnóstico de TEA (53%,  $p=0.000$ ). El grupo SCHd, por su parte, presentaría el menor porcentaje de PNA como diagnóstico al debut (44%,  $p=0.011$ ) y un mayor porcentaje de intentos autolíticos previos (52.9%,  $p=0.000$ ).

Finalmente, en relación a la puntuación de las escalas clínicas; el grupo SCHm puntuaría significativamente más alto para la PANSS positiva (19.6 de media y 4,1 de DT, frente a los 16.1, DT: 3.7 y 16.7, DT:3.2) del grupo SCH- o SCHd; con una  $p=0.000$ ) y respecto al déficit de insight (4.2 de media, DT: 1.1,  $p=0.050$ ); pero más bajo para la PANSS negativa (17.9 de media, DT: 4.5;  $p=0.003$ ). El grupo SCHd puntuaría significativamente más alto respecto a la PANSS-g; un 40.4 de puntuación media (DT: 5.9;  $p=0.000$ ).

No se observaron diferencias significativas respecto al resto de variables estudiadas.  
(Tabla 8)

**Tabla 8** *Diferencias significativas entre SCH- y SCH+ (SCHd/SCHm)*

	SCH-	SCH+		SCHd	SCHm		
	N(%) / M(DT)		p	N(%) / M(DT)*		p	
<b>Variables socio-demográficas</b>							
<b>Edad*</b>	41.2 (14)			38.8 (12)	46.6 (10)	0.035	
<b>Nacionalidad</b>	No	9 (90)	1 (10)	0.016	-	-	
	Española						
<b>Años trabajados</b>	0-1 año	12 (15)		15 (44)	5 (14)	0.003	
<b>Variables socio-demográficas</b>							
<b>Nº ingresos*</b>	4.3 (3.7)		6,9 (7.5)	0.007	5.3 (5.5)	8.3 (8.9)	0.003
<b>Diagnóstico</b>	TEA	4 (5)	26 (33)	0.000	4 (12)	19(53)	0.000
<b>Primer Episodio</b>	PNA	60 (75)			15 (44)	22 (61)	0.011
<b>Modif. Diag.</b>	40 (50)		51 (72.8)	0.007	-	-	
<b>I autolíticos</b>	13 (29)		32 (45.7)	0.000	18 (52.9)	14 (39)	0.000
<b>Escalas clínicas</b>							
<b>PANSS-p*</b>	16.1 (3.7)		↑ 18.2(3.9)	0.001	16.7 (3.2)	19.6(4.1)	0.000
<b>PANSS-N*</b>	20.4 (4.8)				21.1 (5.5)	17.9 (4.5)	
<b>PANSS-G*</b>	34.7 (5.8)		38.4 (5.8)	0.000	40.4 (5.9)	36.6 (5.2)	0.000
<b>N. insight*</b>	3.6 (1.2)				3.5 (1.2)	4.2 (1.1)	0.050
<b>EEAG*</b>	44.2 (9.6)		38.0(8.4)	0.000	-	-	
<b>SCS*</b>	41.0(8.2)		37.1(7.0)	0.002	-	-	

Chi cuadrado, t de student y Anova. p sig. <0.05

## 7.2 Datos descriptivos en la Segunda y Tercera Fase de estudio.

### 7.2.1 Realización de la entrevista

Se realizaron en total 110 **segundas entrevistas** (pasados 6 meses de la primera, llevada a cabo durante un ingreso); 74 de ellas, fueron completas. En 33 de los casos se realizaron parcialmente al ser llevadas a cabo por teléfono o bien por no colaborar el paciente en todas las pruebas de la entrevista (en general pacientes menos motivados, con menor apoyo familiar para acompañarlos si fuera necesario, pacientes que residían fuera de la comunidad o a mayor distancia del centro). En 3 de los casos, la información fue obtenida a través de familiares/psiquiatras de referencia (paciente derivados a Unidad de Media Estancia, casos de éxitus).

No fue posible contactar en 32 de los casos y fueron directamente rechazadas por 8 pacientes (en algunas ocasiones posiblemente por encontrarse en una nueva descompensación, según datos indirectos, comentarios del propio paciente o familiares).

Se realizaron otras 110 **terceras entrevistas** pasado el año de la primera. Todas ellas se llevaron a cabo de manera telefónica, a excepción de 6 de ellas que se llevaron a cabo durante un nuevo ingreso. Sólo en 5 casos fueron rechazadas y en 32 casos no se llegó a poder contactar. Tres de los pacientes fallecieron en el transcurso del presente estudio, dos de ellos por suicidio y el tercero en un accidente doméstico; todos ellos en el contexto de una descompensación psicótica. Dos de ellos durante los primeros 6 meses tras la entrevista inicial. (Tabla 9)

**Tabla 9**      **Realización de la entrevista**

<b>Realización de la Entrevista:</b>	<b>A los 6 meses</b>	<b>A los 12 meses</b>
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
<b>Sí</b>	110 (73.3)	110 (73.3)
<b>No</b>	40 (26.7)	40 (26.7)

Cuando se analizaron las diferencias entre los pacientes mantenidos en la segunda fase del estudio en relación a los perdidos, no fueron evidenciadas diferencias significativas respecto a las diferentes variables socio-demográficas o clínicas.

De manera similar respecto a lo analizado tras la segunda entrevista; no se observaron diferencias significativas entre la los pacientes que compusieron la muestra tras la tercera evaluación con respecto a los que se perdieron en esta fase, en cuanto a las principales variables sociodemográficas y clínicas. No obstante, entre los pacientes perdidos en la tercera entrevista, hubo un mayor porcentaje que viviera solo, menor porcentaje de AFP afectivos, una puntuación más elevada en la PANSS-n, mayor déficit de insight, así como mayor deterioro según la SCIP, o peor funcionamiento global en la entrevista basal según la EEAG. No resultaron significativas las diferencias en relación a la sintomatología afectiva.

## 7.2.2 Análisis descriptivo nuevas variables

### 7.2.2.1 Recaída psicótica

Fueron 110 casos de los 150 pacientes iniciales de los cuales se obtuvo información (alguno ellos a través de entrevistas familiares dado que los pacientes no quisieron/pudieron colaborar). En un 32.7% apareció una nueva recaída de tipo psicótica en los primeros 6 meses, incluyendo aquellos casos en que la sintomatología no remitió en este periodo.

Se obtuvieron datos de hasta 116 pacientes al año de la primera evaluación (6 de ellos a través de entrevistas familiares dado que los pacientes no quisieron/pudieron colaborar). Entre los 6 meses y el año tras la primera evaluación, un 64.7% de los casos no presentaron ningún tipo de recaída. Un 30.2% de los casos presentaron recaídas de tipo psicótico exclusivamente.

Teniendo en cuenta todo el periodo en conjunto, a lo largo de los 12 meses entre la primera evaluación y la tercera, un 47.9% de los pacientes entrevistados sufrieron una recaída psicótica. (Tabla 10)

**Tabla 10**      **Recaída psicótica**

<b>Nueva recaída psicótica</b>	<b>Antes de los 6 meses</b>	<b>Entre los 6 y 12 meses</b>	<b>A lo largo de los 12 meses</b>
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
<b>No</b>	74 (67.3)	78 (67.3)	62 (52.1)
<b>Sí</b>	36 (32.7)	38 (30.2)	57 (47.9)
<b>Total</b>	110 (100)	116 (100)	119 (100)
<b>Perdidos</b>	40	34	31

### 7.2.2.2 Nuevo ingreso

En un 23.6% (26 casos) fueron ingresados en el transcurso de los primeros 6 meses; en su mayoría por descompensaciones psicóticas (un 85%). Un 10% de los pacientes estaban ingresados en el momento de la entrevista. (Tabla 15)

Fueron un 22.1% los ingresados entre los 6 y 12 meses; ascendiendo a un 33.3% los que reingresaran a lo largo del año tras la primera entrevista (fueron incluidos ingresos en Unidad de Media Estancia y Unidad de Larga Estancia; no se tuvieron en cuenta los casos que, no habiendo ingresado en el primer periodo, no se hubiese podido obtener información al respecto sobre lo ocurrido hasta el año). (Tabla 11)

**Tabla 11** *Nuevos ingresos*

Nuevos ingresos	Antes de los 6 meses	Entre los 6 y 12 meses	A lo largo de los 12 meses
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
No	84 (76.4)	88 (77.9)	78 (66.7)
Sí	26 (23.6)	25 (22.1)	39 (33.3)
Total	110 (100)	113 (100)	117 (100)
<i>Perdidos</i>	42	37	33

### 7.2.2.3 Respuesta al tratamiento

Esta variable fue recogida sólo durante la segunda entrevista. De las 110 entrevistas realizadas (completas o parcialmente), en un 33.6% se dio una remisión precoz (menos de un mes) tras su alta; los pacientes no presentaron síntomas (psicóticos o afectivos), o estos fueron mínimos y recuperaron, aunque en menor medida, su nivel de funcionamiento previo (trabajo, estudios, relaciones).

En un 30.9% hubieron de pasar más de un mes para dicha desaparición sintomática/recuperación funcional. En un 32.7% mantenían síntomas de mayor intensidad en el momento de la entrevista. En 3 de los casos la sintomatología permanecía, en estos se

había mantenido el ingreso o bien habían tenido que reingresar poco tiempo después del alta. (Tabla 12)

**Tabla 12 Respuesta al tratamiento a los 6 meses tras el alta**

	Frecuencia (%)	
Remisión precoz	37	(33.6)
Remisión tardía	34	(30.9)
Remisión parcial	36	(32.7)
Sin remisión	3	(2.7)
Total	110	(100)
Valores perdidos	40	

#### 7.2.2.4 Cambios sociodemográficos a los 6 y 12 meses

**A los 6 meses de evolución:** en un 56.4% de los casos no se observaron modificaciones a nivel sociodemográfico relevantes en relación a cambios en su situación laboral/ocupacional, familiar/sentimental o en relación con al consumo o derivaciones a centros de mayor contención (Unidad de Media Estancia o mini-residencias por ejemplo).

Se consideraron como cambios positivos aquellos asociados a un funcionamiento más “normalizado” para la edad, mantenimiento de trabajo activo o acceso al mismo, continuación de los estudios en algunos casos, independización de la familia de origen, abstinencia/abandono de consumo; modificaciones dadas en un 20.9% de los entrevistados.

Por otra parte, se consideraron como cambios negativos (20.9%), los mantenimientos de baja, pérdida de trabajo, abandono de los estudios, vuelta al domicilio familiar o necesidad de derivación a recurso residencial. Fueron incluidos en este grupo los casos de éxitus.

**A los 12 meses de evolución** se volvieron a valorar las características socio-demográficas de los pacientes y en concreto, las posibles modificaciones. En un 68.1% de

los casos no se observaron modificaciones significativas a nivel sociodemográfico. Estas fueron de carácter positivo en un 13.3% y en un 18.6%, fueron negativas, se incluyeron en éstas los casos de éxitus (3 en total). (Tabla 13)

**Tabla 13 Cambios sociodemográficos a los 6 y 12 meses**

Cambios sociodemográficos	A los 6 meses	A los 12 meses
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
No significativos	62 (56.4)	77 (68.1)
Positivos	23 (20.9)	15 (13.3)
Negativos	25 (22.7)	21 (18.6)
Total	110 (100)	113 (100)
Perdidos	40	37

#### 7.2.2.5 Análisis descriptivo de los resultados según las escalas clínicas pasadas a los 6 meses

Hubo un descenso en la puntuación de la PANSS respecto a la fase de ingreso, especialmente en cuanto a la sintomatología positiva y general (4 puntos de media), no tan evidente en cuanto a la sintomatología negativa, predominando los valores negativos en la compuesta.

Los resultados de la SCIP fueron en general superiores en las segundas entrevistas por lo que la media del deterioro global también fue menor, 2.2 (DT: 1.9) frente a 3.3. Respecto a la Escala Pronóstico (SCS) fueron muy similares respecto a la entrevista basal, 39.7 puntos de media (DT: 7.7) en ésta segunda frente a 39.2 (DT: 7.8). Al ser repetida a los 12 meses, los resultados fueron igualmente similares.

En el caso de la EEAG, se observó una general mejoría, subiendo 12.3 puntos de media en las segundas entrevistas (pacientes fuera de la fase aguda en la mayoría de los casos). Tras 12 meses de evolución, de nuevo, fueron observadas mejorías en general, ascendiendo en 16.6 puntos de media. (Tabla 14)

**Tabla 14 Puntuación de las Escalas. Segunda evaluación y Tercera evaluación**

	N	Media (DT)	Mínimo	Máximo
<b>PANSS (2º Ent.)</b>				
PANSS-p	79	13.0 (3.9)	7	28
PANSS-n	79	18.6 (4.7)	7	33
PANSS-c	79	-5.7 (4.9)	-19	12
PANSS-pg	79	32.2 (7.0)	10	53
<b>Det. global (2ª Ent.)</b>				
SCIP	72	2.2 (1.9)	0	5
<b>SCS</b>				
2ª Entrevista	99	39.7 (7.7)	24	59
3ª Entrevista	110	39.6 (7.2)	24	62
<b>EEAG</b>				
2ª Entrevista	99	53.6 (11.5)	30	80
3ª Entrevista	110	57.9 (11.2)	30	85

### 7.2.3 Modificaciones respecto a las escalas clínicas observadas durante la segunda entrevista:

#### 7.2.3.1 Modificaciones en la PANSS a los 6 meses

Hubo una mejoría en la puntuación para la PANSS-p a los 6 meses tras el ingreso (teniendo en cuenta que la entrevista era realizada tras una estabilización inicial) en 3.1 puntos de media (DT: 3.6). Dichas diferencias tuvieron una correlación positiva y significativa a nivel estadístico. De manera similar se sucedieron los resultados para la PANSS-n aunque con una menor diferencia, 1.27 puntos de media más baja la puntuación a los 6 meses (DT: 3.1). En la PANSS-G, se obtuvo una puntuación significativamente más baja en 3.4 puntos de media (DT: 5.6). En todas ellas se dio una diferencia estadísticamente significativa con una  $p < 0.001$ .

### 7.2.3.2 Modificaciones respecto al deterioro cognitivo, según la SCIP, en la EEAG y la SCS, a los 6 meses.

Hubo una mejoría en cuanto a los resultados globales del SCIP, tras repetir la prueba 6 meses después de la primera entrevista; ésta fue de 0.78 puntos de media (DT: 1.7;  $p=0.000$ ). Se dieron también diferencias significativas en la puntuación de la EEAG de 11.6 puntos de media (DT: 11.4;  $p=0.000$ ). A los 12 meses, estas diferencias se repitieron, con 15.5 puntos de media (DT: 10.8;  $p=0.000$ )

No se observaron diferencias significativas para la SCS. (Tabla 15).

**Tabla 15** Comparación de medias de escalas 1ª y 2ª-3ª entrevista

	Dif. Medias (Dif DT)	P
PANSS-p 1ª-2ª	3.1 (3.6)	0.000
PANSS-n 1ª-2ª	1.3 (3.1)	0.000
PANSS-c 1ª-2ª	2.4 (4.8)	0.000
PANSS-pg 1ª-2ª	3.4 (5.6)	0.000
Deterioro global (SCIP) 1ª-2ª	0.78 (1.7)	0.000
EEAG 1ª-2ª	-11.6 (11.4)	0.000
EEAF 1ª-3ª	-15.5 (10.8)	0.000
SCS 1ª-2ª	0.4 (0.3)	0.890
SCS 1ª-3ª	0.4 (0.3)	0.219

T Student para muestras relacionadas ( $p < 0.001$ )

Estos resultados nos hablan de una mejoría tras la fase aguda que no necesariamente estaría correlacionada con un mejor pronóstico a largo plazo.

### 7.3 Resultados según objetivo principal de estudio:

#### 7.3.1 Asociación entre la aparición de sintomatología afectiva en pacientes del espectro (SCH+) y la existencia de nueva recaída psicótica a los 6 y 12 meses.

Se estudió la asociación entre la existencia de síntomas afectivos (SCH+) y la aparición de recaídas a los 6 y 12 meses. Dicha valoración se llevó a cabo a través de una regresión logística, en la cual se tuvieron en cuenta las variables sociodemográficas, clínicas y escalas (edad, sexo, nacionalidad, estado civil, convivencia, desarrollo académico, ocupación laboral actual o previa, años trabajados, edad de inicio, ingresos previos, tipo de primer episodio, modificación diagnóstica, adaptación premórbida, antecedentes familiares psiquiátricos, enfermedades somáticas concomitantes, consumo de tóxicos actual y pasado, así como los resultados de las 3 subescalas de la PANSS y el general de la SCIP).

Se excluyeron las escalas afectivas al estar directamente relacionadas con la variable objeto de estudio “SCH+/SCH-“ (la puntuación de las mismas conllevaría una u otra codificación en esta variable).

No se observó asociación con respecto a las recaídas a los 6 meses, no hubo por tanto evidencias de que los pacientes con sintomatología afectiva al ingreso, tuvieran mayor probabilidad de recaer en este tiempo; estos resultados se mantenían teniendo en cuenta las variables sociodemográficas y clínicas referidas. (Tabla 16)

**Tabla 16** *Riesgo de recaída a los 6 meses en función de la aparición de sintomatología afectiva*

	OR	Intervalo de confianza	p
SCH+	1.245	0.561/2.765	0.5898

Regresión logística

Sin embargo, sí se observó asociación significativa entre la existencia o no de síntomas afectivos (actuales y previos, según MINI y escalas pasadas al ingreso) y la aparición de recaída psicótica durante el seguimiento al año de estos pacientes. En el grupo, SCH+, presentaría una recaída psicótica en el 59.6% de los casos, frente al 37% de las observadas en el grupo SCH-. (Figura 6)

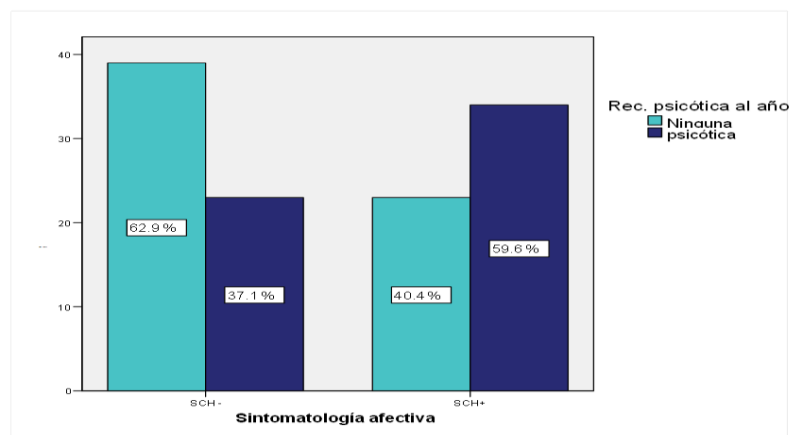


Figura 6 Recaída psicótica al año

En el caso de los pacientes con síntomas afectivos se daría un riesgo 2.5 veces superior de tener una recaída psicótica a los 12 meses con una  $p < 0.05$ , con un intervalo de confianza entre el 1.2 y el 5.9. (Tabla 17)

Esta asociación se observó independientemente de variables sociodemográficas y clínicas que pudieran estar asociadas a la aparición de recaídas, manteniendo una OR de 2.5; apareciendo una  $p$  no significativa en el caso de aquellas variables directamente relacionadas con la codificación de los SCH afectivos (escalas afectivas o diagnóstico):

**Tabla 17 Riesgo de recaída a los 12 meses en función de la aparición de sintomatología afectiva**

	OR	Intervalo de confianza	p
SCH+	2.507	1.198/ 5.9462	0.0147

Regresión logística

## **7.4 Resultados según objetivos específicos de estudio**

### **7.4.1 Asociación entre la aparición de sintomatología afectiva (SCH+) y otras variables relacionadas con el pronóstico.**

Se estudió la asociación entre la existencia o no de sintomatología afectiva al ingreso (SCH+) en comparación con aquellos que no la presentarán (SCH-), en variables pronóstico, diferentes a la de recaída.

Dichas variables serían: la necesidad de nuevos ingresos (durante los primeros 6 meses y el año tras la primera entrevista); la respuesta al tratamiento (a los 6 meses); la existencia de cambios a nivel sociodemográfico más negativos (a los 6 meses y al año); así como las modificaciones en la EEAG (a los 6 y 12 meses), o los cambios respecto a la patología general y posibles mejoras en la puntuación de escalas cognitivas, a través de la PANSS y el SCIP (a los 6 meses).

#### **7.4.1.1 Asociación entre la aparición de sintomatología afectiva (SCH+) y nuevos ingresos**

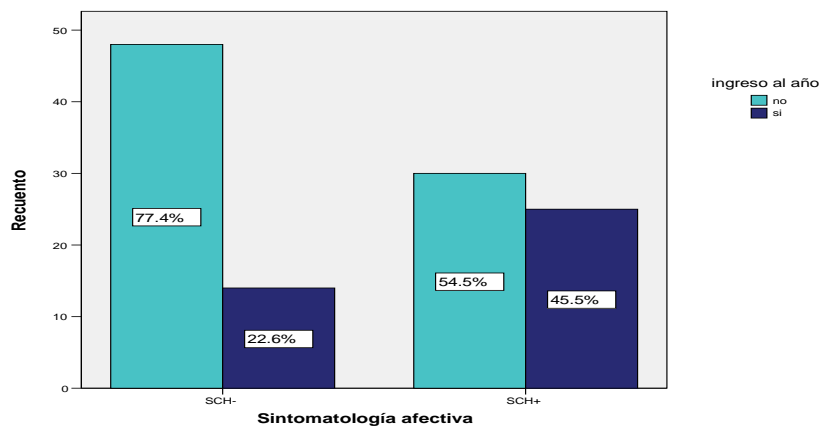
Aunque no se observó asociación entre la existencia de sintomatología afectiva y aparición de nuevos ingresos a lo largo de los 6 primeros meses tras la primera evaluación, ésta sí apareció al valorar la existencia de nuevos ingresos al completar el año de estudio.

Habría un mayor porcentaje de pacientes dentro del grupo SCH+ (con sintomatología afectiva previa y durante su ingreso) que requiriesen de nuevo ingreso a lo largo de los 12 meses posteriores. El 45.5% de los pacientes del grupo SCH+ requirieron un ingreso a lo largo del año posterior a la primera entrevista; en el caso del grupo SCH-, este porcentaje se redujo a un 22.6% ( $p = 0.008$ ). (Tabla 18) (Figura 7)

**Tabla 18 Asociación entre nuevos ingresos a los 6 y 12 meses y sintomatología afectiva**

	N	No nuevos ingresos (%)	Reingresos (%)	p
<b>A los 6 meses</b>	110			0.218
SCH-		45 (80.4)	11 (19.6)	
SCH+		39 (72.2)	15 (27.8)	
<b>A los 12 meses</b>	117	No nuevos ingresos (%)	Reingresos (%)	0.008*
SCH-		48 (77.4)	14 (22.6)	
SCH+		30 (54.5)	25 (45.5)	

Chi cuadrado (p significativo <0.05)\*



*Figura 7 Respuesta al tratamiento tras el alta*

#### 7.4.1.2 Asociación entre la aparición de sintomatología afectiva (SCH+) y respuesta al tratamiento a los 6 meses.

La respuesta al tratamiento valorada a los 6 meses de la primera evaluación sería menos favorable en los casos de pacientes del espectro con sintomatología afectiva; un 48.1% de estos, presentarían tan solo una remisión parcial de la sintomatología o bien no obtendría remisión frente a un 23.2% para los pacientes que no la presentaran (p=0.018) (Tabla 19)

**Tabla 19 Asociación entre respuesta al tratamiento y sintomatología afectiva**

N:110	Remisión precoz (%)	Remisión tardía (%)	Remisión parcial/ sin remisión (%)
SCH-	24 (42.9)	19 (33.9)	13 (23.2)
SCH+	13 (24.1)	15 (27.8)	26 (48.1%)

Chi cuadrado ( $p = 0.018$  significativo  $< 0.05$ )

#### 7.4.1.3 Asociación entre la aparición de sintomatología afectiva (SCH+) y modificaciones socio-demográficas

Con respecto a los cambios socio-demográficos observados (abandono o recuperación de trabajo, independización o vuelta a casa de los padres, etc.), registrados hasta 110 casos a los 6 meses de la primera entrevista. No se observaron diferencias significativas ( $p = 0.128$ ) entre ambos grupos, SCH+ y SCH-, siendo similares los porcentajes de modificaciones negativas en ambos grupos, en un 21.4% para SCH- y un 24% de los SCH+. Estos datos fueron similares a los 12 meses de evolución. (Tabla 20)

**Tabla 20 Asociación entre modificaciones socio-demográficas a los 6 y 12 meses y sintomatología afectiva**

Modif. S-d	N	No signif (%)	Positivas (%)	Negativas (%)	p
<b>A los 6 meses</b>					0.128
SCH-	56	28 (50.0)	16 (28.6)	12 (21.4)	
SCH+	54	34 (63.0)	7 (13.0)	13 (24.0)	
<b>A los 12 meses</b>					0.234
SCH-	60	38 (63.3)	11 (18.3)	10 (18.9)	
SCH+	53	39 (73.6)	4 (7.5)	21 (18.6)	

Chi cuadrado/P. Fisher ( $p$  no significativo  $> 0.05$ )

#### 7.4.1.4 Asociación entre la aparición de sintomatología afectiva (SCH+) y modificación de las escalas a los 12 meses

Modificaciones en la PANSS: Si bien fue observada en general una mejoría psicopatológica respecto a la sintomatología inicial al ingreso valorada a través de la

PANSS, positiva, negativa o general, no se dieron diferencias significativas entre los diferentes grupos, SCH- y SCH+.

Por tanto, no se evidenció que el hecho de presentar sintomatología afectiva se asociara a una mayor/menor mejoría en la PANSS a los 6 meses tras la primera entrevista.

Modificaciones en la SCIP: No se observaron diferencias significativas respecto a la modificación en la puntuación global de la SCIP en cuanto al deterioro cognitivo.

Modificaciones en la EEAG: Al estudiar la asociación entre la modificación de la EEAG basal frente a las segunda y tercera entrevista, con respecto a la existencia de sintomatología afectiva en los pacientes de nuestra muestra, no se evidenció diferencias significativas. En todos ellos se dieron mejorías en la puntuación de esta escala, en el grupo SCH-, de 10.8 puntos de media (DT: 13.2) a los 6 meses y 15.4 (DT: 11) a los 12. En el grupo SCH+, la mejoría a los 6 meses fue de 12.4 puntos de media (DT: 9.5) y de 15.7 (DT: 10.7) al año. (Tabla 21)

**Tabla 21 Asociación entre modificación de las Escalas clínicas y sintomatología afectiva**

N: 79	N	Media (DT)	p
<b>PANSS-P 1<sup>a</sup>-2<sup>a</sup></b>			0.135
SCH-	43	2.5 (3.0)	
SCH+	36	3.7 (4.1)	
<b>PANSS-n 1<sup>a</sup>-2<sup>a</sup></b>			0.664
SCH-	43	1.4 (2.8)	
SCH+	36	1.1 (3.4)	
<b>PANSS-pg 1<sup>a</sup>-2<sup>a</sup></b>			0.864
SCH-	43	3.3 (5.5)	
SCH+	36	3.5 (35.8)	
<b>SCIP det.gl 1<sup>a</sup>-2<sup>a</sup></b>			
SCH-	41	0.3 (1.4)	0.164
SCH+	31	0.1 (1.4)	
<b>EEAG 1<sup>a</sup>-2<sup>a</sup></b>			0.494
SCH-	49	-10.8 (13.2)	
SCH+	50	-12.4 (9.5)	
<b>EEAG 1<sup>a</sup>-3<sup>a</sup></b>			0.918
SCH-	56	-12.4 (9.5)	
SCH+	53	-15.7 (10.7)	

T student (p > 0.05)

#### **7.4.2 Diferencias en cuanto al pronóstico, asociadas a la existencia de sintomatología afectiva, según ésta sea de predominio depresivo o maniforme.**

Como objetivo de nuestro estudio, buscábamos posibles diferencias en el comportamiento/evolución/pronóstico de los pacientes, en función de que hubiesen presentado o no sintomatología principalmente depresiva o maniforme.

En esta línea fue subdividido el grupo de SCH+ en depresivos (SCHd) o maniformes (SCHm) según los resultados de las escalas de afectividad pasadas al inicio del estudio, así como los antecedentes de cuadros depresivos o maniformes.

En aquellos casos donde tanto por las escalas pasadas como por los antecedentes, los pacientes presentaran ambos tipos de sintomatología, se incluyeron en el grupo de SCHm considerando este grupo más próximo a un espectro/comportamiento bipolar.

Respecto a la variable “recaída al año”, se tuvieron en cuenta tanto la información obtenida durante la 3ª entrevista, de forma directa como indirecta (6 ocasiones, a través de familiares o psiquiatras de referencia), añadiendo la información de recaídas a los 6 meses en casos que posteriormente no pudieron reevaluarse al año (3 ocasiones). En el grupo SCH- se pudieron recuperar 6 casos en la tercera entrevista, en el SCH+, se añadieron 3 casos más. (Figurara 8)

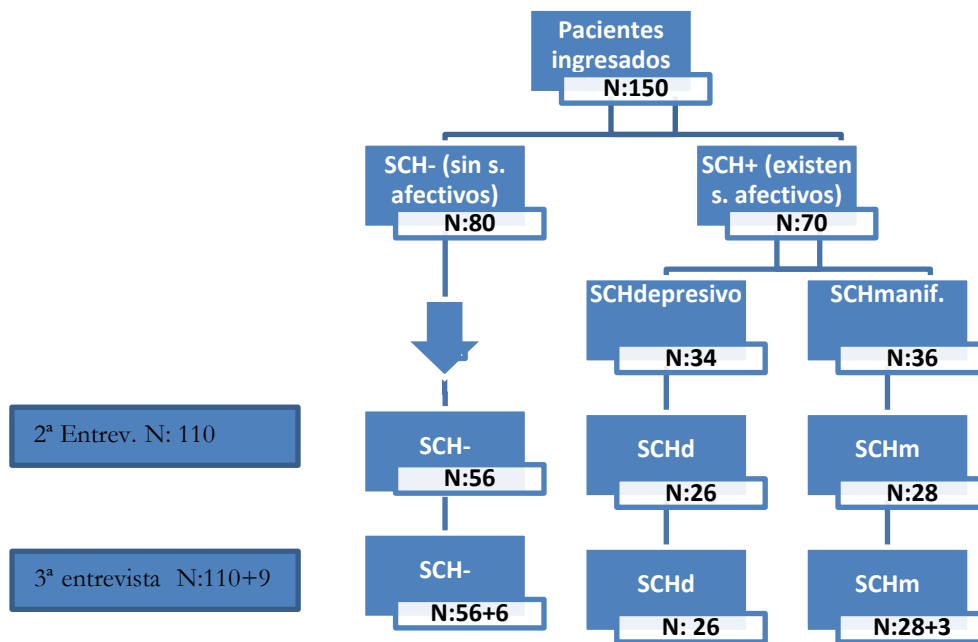


Figura 8 Diagrama de las fases del estudio que incluyen la subcategorías afectivas (en la tercera fase se pudieron añadir la información de algún caso con el que no se logró contactar en la anterior fase)

#### 7.4.2.1 Asociación entre existencia de sintomatología depresiva/hipomaniaca al ingreso y aparición de recaídas a los 6 y 12 meses

Aunque se observó una asociación significativa y clínicamente relevante entre la existencia de sintomatología afectiva y aparición de nuevas recaídas psicóticas al año, al especificar el tipo de sintomatología, depresiva o hipomaniaca/maniaca, no se observaron diferencias (tanto a los 6 meses como al año), apareciendo en ambos grupos en torno al 35% de recaídas a los 6 meses, elevándose hasta el 60% al año. (Tabla 22)

Tabla 22 Asociación entre aparición de recaídas y tipo de sintomatología afectiva en SCH.

N:54/57	Rec. Psicótica a los 6 meses			Rec. Psicótica al a los 12 meses		
	NO	SÍ	p	NO	SÍ	p
			0.58			0.50
SCHd	17 (64%)	9 (34%)		10 (38,5%)	16 (61.5%)	
SCHm	18 (64%)	10 (35%)		13 (41.9%)	18 (58,1%)	

Chi cuadrado (significativo <0.05)

#### 7.4.2.2 Asociación entre existencia de sintomatología depresiva/hipomaniaca al ingreso y aparición de nuevos ingresos a los 6 y 12 meses.

De nuevo, no se hallaron diferencias significativas entre los dos subgrupos de SCH+ (SCHd y SCHm) en cuanto al porcentaje de reingresos, a los 6 meses (si bien habría un mayor porcentaje de reingresos en el grupo de SCHm, un 36% frente a sólo el 19%). Las diferencias fueron menores aún al año, equiparándose ambos porcentajes en torno al 45% para ambos. (Tabla 23)

**Tabla 23** Asociación entre nuevos ingresos y tipo de SCH+

N:54/53	Reingreso a los 6 meses			Reingreso al año		
	NO	SÍ	P	NO	SÍ	p
			0,148			0,53
<b>SCHd</b>	21 (80%)	5 (19%)		14 (56%)	11 (44%)	
<b>SCHm</b>	18 (64%)	10 (36%)		16 (53%)	14 (47%)	

Chi cuadrado (significativo <0.05)

#### 7.4.2.3 Asociación entre existencia de sintomatología depresiva/hipomaniaca al ingreso y respuesta al tratamiento.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la respuesta al tratamiento. No obstante, en el caso del subgrupo depresivo fue mayor el porcentaje de casos sin remisión o sólo parcial, un 57.7% frente al 39.3% del grupo SCHm. (Tabla 24)

**Tabla 24** Asociación entre respuesta al tratamiento a los 6 meses y tipo de sintomatología afectiva en SCH.

N:54	Remisión precoz (%)	Remisión tardía (%)	Remisión parcial/ no remisión
SCHd	7 (26.9)	4 (15.4)	15 (57.7)
SCHm	6 (21.4)	11 (39.3)	11 (39.3)

Chi cuadrado (p =0.143 significativo <0.05)

#### **7.4.2.4 Asociación frente a otras dimensiones pronósticas (mejoría en la PANSS-p; PANSS-n, PANSS- g, deterioro cognitivo y EEAG).**

No fueron evidenciadas diferencias significativas entre ambos grupo en cuanto a la modificación en la puntuación de la PANSS, la de la SCIP o la EEAG. En ambos subgrupos, las puntuaciones de estas escalas mejoraron en una proporción similar.

### 7.4.3 Asociación entre los resultados de la SCS y variables asociadas al pronóstico.

Se estudió la asociación entre las variables relacionadas con el pronóstico (nuevos ingresos, recaídas, respuesta al tratamiento y modificaciones sociodemográficas) y la puntuación de la SCS, escala que valora el pronóstico de los pacientes del espectro.

#### 7.4.3.1 Asociación entre resultados en la SCS y aparición de recaídas.

Se observó una asociación entre una peor puntuación en la SCS basal y la aparición de una nueva recaída psicótica (puntuación media de 36; DT: 7.4;  $p < 0.006$ ), respecto a los pacientes que no recayeron (40.5 puntos de media; DT: 7.4) o que, de hacerlo, fue con un cuadro de predominio afectivo, especialmente de tipo depresivo (con 42.7 puntos de media y DT: 8.7). Se repetía esta asociación con los datos obtenidos al año, una media de 37.4 (DT: 7.2) en la SCS para los que recayeran, frente a un 41.4 (DT: 7.9) para los que no; ( $p = 0.005$ ). (Tabla 25)

**Tabla 25 Asociación entre puntuación de la SCS (1ªentrev.) y aparición de recaídas a los 6 meses**

Nueva Recaída	N	Media (DT)	P
A los 6 meses			0.002
<b>Sin recaída</b>	74	40.9 (7.7)	
<b>Recaída PNA</b>	36	36 (7.4)	
A los 12 meses			0.005
<b>Sin recaída</b>	62	41.4 (7.9)	
<b>Recaída PNA</b>	57	<b>37.4 (7.2)</b>	

DT: desviación típica. T student p signif. < 0.05

#### 7.4.3.2 Asociación entre resultados en la SCS y aparición de nuevos ingresos.

Se evidenció una asociación entre una peor puntuación en el SCS y la aparición de reingresos, tanto a los 6 como a los 12 meses. El grupo de pacientes que requirió de nuevo

ingreso a los 6 meses, presentó una puntuación media de 36.0 (DT: 6.4) frente a los 40.4 (DT: 8.1) de aquellos que no lo necesitaron, diferencias significativas con una  $p=0.014$ .

Resultados similares se repitieron a los 12 meses, el grupo de pacientes que hubiera ingresado presentaba una puntuación en la SCS de 37.0 de media (7.0), frente a los 40.8 (DT: 7.9) de los que no ( $p=0.012$ ). (Tabla 26)

**Tabla 26** *Asociación entre puntuación de la SCS (1ªentrev.) y aparición de nuevos ingresos a los 6 y 12 meses.*

Reingresos	N	Media (DT)	P
A los 6 meses			0.014
<b>Sí</b>	26	36.0 (6.4)	
<b>No</b>	84	40.4 (8.1)	
A los 12 meses			0.012
<b>Sí</b>	39	37.0 (7.0)	
<b>No</b>	78	40.8 (7.9)	

DT: desviación típica. Significativo T de student  $p < 0.05$

#### **7.4.3.3 Asociación entre resultados en la SCS y respuesta al tratamiento a los 6 meses.**

Se observó una asociación significativa ( $p=0.000$ ) entre aquellos pacientes que no presentaran remisión o sólo parcial, y una puntuación más baja en la SCS. Este grupo presentaría una puntuación media de 35.3 (DT: 6.5) frente a los 41.5 (DT: 7.0) o los 41.9 (DT: 8.9) puntos de media de aquellos que respondería de forma precoz o tardía, respectivamente. (Tabla 27)

**Tabla 27 Asociación entre puntuación de la SCS (1ªentrev.) y Respuesta al tratamiento**

	N	Media (DT)	p	Remisión precoz	Remisión tardía	Remisión parcial/Sin remisión
Remisión precoz	37	41.5 (7.0)		-	0.832	0.000
Remisión tardía	34	41.9 (8.5)		-	-	0.000
Sin remisión o sólo parcial	39	35.3 (6.5)	P<0.001	-	-	-

DT: desviación típica. Significativo Anova  $p < 0.001$

#### 7.4.3.4 Asociación entre resultados en la SCS y cambios a nivel sociodemográfico a los 6 y 12 meses.

No se observaron diferencias significativas en la puntuación del SCS1 y los cambios evidenciados a nivel sociodemográfico a los 6 meses.

Sin embargo, al llevar a cabo dicha comparación, con los datos obtenidos a los 12 meses de la primera entrevista, sí se pudieron observar diferencias significativas ( $p=0.002$ ), entre la puntuación media de la SCS, 46.0 (DT: 7.7) entre aquellos que presentaron modificaciones socio-demográficas de carácter positivo, frente al resto, los que no las presentaron de manera significativa o que, de serlo, tendrían un carácter negativo. (Tabla 28)

**Tabla 28 Asociación entre puntuación de la SCS (1ªentrev.) y modificaciones a nivel sociodemográfico**

Modif. S-D	N	Media (DT)	P	No significativos	Positivos	Negativos
<b>A los 6 meses</b>						
No significativos	62	38.9 (7.9)		-	0.670	0.457
Positivos	23	39.7 (6.6)	0.738	-	-	0.803
Negativos	25	40.3 (7.9)		-	-	-
<b>A los 12 meses</b>						
No significativos	77	38.6 (6.6)		-	0.001*	0.722
Positivos	15	46.0 (7.7)	0.002*	-	-	0.008*
Negativos	21	39.7 (9.2)		-	-	-

DT: desviación típica. Significativo Anova  $p < 0.05$

#### 7.4.3.5 Asociación entre resultados en la SCS y modificaciones en la puntuación de las escalas clínicas.

Se valoró igualmente la asociación entre la puntuación de la SCS al ingreso, durante la primera entrevista y las modificaciones encontradas en las escalas clínicas pasadas a los 6 meses, con respecto a las subescalas de la PANSS y la SCIP, y también a los 12 meses, en el caso de la EEAG. No se observó asociación entre la puntuación de las escalas referidas, salvo el caso de la PANSS-g. La mejora en la puntuación de esta escala, al repetirla 6 meses tras el ingreso, se asociaría directamente a una mejor puntuación en la SCS ( $p=0.027$ ;  $R=0.249$ ). (Tabla 29)

**Tabla 29** Asociación entre puntuación de la SCS (1ªentrev.) y modificación en las escalas clínicas.

ESCALAS	N	Media (DT)	P	R
PANSS-P 1-2	79	3.1 (3.6)	0.167	0.157
PANSS-N 1-2	79	1.3 (3.1)	0.138	0.169
PANSS-G 1-2	79	3.4 (5.6)	0.027*	0.249
Det. Cognitivo global según SCIP 1-2	72	0.22 (1.4)	0.306	-0.122
EAAG 1-2	99	-11.6 (11.4)	0.941	-0.007
EEAG 1-3	109	-15.5 (10.8)	0.250	-0.111

Regresión línea. \* $p<0.05$

## 7.5 Modelo explicativo

En relación al objetivo propuesto, valorar la capacidad predictiva de los cuadros afectivos, añadidos a pacientes del espectro esquizofrénico, en la aparición de nuevas recaídas psicóticas al año, se observó la asociación de estos de forma significativa.

Se decidió entonces profundizar en el estudio predictivo de dichas recaídas, de cara a elaborar un modelo, considerando distintas variables, conforme a las referencias de la bibliografía revisada y disponibles en este trabajo.

Se tuvieron en cuenta por tanto, además de la existencia o no de sintomatología afectiva (SCH+, SCH-); la edad, el sexo, la convivencia, la adaptación premórbida, la presencia de TUS en la actualidad, la edad de inicio del PEP; los antecedentes psiquiátricos a nivel familiar o el nivel de insight; así como los datos evaluados a través de escalas clínicas, la PANSS, positiva, negativa, y general, el SCIP, codificado según la presencia de deterioro cognitivo, así como el SCS, que nos serviría de referencia.

Se llevó a cabo una regresión logística multivariante a través de la cual se fue descartando por pasos aquellas variables no significativas, resultando finalmente que tan solo la existencia de cuadros afectivos (depresivos o maniformes) añadidos al espectro SCH, junto con la peor adaptación premórbida, podrían explicar de forma significativa la existencia de una nueva recaída al año.

El riesgo de recaída psicótica asociado sería de 2.2 de OR para la existencia de cuadros afectivos dentro del espectro, y de 2.9 para aquellos pacientes con antecedentes de varias dificultades de adaptación (laboral, académico o social) previa al PEP. (Tabla 30)

**Tabla 30** *Riesgo de recaída psicótica al año según variables estudiadas.*

	<b>OR</b>	<b>Intervalo de confianza</b>	<b>P</b>
<b>SCH+</b>	2.214	1.025/4.782	0.0430*
<b>Varias dificultades en la adapt. premórbida</b>	2.930	1.271/6.755	0.0116*
<b>Sexo</b>	0.886	0.396/1.982	0.7681
<b>Edad</b>	1.002	0.973/1.033	0.8803

Regresión múltiple. \*p sig. <0.05

## **8. DISCUSION DE HIPÓTESIS Y CONCLUSIONES**



## 8.1 Hipótesis principal

**“Aquellos pacientes del espectro esquizofrénico en los que se ve añadida sintomatología afectiva (SCH+), presentarán un peor pronóstico, en cuanto a una mayor frecuencia de recaídas psicóticas, respecto a aquellos que no la presentaran (SCH-).”**

Con relación a la hipótesis planteada nuestros resultados confirmarían que los pacientes del espectro, en los que se hubiera añadido sintomatología afectiva en su evolución, tendrían un peor pronóstico en cuanto a una mayor probabilidad de recaída psicótica a los 12 meses.

De los 150 pacientes de la muestra inicial del estudio, se pudo obtener información acerca de una nueva recaída psicótica en 119 casos; de éstos, un 48% sufrieron una recaída psicótica a lo largo del año posterior a su ingreso, un 32 % durante los primeros 6 meses

Según nuestros datos, el grupo clasificado como SCH+ presentó un riesgo 2.5 veces superior de recaída al año, frente al grupo SCH-; de forma independiente a otras variables clínicas y sociodemográficas que tradicionalmente fueran consideradas asociadas a un pronóstico distinto.

Apenas se encontraron estudios similares sobre la asociación de la sintomatología afectiva, tanto depresiva como maníforme, añadida al espectro esquizofrénico y el pronóstico de estos pacientes. Menos aún, estudios donde se identificase de forma específica la existencia de sintomatología afectiva depresiva o maníforme acompañante. Esto podría ser debido a la dificultad en relación al diagnóstico diferencial de los cuadros afectivos en el espectro (Escamilla, 2001). Por otra parte, con frecuencia, cuando dichos síntomas se tuvieron en cuenta, en relación al espectro, se llevó a cabo su clasificación dentro de categorías diagnósticas diferentes, Psicosis Afectivas o bien, Trastorno Esquizoafectivo.

La gran mayoría se centraron en el estudio de la depresión en particular, como es el caso de Mandel y cols. (1982), los cuales estudiaron a 124 pacientes ingresados, con diagnóstico de SCH, sobre los que diferenciaron dos grupos, los que presentaron sintomatología depresiva (25%) y los que no; en un seguimiento al año, este último grupo presentó mayores tasas de recaídas. Un estudio similar fue llevado a cabo por Johnson y cols. (1988) sobre pacientes crónicos, con conclusiones similares. Revisiones y estudios posteriores (Fresan y cols., 2005; Resnick y cols., 2004) afirmarían esta asociación igualmente. Centrados otros en pacientes de mayor edad (Zisook, y cols., 2007; Felmet y cols., 2011), encontraron igualmente que, hasta los síndromes depresivos subsindrómicos se asociarían a un peor pronósticos, más frecuencia de recaídas, pero sobre todo un mayor deterioro funcional.

Más recientemente, aunque centrado en los efectos de las cogniciones negativas asociadas a la depresión, Upthegrove y cols. (2014) encontraron también asociación con un mayor número de recaídas y más riesgo de suicidio al año de seguimiento, en un grupo de 92 pacientes que ingresaran con un PEP.

No obstante, otros autores como Petkari y cols. (2011) defenderían la asociación entre la sintomatología afectiva (manía o depresión) en el espectro y un mejor pronóstico al identificarse con variables relacionadas con el mismo (el diagnóstico de TEA, una mayor adherencia al tratamiento, un mejor funcionamiento previo al debut de la enfermedad, ser mujer, casado, etc.). En esta línea Möler y cols. (2010) igualmente concluyeron que tanto los diagnósticos de Trastorno afectivo o TEA frente al de SCH; así como la existencia de sintomatología depresiva observada durante un episodio de descompensación en SCH, se asociarían a un mejor pronóstico a largo plazo. Por otra parte, Álvarez-Jiménez y cols. (2012) en su meta-análisis, sobre los factores pronóstico en Esquizofrenia, no evidenciarían asociación entre la sintomatología afectiva y un peor pronóstico en cuanto a

recaídas o reingresos; no obstante sólo hallaron 4 artículos donde la mitad hablaron de diferencias entre psicosis afectivas y no afectivas , otro sólo de depresión y en cualquier caso, el análisis de las implicaciones en el pronóstico de la sintomatología afectiva no formó parte del objetivo principal de éstos.

Las discrepancias observadas pueden relacionarse con el diferente perfil de pacientes, primeros episodios psicóticos (PEP) en la mayoría de los últimos estudios. Muy a tener en cuenta además, la heterogeneidad de los estudios en cuanto a los criterios de sintomatología depresiva así como de recaída. En este sentido, en nuestro estudio, los criterios de recaída resultarían también más laxos.

## **8.2 Hipótesis secundarias**

### **8.2.1 Asociación con otras variables pronóstico**

**“La presencia de un peor pronóstico/evolución en los pacientes del espectro con sintomatología afectiva añadida, se evidenciará a través de otras variables de información pronóstica, más allá de la aparición de nuevas recaídas psicóticas. Variables como la necesidad de reingreso, respuesta al tratamiento así como la existencia de mayor/menor mejoría en la PANSS-p; PANSS-n, PANSS- g, el SCIP o la EEAG).”**

Se estudió por tanto la asociación entre la existencia o no de sintomatología afectiva al ingreso (SCH+) en comparación con aquellos que no la presentaran (SCH-), en relación a variables pronóstico, diferentes a la de “recaída psicótica”.

#### **8.2.1.1 Reingreso**

En cuanto a la aparición de nuevos ingresos, se observó un mayor porcentaje de pacientes dentro del grupo SCH+ (con sintomatología afectiva previa y durante su ingreso) que requiriesen de nuevo ingreso a lo largo de los 12 meses posteriores. Estos resultados, por tanto, confirmarían la hipótesis planteada.

La variable “reingreso” estaría muy asociada a la de recaída psicótica, habiendo sido incluida además dentro de los criterios de recaída (Caseiro y cols., 2012; Gleeson y cols, 2010) aportando mayor peso en cuanto a la información sobre el pronóstico de estos pacientes.

En la línea de nuestros resultados, los estudios previamente comentados en relación a las recaídas, encontraron igualmente asociación de la sintomatología depresiva en

el espectro y una mayor tasa de re-hospitalización. (Mandel y cols., 1982; Johnson y cols., 1988; Fresan y cols., 2005; Resnick y cols., 2004; Upthegrove y cols., 2014)

En aquellos sin embargo, donde se valorase la sintomatología afectiva añadida, como sintomatología diferencial de un diagnóstico distinto a la SCH, como es el TEA, llegaron a conclusiones opuestas. (Coryell y cols., 1987; Harrow y cols., 2000; Marneros y cols., 2006)

Estas discrepancias nos llevan a plantear que, el diagnóstico de TEA, pese al cuestionamiento frente a él planteado (Maj y cols., 2000; Maier y cols., 2006; Dutta y cols., 2007), mantiene ciertas diferencias, más allá de la inclusión de sintomatología afectiva al espectro, las cuales expliquen un posible pronóstico más favorable. Quizás estas diferencias también se relacionen con otras de las dimensiones del espectro planteadas.

#### **8.2.1.2 Respuesta al tratamiento**

Los resultados del estudio apoyaron nuestra hipótesis acerca de la asociación de la sintomatología afectiva añadida al espectro y un peor pronóstico en relación a variables diferentes a la de recaída, como la respuesta al tratamiento (variable previamente definida en nuestro estudio).

De las 110 entrevistas realizadas, en un 33.6% de los casos se dio una remisión precoz tras su alta (menos de un mes); estos pacientes no presentaron síntomas (psicóticos o afectivos), o estos fueron mínimos y recuperaron, aunque no siempre en igual medida, su nivel de funcionamiento previo (trabajo, estudios, relaciones).

Según el resto de resultados, en un 30.9% hubo de esperar más de un mes para obtener dicha desaparición sintomática/recuperación funcional. En un 35.4% mantenían síntomas de mayor intensidad en el momento de la entrevista o bien no habían remitido los iniciales.

La respuesta al tratamiento sería menos favorable en los casos de pacientes del espectro con sintomatología afectiva; un 48.1% de estos, presentarían tan solo una remisión parcial de la sintomatología o bien no obtendría remisión frente a un 23.2% para los pacientes que no la presentaran ( $p=0.018$ ).

Estos datos se corresponderían con los mostrados en estudios revisados y no sólo en torno a nuevas recaídas o ingresos, asociados a los pacientes del espectro con sintomatología afectiva o depresiva (Mandel y cols., 1982; Johnson y cols., 1988; Fresan y cols., 2005; Upthegrove y cols., 2014). Respecto a los aspectos funcionales que esta variable pueda tener, se hallaron igualmente varios estudios centrados en ellos, concluyendo que, en los pacientes con esquizofrenia, el presentar un cuadro de depresión podía afectar notablemente a su funcionamiento cotidiano (Bowie y cols., 2010; Jin y cols., 2011; Iosefescu, 2012). Dicha sintomatología se vería además asociada a un deterioro a lo largo de la vida, en distintas áreas del funcionamiento incluido la capacidad de independencia, el empleo y las habilidades interpersonales. (Fett y cols., 2011); presentando en general una peor calidad de vida y un mayor uso de los servicios de salud mental. (Conley y cols., 2006).

De nuevo, no se hallaron estudios que específicamente tuvieran en cuenta ambas sintomatologías (depresiva y maniforme) en su relación con el pronóstico en el espectro y específicamente con la respuesta al tratamiento, salvo atendiendo a diferentes diagnósticos o exclusivamente centradas en la depresión.

No obstante, en el caso del estudio de la depresión añadida, como hemos visto, los estudios revisados llegarían a similares conclusiones.

### 8.2.1.3 Cambios a nivel socio-demográficos

En relación a la evolución/pronóstico de los pacientes del espectro, ha ido cobrando mayor importancia, como decíamos, la remisión no sólo sintomática sino también a nivel funcional; la cual implicaría la presencia de un adecuado funcionamiento social en las principales áreas de la vida cotidiana (auto-cuidado, limpieza, relaciones familiares, relaciones de pareja, buena integración con los compañeros, la comunidad o el funcionamiento profesional). (Wunderink y cols., 2013)

En nuestro estudio se revisaron, en este sentido, los cambios que a nivel socio-demográficos se pudieran asociar a dichas funciones, explorando los posibles cambios acaecidos tras el episodio agudo durante el que se llevara a cabo la primera entrevista. Se tuvieron en cuenta los cambios/recuperación de su situación laboral/ocupacional, familiar/sentimental o en relación con al consumo o derivaciones a centros de mayor contención (Unidades de media y larga estancia o residencias por ejemplo).

Esta variable, no se asoció de manera significativa a la existencia o no de sintomatología afectiva. Resultando similares la proporción de modificaciones negativas o positivas en ambos grupos de pacientes.

Estos datos no apoyarían lo defendido en estudios centrados en aspectos funcionales asociados a la sintomatología depresiva en el espectro, donde en general hallaron una asociación negativa. (Bowie y cols, 2006; Conley y cols., 2006; Fett y cols., 2011).

Las discrepancias halladas podrían asociarse, en nuestra opinión, a la mayor sistematicidad en la recogida de dichos aspectos, mostrada en los estudios referidos (en general añadiendo escalas clínicas, como la Specific Levels of Functioning “SLOF” scale o la de Impresión Clínica Global-Esquizofrenia, CGI-SCH). Por otra parte, se tratarían de

estudios donde se incluyera un seguimiento más a largo plazo; de hecho habría referencias específicas a la necesidad de ello para estudiar dichos aspectos (Ventura y cols., 2011; Wunderink y cols., 2009), pudiendo quizá, un seguimiento más allá de los 12 meses de este estudio, detectar dichas diferencias. No obstante no fue observada una tendencia en ese sentido.

No obstante, a nivel basal, fueron recogidos ciertos aspectos a nivel socio-demográfico que aportarían información sobre el nivel de funcionamiento y específicamente laboral de estos pacientes. En esta línea, se hallaron estudios donde se evidenciara un peor rendimiento a este nivel en los pacientes del espectro con sintomatología depresiva (Bowie y cols., 2006; Fresán, 2005). De acuerdo con estos, nuestros datos hablarían de una mayor proporción de pacientes del subgrupo depresivo, SCHd, que no habrían llegado a desarrollar una actividad laboral o bien lo hicieran durante menos de un año.

#### **8.2.1.4 Modificación en las Escalas**

Respecto a esta variable, las modificaciones en escalas clínicas asociadas al pronóstico, no pudieron nuestros datos apoyar la hipótesis acerca de las diferencias entre ambos grupos, SCH+ y SCH- y las modificaciones de las mismas.

Si bien se encontró una mejoría en general de todas ellas; tanto la PANSS (en sus 3 subescalas), como la SCIP o la EEAG a los 6 y 12 meses, en relación a la basal, dicha mejoría no resultó significativamente diferente entre ambos grupos.

No se encontraron estudios específicos en relación a esta variable, más allá de la desprendida de aquellos que valorasen remisión y respuesta, como hayamos descritos (en estos se incluiría la mejoría de la PANSS en caso de seguir los criterios de Andreasen y cols., 2005).

Sí se encontraron estudios acerca de la asociación específica entre las puntuaciones de las distintas escalas, sobre todo, una mayor puntuación en la PANSS positiva y general y la existencia de sintomatología depresiva añadida al espectro (Fresán y cols., 2005), también en el caso de pacientes mayores (Zisook y cols., 2007; Maggini y cols., 2005). Nuestros datos, recogidos a nivel basal, confirmarían lo descrito por estos autores.

En cualquier caso, las limitaciones de este estudio, en cuanto al seguimiento más espaciado, así como la imposibilidad de llevar a cabo todas las segundas de forma presencial, limitando con ello la N para esta variable, podrían explicar las discrepancias en relación a una mejoría diferencialmente mayor para pacientes del espectro sin sintomatología depresiva añadida. Por otra parte, la necesidad de una mayor estabilización basal de cara a llevar a cabo la entrevista completa, habría reducido la puntuación de la PANSS (en torno a los 17 puntos frente a los 20 que en otros estudios, como el de Caseiro y cols., 2012 o la revisión de Gleeson, 2010, mostrarán); y con ello también disminuido las diferencias entre esta entrevista y una segunda, 6 meses después.

No se observaron diferencias significativas para la SCS al ser repetida en las entrevistas de reevaluación, pero sí en la EEAG, de 11.6 puntos de media (DT: 11.4;  $p=0.000$ ) a los 6 meses y de 15.5 puntos de media (DT: 10.8;  $p=0.000$ ) al año. Las puntuaciones en esta escala, así como las mejorías encontradas resultarían similares a las halladas en otros estudios sobre recuperación/remisión funcional en esquizofrenia (Verma y cols., 2012). La EEAG no sólo aportaría información sobre la situación clínica sino también funcional del paciente. En esta línea, serían varios los estudios revisados (Bowie y cols., 2006; Conley y cols., 2006; Fett y cols., 2011) que hablaran sobre la existencia de mayor deterioro funcional y por tanto menor mejoría en su actividad general en aquellos casos donde se añadiera sintomatología depresiva al espectro. Sin embargo esto no se pudo evidenciar con los datos de nuestro estudio.

No obstante, sí se dieron diferencias significativas entre ambos grupos, en cuanto a la puntuación de la EEAG al ingreso, siendo significativamente más bajas para el grupo SCH+ (38.0, DT:8.4; frente a los 44.2 puntos de media; DT:9.6 en el grupo SCH-); pudiendo estos datos hablarnos de una tendencia en relación al pronóstico funcional. Estas diferencias se mantuvieron también tanto para el subgrupo SCHm como el SCHd.

De nuevo, el tiempo de seguimiento podría influir en la capacidad del estudio a la hora de detectar un mayor deterioro, respecto al basal, en nuestros diferentes grupos (Ventura y cols., 2011; Wunderink y cols., 2009).

### 8.2.2 Diferencias dentro del subgrupo SCH+

**“Dentro del grupo de pacientes con presencia de sintomatología afectiva, el comportamiento, en cuanto a la evolución y pronóstico de los pacientes, será distinto si los cuadros afectivos acompañantes fueran de predominio depresivo o bien maniacos.”**

En esta línea fue subdividido el grupo de SCH+ en depresivos (SCHd) o maniformes (SCHm) según los resultados de las escalas de afectividad pasadas al inicio del estudio, así como los antecedentes de cuadros depresivos o maniformes.

De los 150 pacientes entrevistados inicialmente, el 46.7% (70) presentarían sintomatología afectiva al ingreso y antecedentes previos de la misma, siendo clasificados como SCH+. En este grupo, 36 de ellos (un 24% del total) presentarían sintomatología de predominio maniforme, mientras que 34 (el 22.7%) sólo presentarían sintomatología depresiva.

En relación con nuestra hipótesis, sobre la existencia de diferencias en cuanto al pronóstico entre ambos subgrupos, considerando la existencia de un peor pronóstico para el SCHd, no pudo ser confirmada por los datos obtenidos en nuestro estudio.

No fueron halladas diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la probabilidad de presentar una nueva recaída psicótica o nuevo ingreso, tanto a los 6 meses como al año. Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la respuesta al tratamiento, aunque en el caso del subgrupo depresivo fuese mayor el porcentaje de casos sin remisión o sólo parcial. Finalmente, no fueron detectadas diferencias entre ambos subgrupos y la existencia de distintas modificaciones socio-demográficas o en las escalas clínicas (PANSS, SCIP o EEAG).

Como hemos referido previamente, no se hallaron estudios que específicamente se centraran en las implicaciones de la sintomatología afectiva añadida al espectro, incluyendo tanto cuadros de manía como depresivos. Igualmente, no se encontraron estudios que diferenciaron este tipo de sintomatología.

Las literatura acerca de un peor pronóstico asociado a depresión, nos podría hacer pensar que el subgrupo SCHd presentaría un peor pronóstico tanto a nivel clínico (Mandel y cols., 1982; Johnson y cols., 1988; Fresan y cols., 2005; Resnick y cols., 2004; Upthegrove y cols., 2014) como funcional (Bowie y cols., 2006; Conley y cols., 2006; Fett y cols., 2011; Sabbag y cols., 2012)

Por otra parte, otros estudios donde se valorase la sintomatología afectiva, tanto depresiva como maníforme, lo harían diferenciando a su vez entre distintos diagnósticos, SCH, TEA y TB (Maier y cols., 2006; Malhi y cols., 2008; Morris y cols., 2013, Lin y cols., 2013; Braff y cols., 2008). Estos estudios defenderían las diferencias entre los distintos diagnósticos, considerando que el TEA presentará un mejor pronóstico en general, sobre la SCH. Contando además con que, las subdivisiones realizadas en los casos de TEA, en depresivo o bipolar (Coryell y cols., 1987), consideraron este último de mejor pronóstico, de nuevo podríamos deducir que nuestro subgrupo SCHd, pudiera presentar una peor evolución.

Según los datos obtenidos en nuestro estudio, sin embargo, ambos subgrupos, SCHd y SCHm, presentarían un peor pronóstico en cuanto a la aparición de recaídas, re-ingresos y peor respuesta al tratamiento frente a aquellos pacientes en los que no se diera sintomatología afectiva, no habiendo diferencias entre ambos. Estos resultados discreparían por tanto con lo anteriormente planteado en torno a otros estudios. Estas discrepancias podrían asociarse, como expusieramos a las diferencias metodológicas y del planteamiento de estos, en cuanto a la atención de un tipo exclusivo de sintomatología afectiva o bien a diferencias diagnósticas.

En cualquier caso, la asociación de esta sintomatología (indistintamente de que fuera depresiva o maniforme) a un peor pronóstico, podría hacernos replantear que ésta no sería suficiente para justificar (sino más bien al contrario), la asociación del TEA a un supuesto mejor pronóstico.

En otro orden, si bien no se detectaran diferencias entre ambos subgrupos en relación a las variables de información pronóstica, sí se vieron diferencias entre ambos en relación a variables clínicas recogidas a nivel basal.

De esta forma el grupo SCHm presentaría un mayor número de ingresos previos (8, DT: 8.9;  $p=0.003$ ); puntuaría significativamente más alto para la PANSS positiva (19.6 de media y 4,1 de DT; con una  $p=0.000$ ) y respecto al déficit de insight (4.2 de media, DT: 1.1,  $p=0.050$ ); pero más bajo para la PANSS negativa (17.9 de media, DT: 4.5;  $p=0.003$ ), podría asociarse a las características de este grupo de pacientes, con un nivel de insight más pobre, junto con un estado anímico más exaltado.

El grupo SCHd presentaría peor rendimiento a nivel laboral a nivel basal de nuestro estudio, un mayor porcentaje de intentos autolíticos (52.9%,  $p=0.000$ ); estos resultados se corresponderían con los estudios revisados en los que se asociaría la sintomatología

depresiva con un mayor riesgo de suicidio en pacientes del espectro (Zisook y cols., 2007; Iosefescu, 2012; Upthegrove y cols., 2014). Además, puntuarían significativamente más alto respecto a la PANSS-g; un 40.4 de media (DT: 5.9;  $p=0.000$ ). Las características de este grupo de pacientes harían previsible la mayor puntuación de esta escala donde se añaden datos sobre posibles síntomas de ansiedad y depresión.

Podrían estos resultados hablarnos de un comportamiento diferencial de ambos grupos, donde predominaran distintas dimensiones del espectro, la depresiva o bien la de manía)

### 8.2.3 Relevancia de la escala Strauss Carpenter Scale

**“La escala para la valoración del pronóstico en SCH, Strauss Carpenter Scale, será de utilidad como herramienta predictiva de un mejor o peor pronóstico de los pacientes del espectro. La puntuación basal de ésta, por tanto, será menor, en el grupo de pacientes del espectro donde se añade sintomatología afectiva (SCH+)”.**

Según los datos de este estudio, aquellos pacientes con puntuaciones más bajas en la SCS durante el ingreso (primera fase de estudio) presentaron un peor pronóstico. Tuvieron mayor porcentaje de recaídas y nuevos ingresos, tanto a los 6 como a los 12 meses de evolución y una peor respuesta al tratamiento.

Estos resultados confirmarían nuestra hipótesis en cuanto a la utilidad de esta escala en la predicción de un peor pronóstico en los pacientes del espectro esquizofrénico, a los 6 y 12 meses.

En esta línea, el estudio de Schennach-Wolff y colaboradores (2011); habría mostrado igualmente la utilidad de la SCS. Llevaron a cabo un estudio multicéntrico con 370 pacientes del espectro que ingresaran por descompensación psicótica, donde se valoró los factores asociados a la remisión precoz (considerada a las 2 semanas del alta, según la

PANSS), incluyendo la escala SCS en la evaluación inicial y valorando su capacidad predictiva. Defenderían que esta escala sería una herramienta útil para la detección de posibles mejorías tempranas, al inicio del tratamiento antipsicótico. Aquellos pacientes que experimentasen una rápida mejoría obtuvieron una puntuación significativamente más elevada en esta escala. Otros autores como Möller y cols., (2010), atenderían sin embargo a la capacidad predictiva de esta escala a largo plazo. En una muestra de 370 pacientes del espectro ingresados, estudiados a lo largo de 15 años, hallaron un alto poder predictivo entre los valores de la SCS y la existencia de un curso crónico en los pacientes.

Según nuestros resultados, habría una asociación entre una peor puntuación en la SCS y la aparición de recaídas de predominio psicótico a los 6 meses (puntuación media de 36; DT: 7.4;  $p=0.006$ ). Esta asociación se repitió con los datos obtenidos al año, una media de 37.4 (DT: 7.2;  $p=0.005$ ) frente a un 41.4 de media (DT: 7.9;  $p=0.005$ ) para aquellos que no sufrieran recaída a lo largo del año.

Igualmente se encontró una asociación entre una peor puntuación en la SCS y la aparición de reingresos, tanto a los 6 como a los 12 meses. El grupo de pacientes que requirió de nuevo ingreso a los 6 meses, presentó una puntuación media de 36.0 (DT: 6.4) frente a los 40.4 (DT: 8.1) de aquellos que no lo necesitaron, diferencias significativas con una  $p=0.014$ . Resultados similares se repitieron a los 12 meses, el grupo de pacientes que hubiera ingresado presentaba una puntuación en la SCS de 37.0 de media (7.0), frente a los 40.8 (DT: 7.9) de los que no ( $p=0.012$ ).

Además, al estudiar la respuesta al tratamiento, se observó también una asociación significativa ( $p=0.000$ ) entre aquellos pacientes que no presentaran remisión o sólo parcial, y una puntuación más baja en la SCS. Este grupo presentaría una puntuación media de 35.3 (DT: 6.5) frente a los 41.5 (DT: 7.0) o los 41.9 (DT: 8.9) puntos de media de aquellos que respondieran de forma precoz o tardía, respectivamente. Finalmente, se

estudió la asociación con los cambios sociodemográficos; si bien no se hallaron diferencias significativas en la puntuación de la SCS y los cambios a nivel sociodemográfico a los 6 meses. Sí se pudieron observar diferencias significativas a los 12 meses ( $p=0.002$ ), con una puntuación media en la SCS, de 46.0 (DT: 7.7) entre aquellos que presentaron modificaciones de carácter positivo.

En resumen; según los datos de este estudio, aquellos pacientes con puntuaciones más bajas en la SCS durante el ingreso (primera fase de estudio) presentaron un peor pronóstico. Tuvieron un mayor porcentaje de recaídas y nuevos ingresos, tanto a los 6 como a los 12 meses de evolución y una peor respuesta al tratamiento.

En este caso, como el equipo de Schennach-Wolff y cols. (2011) defendieran, esta escala pronóstico podría aportar información sobre la evolución de los pacientes del espectro, no sólo a largo plazo sino también a medio-corto plazo, durante los primeros 6 meses. Información que resultaría igualmente de utilidad al transcurrir un año de seguimiento.

Respecto a los cambios sociodemográficos, si bien la SCS se asoció de forma directa con la presencia “modificaciones positivas”, sólo lo hizo de forma significativa al transcurrir los 12 meses de seguimiento. Este hecho, de nuevo nos vendría a confirmar la necesidad de un mayor tiempo de evolución de cara a la valoración de recuperación/deterioro a nivel funcional. (Ventura y cols., 2011; Wunderink y cols., 2009)

### **8.3 Implicaciones pronósticas de la sintomatología afectiva en pacientes del Espectro.**

A lo largo de nuestro estudio hemos defendido la relevancia de la aparición de sintomatología afectiva en pacientes incluidos dentro del espectro esquizofrénico. Empezando por su alta prevalencia, en torno al 30-40% (Standards y cols., 1999; Conley y cols., 2007; An der Heiden y cols., 2005) e incluso más del 50% a lo largo de la historia de los pacientes (Fresán y cols., 2005; Buckley y cols., 2009) y continuando con su asociación, especialmente en el caso de los cuadros depresivos, con un peor pronóstico en estos pacientes. Este peor pronóstico se traduciría en: mayor frecuencia de recaídas, rehospitalizaciones, intentos de suicidio, pero también un mayor deterioro funcional, relacional y laboral (An der Heiden y cols., 2005; Bowie y cols., 2006; Conley y cols., 2007; Zisook y cols., 2007; Buckley y cols., 2009; Bowie y cols., 2010; Felmet y cols., 2011). Asociación que pudo también ser defendida según los resultados de este estudio, al menos, al año de seguimiento de estos pacientes.

Consideramos que la alta prevalencia e implicación en la evolución de esta sintomatología en los pacientes del espectro, apoyaría la adjudicación de la misma, a una dimensión más de la psicosis dentro de un modelo dimensional de los trastornos psiquiátricos, donde los diagnósticos categoriales quedarían cuestionados (Van Os, Kapur, 2009; Wollwork y cols., 2012). En esta línea, se agruparon los distintos diagnósticos, Esquizofrenia, Trastorno esquizofreniforme o Trastorno esquizoafectivo dentro de un “Espectro esquizofrénico” (Guimón, 2005), sobre los cuales estudiar las implicaciones de esa sintomatología afectiva.

Respecto a la prevalencia, en nuestra muestra se halló un 46 % de casos en los que se añadiera sintomatología afectiva (teniendo en cuenta la sintomatología afectiva previa y

actual según entrevista y escalas); un 22.7% del total presentarían síntomas afectivos exclusivamente depresivos; situándose por tanto en cifras similares a estudios previos (Standis y cols., 1999; Conley y cols., 2007; An der Heiden y cols., 2005). Este porcentaje ascendería en su cómputo total ante la suma de aquellos casos en los que se vieran sumados además sintomatología mixta o maniforme.

En cuanto a la asociación pronóstica, a lo largo del estudio, se pudieron confirmar varias de nuestras hipótesis en cuanto a la asociación de la sintomatología afectiva añadida a los cuadros del espectro y un peor pronóstico, no sólo de cara a un mayor riesgo de recaídas psicóticas sino respecto a otras variables como la necesidad de nuevos ingresos y peor respuesta al tratamiento. Las asociaciones evidenciadas en cuanto a las nuevas recaídas y reingresos, fueron observadas a los 12 meses y no a los 6, habiéndose evidenciado un comportamiento similar entre ambos grupos durante el primer periodo de seguimiento; siendo detectada sin embargo una peor respuesta al tratamiento en el grupo SCH+ ya entonces. Estos datos nos hacen plantear que la sintomatología afectiva podría afectar a la evolución de los pacientes a medio plazo, en relación a una disminución de la tasa de recuperación de estos pacientes. (Resnick y cols, 2004).

Teniendo en cuenta la entrevista basal, el grupo SCH+, además, presentó una peor puntuación en la PANSS, la EEAG y la SCS de forma significativa, asociadas a su vez a una peor evolución. (Milev y cols., 2005; Sánchez y cols., 2009; Wunderink y cols., 2013)

No pudo ser demostrada la existencia de una asociación específica entre la sintomatología afectiva, bien depresiva o maniforme, con un pronóstico significativamente diferenciado al año. Habiéndose planteado como hipótesis, que el subtipo depresivo, SCHd, pudiera presentar un peor pronóstico, no se pudo confirmar la misma, tras encontrar unos resultados no significativamente distintos entre ambos grupos, SCHd y SCHm.

Sin embargo, según aportan nuestros datos a nivel basal, pudiera existir un comportamiento distinto entre los pacientes donde predominaran los cuadros depresivos o bien maniformes. En el caso de los SCHd, se verían asociados a un mejor nivel de insight y una peor puntuación en la escala general de PANSS y en cambio, en aquellos donde se combinaran síntomas de manía y depresión, obtendrían al contrario una peor puntuación en la escala positiva de la PANSS, mayor déficit de insight y además, un mayor número de ingresos previos, respecto al resto de grupos.

Pudiera la sintomatología depresiva afectar de forma diferencial a los pacientes del espectro, una mayor conciencia de enfermedad, asociada a mayor psicopatología general, influiría en la percepción de la respuesta al tratamiento, con una mayor dificultad en la recuperación de su nivel funcional y con ello, una mayor vulnerabilidad a la aparición de nuevas recaídas e ingresos en una fase posterior del seguimiento (a los 12 meses).

Por su parte, la sintomatología mixta o maniforme, asociada a un peor nivel de insight y mayor sintomatología positiva, igualmente limitaría la recuperación funcional, pudiendo además promover con mayor frecuencia el abandono del tratamiento y precipitar así nuevas recaídas e ingresos, siendo éstos ya más frecuentes en este grupo, en la entrevista basal. Si bien hay que tener en cuenta que, en nuestra muestra, el grupo SCHm tenía una edad más avanzada de manera significativa frente al resto, la edad no se evidenció como una variable asociada a un peor pronóstico en nuestro estudio, tampoco en estudios previos (Huber 1980).

Según el modelo dimensional, este subgrupo, SCHm, podría reflejar la repercusión, igualmente negativa en el pronóstico a medio plazo al menos, de la dimensión de manía, sin embargo no son muchas las referencias al respecto, debiendo ser estudiadas en un futuro.

## **9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**



## LIMITACIONES

Una de las principales limitaciones de este estudio fue la falta de homogeneidad de la muestra en cuanto al diagnóstico; edad así como la fase de enfermedad (incluyendo pacientes de reciente diagnóstico con otros de más de 10 años de evolución); todo ello influiría en la posibilidad de una mayor extrapolación de los resultados obtenidos. Dichas características sin embargo acercarían nuestra muestra a la práctica clínica diaria.

El diseño multicéntrico de nuestro estudio (desde los SSM del HU 12 de Octubre, SSM de la CNSP y los SSM de Torrejón), si bien incrementarían la heterogeneidad de nuestra muestra podría favorecer por su parte la extrapolación de los resultados obtenidos.

Otra característica de esta muestra que a la vez supondría una nueva limitación, sería la de su reclutamiento en un momento de ingreso/descompensación, si bien se esperó a una suficiente mejoría para llevar a cabo la entrevista, la psicopatología y tratamiento de estos pacientes pudo influir en la recogida de algunas de las variables. A esto se añade la dificultad en la obtención de datos retrospectivos, ya no sólo a través de los pacientes entrevistados, sino por la falta de disponibilidad de informadores externos o una completa historia clínica previa, si bien se tuvo en general acceso a la misma. Igualmente, la imposibilidad de llevar a cabo todas las entrevistas de seguimiento de manera presencial (por falta de colaboración de los pacientes, así como limitaciones de la doctoranda), perdería de nuevo objetividad e imposibilitaría la aplicación de algunas de las escalas, como la PANSS o la SCIP, incrementando así el número de pérdidas para estos datos.

La recogida de los datos a nivel prospectivo no obstante se llevó a cabo por una misma persona lo cual aportaría una mayor uniformidad a nuestros datos.

Por otra parte, a la hora de estimar el tamaño muestral del estudio se presentó el problema de no existir estudios exactamente iguales en el ámbito de investigación, aunque

sí con cierta similitud. Se llevó a cabo un cálculo de la prevalencia de los cuadros afectivos en el espectro esquizofrénico en torno al 30% con una precisión del 7% y se estimó el tamaño muestral en torno a los 140 pacientes.

No se calculó a priori sin embargo el tamaño muestral requerido en cuanto a la estimación del evento estudiado (recaída psicótica), habiéndose planteado el reclutamiento consecutivo de los pacientes que cumplieran las características propuestas en las UHB referidas y a lo largo de un año (entre Febrero de 2013 a Marzo 2014).

Con todo ello y a pesar de las pérdidas presentadas en este estudio se consideró que el tamaño muestral fue suficiente para realizar los contrastes de hipótesis sobre las variables del estudio. Sin embargo, para estudiar en profundidad las variables del estudio que estaban compuestas por diferentes categorías, la presencia de un mayor tamaño muestral hubiera sido deseable para una mejor contrastación de algunas nuestras hipótesis.

En cuanto al número de pérdidas y las características de las mismas, éstas se encontraron en torno a un 25% en la segunda y tercera entrevista y en general estuvieron asociadas a la imposibilidad de nuevo contacto; este porcentaje sería ligeramente superior a los hallados en otros estudios, entre el 20 y 23% (Harrow y cols., 1995; Tsuang y cols., 1993) o hasta el 40% (Jäger y cols; 2009). No obstante, no se dieron en ellas diferencias significativas en cuanto a la concomitancia de sintomatología afectiva al ingreso.

Por otro lado, la elección de variables como la de recaída psicótica, así como la respuesta al tratamiento no se ajustarían a criterios más estrictos propuestos en otros estudios; si bien en estos mismos se reconocería la falta de los mismos en la mayoría de los estudios revisados.

Más controvertida sería la propuesta de una clasificación SCH-/SCH+ según la existencia de clínica afectiva previa sumada a la encontrada durante la primera entrevista,

según la exploración y escalas pasadas. Dicha clasificación se llevó a cabo con el fin de incrementar la especificidad de estos grupos y disminuir una excesiva sensibilidad que pudiera conllevar mayores sesgos, teniendo en cuenta los objetivos propuestos. Sin embargo dicha clasificación no fue sustentada en aportaciones de estudios previos.



## **10. PROPUESTAS PARA PRÓXIMAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**



## PROPUESTAS PARA PRÓXIMAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

De cara a nuevas líneas de investigación, la prolongación del seguimiento; como se viera en otros estudios revisados, podría aportar más datos sobre el funcionamiento y pronóstico de estos pacientes, permitiendo generar modelos explicativos más robustos.

En este seguimiento, un incremento en el número de revisiones y uso de escalas con las cuales poder objetivar la existencia de remisiones o bien de nuevas recaídas aportaría mayor objetividad al estudio, aproximándose a los criterios propuestos en la bibliografía.

Igualmente, poder añadir información sistemática sobre los tratamientos llevados a cabo, el inicio o la adherencia al mismo, aportaría información relevante acerca del pronóstico. En esta línea sería interesante además valorar el tratamiento de los cuadros afectivos en relación a la posible mejora en el pronóstico de estos pacientes.

Aún queda por disponer además de más datos acerca de la dimensión manía-desorganización-excitación de la esquizofrenia, más información sobre la concomitancia de cuadros de manía en los pacientes del espectro pues, si bien parece tener, al igual que la sintomatología depresiva, unos efectos negativos en cuanto al pronóstico psicopatológico, éste podría deberse a causas diferenciadas, mostrando un comportamiento distinto.

Por último, parece imprescindible de cara a valorar nuevos factores pronósticos e implicaciones de la sintomatología afectiva en concreto, explorar no sólo el efecto respecto a dimensiones clínicas sino también psico-sociales que aporten una información más completa y cercana a la realidad de nuestros pacientes.



## **11. CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

Según los resultados de este estudio se llegaría a las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes del espectro esquizofrénico donde se añadió sintomatología afectiva (SCH+), presentaron un peor pronóstico en cuanto a su asociación con un mayor porcentaje de recaídas psicóticas, al año de seguimiento.
2. Las diferencias a nivel pronóstico, fueron igualmente observadas en este grupo, en relación a otras variables: una mayor frecuencia de reingreso al año y una peor respuesta al tratamiento tras el alta.

Este estudio no pudo sin embargo detectar diferencias entre ambos grupos respecto a otras variables asociadas al pronóstico. Variables como las modificaciones socio-demográficas (criterio funcional) o mejorías en escalas clínicas en relación a características psicopatológicas (PANSS), cognitivas (SCIP) o de la actividad global (EEAG).

3. La mayor frecuencia de recaídas y reingreso en el grupo con sintomatología afectiva añadida, fue detectada a partir de los 6 meses de seguimiento. Previamente, ambos grupos se comportaron de forma similar, consiguiendo posteriormente una mayor estabilización en las tasas de recaída e ingreso, en el grupo donde no se añadía sintomatología afectiva (SCH-).
4. Al especificar el tipo de sintomatología afectiva añadida, depresiva (SCHd) o maniforme (SCHm), no se pudieron evidenciar diferencias significativas entre ambas, en relación a las variables pronóstico señaladas. No sólo la sintomatología depresiva, también los episodios de hipomanía y manía, se asociaron a un peor pronóstico al añadirse a los pacientes del espectro.
5. A nivel basal, se evidenciarían diferencias entre los subgrupos propuestos, SCHm y SCHd. Aquellos pacientes donde se vieran añadidos exclusivamente sintomatología

depresiva presentarían mayor porcentaje de intentos autolíticos, mayor puntuación en la PANSS-g y un mejor nivel de insight. Cuando además se añadían episodios de manía, se evidenciaba un mayor número de ingresos, peor puntuación en la PANSS-p y, al contrario, un mayor déficit de insight.

6. La escala pronóstico Strauss-Carpenter, demostró ser útil en la predicción de las variables pronóstico propuestas (recaídas, reingresos, respuesta al tratamiento y modificaciones socio-demográficas al año), incluso de una forma precoz, a los 6 meses de seguimiento.

## **12. BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFÍA:

- Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):417-28.
- Albus M. Clinical courses of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45 Suppl 1:S31-5.
- Álvarez-Jiménez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, McGorry PD, Gleeson JF. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res*. 2012;139(1-3):116-28.
- Álvarez-Jiménez M, Gleeson JF, Henry LP, Harrigan SM, Harris MG, Killackey E, Bendall S, Amminger GP, Yung AR, Herrman H, Jackson HJ, McGorry PD. Road to full recovery: longitudinal relationship between symptomatic remission and psychosocial recovery in first-episode psychosis over 7.5 years. *Psychol Med*. 2012;42(3):595-606.
- An der Heiden W, Könnecke R, Maurer K, Ropeter D, Häfner H. Depression in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(3):174-84.
- Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D. DSM-IV-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Concordance and causes for discordance with the CIDI. *Eur Psychiatry*. 1998;13(1):26-34.
- Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):441-9.
- Andreou C, Bozikas VP. The predictive significance of neurocognitive factors for functional outcome in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(1):54-9.
- Angst J, Gamma A. Diagnosis and course of affective psychoses: was Kraepelin right? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258(2):107–110.

- Apiquian R, Fresán A, Ulloa RE, García M, Lóyzaga C, Nicolini H, Ortega H. Estudio comparativo de pacientes esquizofrénicos con y sin depresión. *Salud Mental*. 2001; 24:25-29.
- Arndt S, Alliger RJ, Andreasen NC. The distinction of positive and negative symptoms. The failure of a two-dimensional model. *Br J Psychiatry*. 1991; 158:317-22.
- Averill PM, Reas DL, Shack A, et al. Is schizoaffective disorder a stable diagnostic category: a retrospective examination. *Psychiatr Q* 2004; 75:215–227.
- Avgustin B. Depression in schizophrenia - literature overview. *Psychiatr Danub*. 2009 Sep;21 Suppl 1:93-7.
- Ballesteros J, Bobes J, Bulbena A, Luque A, Dal-Ré R, Ibarra N, Güemes I. Sensitivity to change, discriminative performance, and cutoff criteria to define remission for embedded short scales of the Hamilton depression rating scale (HAMD). *J Affect Disord*. 2007;102(1-3):93-9.
- Barch D. Neuropsychological Abnormalities in Schizophrenia and Major Mood Disorders: Similarities and Differences. *Current Psychiatry Reports* 2009, 11:313–319
- Barch DM, Dowd EC. Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal-striatal interactions. *Schizophr Bull*. 2010;36(5):919-34.
- Bellack AS, Green MF, Cook JA, Fenton W, Harvey PD, Heaton RK, Laughren T, Leon AC, Mayo DJ, Patrick DL, Patterson TL, Rose A, Stover E, Wykes T. Assessment of community functioning in people with schizophrenia and other severe mental illnesses: a white paper based on an NIMH-sponsored workshop. *Schizophr Bull*. 2007;33(3):805-22.
- Benabarre A, Vieta E, Colom F, et al. Bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia: epidemiologic, clinical and prognostic differences. *Eur Psychiatry* 2001; 16:167–172.

- Benedetti A, Pini S, DE Girolamo G, et al. The psychotic spectrum: a community-based study. *World Psychiatry*. 2009;8(2):110-114
- Benes FM. Searching for unique endophenotypes for schizophrenia and bipolar disorder within neural circuits and their molecular regulatory mechanisms. *Schizophr Bull*. 2007;33(4):932-6.
- Bentall RP, Fernyhough C. Social predictors of psychotic experiences: specificity and psychological mechanisms. *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1012-20.
- Bernard A Fischer, MD; Robert W Buchanan, MD. Schizophrenia: Epidemiology and pathogenesis. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511:421.
- Birchwood M. The critical period for early intervention. En: Birchwood M, Fowler D, Jackson C (eds). *Early intervention in psychosis. A guide to concepts, evidence and interventions*. Nueva York: John Wiley and Sons, 2002;28-63.
- Bora E, Yucel M, Fornito A, Berk M, Pantelis C. Major psychoses with mixed psychotic and mood symptoms: are mixed psychoses associated with different neurobiological markers? *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118(3):172-87.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*. 2009;113(1-2):1-20.
- Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: a meta-analytical study. *Br J Psychiatry*. 2009;195:475-482
- Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive Impairment in Affective Psychoses: A Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2010;36(1): 112–125.

- Bowie CR, Depp C, McGrath JA, Wolyniec P, Mausbach BT, Thornquist MH, Luke J, Patterson TL, Harvey PD, Pulver AE. Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: a comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167(9):1116-21.
- Braff DL, Greenwood TA, Swerdlow NR, Light GA, Schork NJ; Investigators of the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. Advances in endophenotyping schizophrenia. *World Psychiatry*. 2008;7(1):11-8.
- Buckley P, Miller B, Lehrer D, Castle D. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2009; 35(2): 383–402.
- Cano JF, Fierro-Urresta M, Vanegas CR, Alzate M, Olarte A, Cendales R, Córdoba RN. [Prognostic factors for schizophrenia during first psychotic episode]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2007;9(3):455-64.
- Canuso CM, Bossie CA, Zhu Y, Youssef E, Dunner DL. Psychotic symptoms in patients with bipolar mania. *J Affect Disord*. 2008 Dec;111(2-3):164-9.
- Carpenter Jr WT, Kirkpatrick B. The heterogeneity of the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1988;14(4):645–52.
- Carpenter Jr WT, Strauss JS. The prediction of outcome in schizophrenia. IV. Eleven-year follow-up of the Washington IPSS cohort. *J Nerv Ment Dis*. 1991;179(9):517–25.
- Carpenter JR, William T. Schizophrenia: Disease, syndrome, or dimensions?. *Family Process*. 2007;46(2):199-206
- Carpenter W T, Bustillo JR, Thaker GK, Van Os J, Krueger RF, Green MJ. The psychoses: cluster 3 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11. *Psychological Medicine*. 2009; 39:2025-2042.
- Caseiro O, Pérez-Iglesias R, Mata I, Martínez-García O, Pelayo-Terán JM, Tabares-Seisdedos R, Ortiz-García de la Foz V, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B.

- Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: a three-year follow-up study. *J Psychiatr Res.* 2012;46(8):1099-105.
- Cella M, Cooper A, Dymond SO, Reed P. The relationship between dysphoria and proneness to hallucination and delusions among young adults. *Compr Psychiatry.* 2008;49(6):544-50.
- Chemerinski E, Reichenberg A, Kirkpatrick B, Bowie CR, Harvey PD. Three dimensions of clinical symptoms in elderly patients with schizophrenia: prediction of six-year cognitive and functional status. *Schizophr Res.* 2006;85(1-3):12-9.
- Cheniaux E, Landeira-Fernández J, et al. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. 2007
- Christoph U, Correll, MD. Understanding Schizoaffective Disorder: from psychobiology to psychosocial functioning. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(suppl2):
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, Goikolea JM, Banús S, Salamero M. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med Clin (Barc).* 2002; 28;119(10):366-71.
- Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Kinon BJ. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;90(1-3):186-97.
- Correll C, Hauser M, Auther A and Cornblatt B. Research in People with the Psychosis Risk Syndrome: A Review of the Current Evidence and Future Directions. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010; 51(4): 390–431
- Coryell W, Grove W, VanEerdewegh M, Keller M, Endicott J. Outcome in RDC schizoaffective depression: the importance of diagnostic subtyping. *J Affect Disord.* 1987;12(1):47-56.

- Craddock N, Jones I, Kirov G, Jones L. The Bipolar Affective Disorder Dimension Scale (BADDS)--a dimensional scale for rating lifetime psychopathology in bipolar spectrum disorders *BMC Psychiatry*. 2004;5;4:19.
- Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry* 2005;186:364–6.
- Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry* 2007;6(2):20–7.
- Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013; 11;381(9878):1654-62.
- Crow TJ. A continuum of psychosis, one human gene, and not much else—the case for homogeneity. *Schizophr Res* 1995;17(2):135–45.
- Cuesta MJ, Peralta V, Gil P, Artamendi M. Psychopathological dimensions in first-episode psychoses. From the trunk to the branches and leaves. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253(2):73-9.
- Cuesta MJ, Ugarte MD, Goicoa T, Eraso S, Peralta V. A taxometric analysis of schizophrenia symptoms. *Psychiatry Res*. 2007;15;150(3):245-53..
- Dickey CC, Salisbury DF, Nagy AI et al. Follow-up MRI study of prefrontal volumes in first-episode psychotic patients. *Schizophr Res* 2004;71:349–351.
- Dollfus S, Everitt B. Symptom structure in schizophrenia: two-, three- or four-factor models? *Psychopathology*. 1998;31(3):120-30.
- Dutta R, Greene T, et al. Biological, Life Course, and Cross-Cultural Studies All point Toward the Value of Dimensional and Developmental Ratings in the Classification of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 2007;33(4):868–876.
- Eaton WW, Thara R, Federman B, Melton B, Liang KY. Structure and course of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(2):127-34.
- Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2013; 8;13:50.

- Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(6):766-71.
- Erickson M, Jaafari N, Lysaker P. Insight and negative symptoms as predictors of functioning in a work setting in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2011; 30;189(2):161-5.
- Escamilla, M. Diagnosis and treatment of mood disorders that co-occur with schizophrenia. *Psychiatric Services* 2001;52:911-919.
- Faerden A, Barrett EA, Nesvåg R, Friis S, Finset A, Marder SR, Ventura J, Andreassen OA, Agartz I, Melle I. Apathy, poor verbal memory and male gender predict lower psychosocial functioning one year after the first treatment of psychosis. *Psychiatry Res*. 2013;30;210(1):55-61.
- Farrow TFD, Whitford TJ, Williams LM, Gomes L, Harris AWF. Diagnosis related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005;58:713–723.
- Fava M, Graves LM, Benazzi F, Scalia MJ, Iosifescu DV, Alpert JE, Papakostas GI. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(11):1754-9.
- Felmet K, Zisook S, Kasckow JW. Elderly patients with schizophrenia and depression: diagnosis and treatment. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 201;4(4):239-50.
- Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2014 Sep;29(7):449-55.
- Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):573-88.
- First MB, Frances A, Pincus HA. (2005). *DSM-IV-TR. Guía de uso*. Barcelona:Masson, SA.

- Fleming SK, Blasey C, Schatzberg AF. Neuropsychological correlates of psychotic features in major depressive disorders: a review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2004;38:27–35.
- Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Reconciling neuroimaging and neuropathological findings in schizophrenia and bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry.* 2009;22(3):312-9.
- Forrester, D.G. Owens and E.C. Johnstone, Diagnostic stability in subjects with multiple admissions for psychotic illness. *Psychol. Med.*, 31(2001), pp. 151–158.
- Foussias G, Remington G. Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophr Bull.* 2010 Mar;36(2):359-69.
- Fowler D1, Hodgekins J, Garety P, Freeman D, Kuipers E, Dunn G, Smith B, Bebbington PE. Negative cognition, depressed mood, and paranoia: a longitudinal pathway analysis using structural equation modeling. *Schizophr Bull.* 2012;38(5):1063-73.
- Fresán A, De la Fuente-Sandoval C, Loyzaga C, García-Anaya M, Meyenberg N, Nicolini H, Apiquian R. A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale in Mexican schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2005; 1;72(2-3):123-9.
- Gaebel W, Zielasek J. Future classification of psychotic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Nov;259 Suppl 2:S213-8.
- Gaite L, Vázquez-Barquero JL, Herrán A, Thornicroft G, Becker T, Sierra-Biddle D, Ruggeri M, Schene A, Knapp M, Vázquez-Bourgon J; EPSILON Group. Main determinants of Global Assessment of Functioning score in schizophrenia: a European multicenter study. *Compr Psychiatry.* 2005;46(6):440-6.
- Gejman PV, Sanders AR. [The etiology of schizophrenia]. *Medicina (B Aires).* 2012;72(3):227-34.

- Gharabawi G, Bossie C, Turkoz I, Kujawa M, Mahmoud R, Simpson G. The impact of insight on functioning in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder receiving risperidone long-acting injectable. *J Nerv Ment Dis.* 2007;195(12):976-82.
- Gleeson JF, Alvarez-Jimenez M, Cotton SM, Parker AG, Hetrick S. A systematic review of relapse measurement in randomized controlled trials of relapse prevention in first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2010;119(1-3):79-88.
- González-Pinto A, van Os J, Pérez de Heredia JL, et al. Age-dependence of Schneiderian psychotic symptoms in bipolar patients. *Schizophr Res* 2003;61:157–162.
- Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res.* 2004;15;72(1):41-51.
- Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, Kring AM, Park S, Silverstein SM, Heinssen R. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull.* 2008;34(6):1211-20.
- Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, Freedman R, Green MF, Gur RE, Gur RC, Mintz J, Nuechterlein KH, Olincy A, Radant AD, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Swerdlow NR, Tsuang DW, Tsuang MT, Turetsky BI, Schork NJ. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(11):1242-50.
- Guimón J. Los límites del concepto de espectro en la esquizofrenia. *Avances en Salud Mental Relacional.* 2005;4(3):1-12.
- Häfner H, Maurer K. Evidence for separate diseases?: Stages of one disease or different combinations of symptom dimensions? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258 Suppl 2:85-96.

- Harrow M, MacDonald AW 3rd, Sands JR, Silverstein ML. Schizophr Bull. Vulnerability to delusions over time in schizophrenia and affective disorders. 1995;21(1):95-109.
- Harrow M, Grossman LS, Herbener ES, Davies EW. Ten-year outcome: patients with schizoaffective disorders, schizophrenia, affective disorders and mood-incongruent psychotic symptoms. Br J Psychiatry 2000; 177:421–426.
- Harrow M, Grossman LS, Jobe TH, Herbener ES. Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. Schizophr Bull 2005;31(3):723–34.
- Hawton K, Sutton L, Haw C, et al. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. Br J Psychiatry 2005; 187:9.
- Heckers S. Is schizoaffective disorder a useful diagnosis?. Curr Psychiatry Rep. 2009;11(4):332-7.
- Hoenicke J, Aragües M y Rodríguez-Jiménez R (2009). Bases genéticas de los Trastornos psiquiátricos. En Palomo T, Jiménez-Arriero MA (Ed.), Manual de Psiquiatría (267-283). Madrid: Ene Life Publicidad S.A. y Editores.
- Hofer A, Baumgartner S, Bodner T, Edlinger M, Hummer M, Kemmler G, Rettenbacher MA, Fleischhacker WW. Patient outcomes in schizophrenia II: the impact of cognition. Eur Psychiatry. 2005;20(5-6):395-402.
- Huber G, Gross G, Schüttler R et al. Longitudinal studies of schizophrenic patients . Schizophr Bull 1980 ; 6: 592 – 605
- Iosifescu DV. The relation between mood, cognition and psychosocial functioning in psychiatric disorders. Eur Neuropsychopharmacol. 2012;22 Suppl 3:S499-504.
- Iosifescu DV, Moore CM, Deckersbach T, Tilley CA, Ostacher MJ, Sachs GS, Nierenberg AA. Galantamine-ER for cognitive dysfunction in bipolar disorder and correlation with hippocampal neuronal viability: a proof-of-concept study. CNS Neurosci Ther. 2009 Winter;15(4):309-19.

- Ivleva E, Morris D, Moates A, Suppes T, et al. Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia—bipolar disorder boundary. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2010; 34:897–921.
- Ivleva E., Thaker G, Tamminga C. Comparing genes and phenomenology in the Major psychoses: schizophrenia and bipolar 1 disorder. *Schizophrenia Bulletin* 2008;34(4):734-742
- Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250(6):274-85.
- Jäger M, Riedel M, Schmauss M, Laux G, Pfeiffer H, Naber D, Schmidt LG, Gaebel W, Klosterkötter J, Heuser I, Kühn KU, Lemke MR, Rütger E, Buchkremer G, Gastpar M, Bottlender R, Strauss A, Möller HJ. Prediction of symptom remission in schizophrenia during inpatient treatment. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10(4 Pt 2):426-34.
- Jäger M, Haack S, Becker T, Frasch K. Schizoaffective disorder--an ongoing challenge for psychiatric nosology. *Eur Psychiatry.* 2010;26(3):159-65..
- Jin H, Zisook S, Palmer BW, Patterson TL, Heaton RK, Jeste DV. Association of depressive symptoms with worse functioning in schizophrenia: a study in older outpatients. *J Clin Psychiatry.* 200;62(10):797-803.
- Johnson DA. The significance of depression in the prediction of relapse in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1988;152:320-3.
- Kane JM. Strategies for making an accurate differential diagnosis of schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71(suppl2):4-7
- Kapur S. What Kraepelin might say about schizophrenia: just the facts. 12. *Schizophr Res.* 2011;128(1-3):1-2.
- Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF et al. Differences and similarities in insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1069– 1077.

- Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF et al. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patient with first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:156–164.
- Kasai K, Mccarley RW, Salisbury DF et al. Cavum septum pellucidum in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: an MRI study. *Schizophrenia Res* 2004;71:65–76.
- Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry*. 1994; 151(6 Suppl):144–54.
- Kasckow JW, Zisook S. Co-occurring depressive symptoms in the older patient with schizophrenia. *Drugs Aging*. 2008;25(8):631-47.
- Kasckow J, Fellows I, Golshan S, Solorzano E, Meeks T, Zisook S. Treatment of subsyndromal depressive symptoms in middle-age and older patients with schizophrenia: effect of age on response. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(9):853-7.
- Kay SR, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1990;16(3):537-45.
- Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003; 160:4–12.
- Kendler KS, Karkowski LM, Walsh D. The structure of psychosis: latent class analysis of probands from the Roscommon Family Study. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55:492–509.
- Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D. The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(7):527-40.
- Kenneth S, Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, et al. Examining the validity of DSM-III-R schizoaffective disorder and its putative subtypes in the Roscommon Family Study. *Am J Psychiatry*. 1995;152(5):755-764.

- Keshavan MS, Morris DW, Sweeney JA, Pearlson G, Thaker G, Seidman LJ, Eack SM, Tamminga C. A dimensional approach to the psychosis spectrum between bipolar disorder and schizophrenia: the Schizo-Bipolar Scale. *Schizophr Res.* 2011;133(1-3):250-4
- Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, Murray RM, Jones PB. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One.* 2012;7(3):e31660.
- Kirkpatrick B, Kopelowicz A, Buchanan RW, Carpenter WT Jr. Assessing the efficacy of treatments for the deficit syndrome of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2000 Mar;22(3):303-10.
- Knowles R, McCarthy-Jones S, Rowse G. Grandiose delusions: a review and theoretical integration of cognitive and affective perspectives. *Clin Psychol Rev.* 2011;31(4):684-96.
- Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Stamouli SS, Margariti MM, Collias CT, Christodoulou GN. Comparison of four scales measuring depression in schizophrenic inpatients. *Eur Psychiatry.* 2000;15(4):274-7.
- Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C, Bottlender R, Frodl T, Scheuerecker J, et al. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(7):700–12.
- Kraepelin, E (1920): *Las manifestaciones de la locura*. En: Hoche, A.; Kraepelin, E. y Bumke, O: *Los síntomas de la locura*. Madrid: Triacastela, 1999; 53-86.
- Kring AM, Moran EK. Emotional response deficits in schizophrenia: insights from affective science. *Schizophr Bull.* 2008;34(5):819-34.
- Kringlen E. Twin studies in schizophrenia with special emphasis on concordance figures. *Am J Med Genet.* 2000;97(1):4-11.

- Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorder merges schizophrenia and bipolar disorders as one disease- there is no schizoaffective disorder. *Curr opin Psychiatry* 2007;20:365-379
- Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorders are psychotic mood disorders; there are no schizoaffective disorders. *Psychiatry Res* 2006; 143:255–287.
- Lake CR. Disorders of thought are severe mood disorders: the selective attention defect in mania challenges the krapelinian dichotomy- a review. *Schizophrenia bulletin* 2008; 34(1):109-117.
- Lake CR. Hypothesis: Grandiosity and Guilt Cause Paranoia; Paranoid Schizophrenia is a Psychotic Mood Disorder; a Review. *Schizophrenia Bulletin* 2008;34(6):1151–116.
- Lázaro J. (2003) Darwin contra el DSM: la vindicación de la psicosis única. En: Llopis B (Ed), *La Psicosis Única. Escritos escogidos* (9-55). Madrid: Triacastella.
- Latalovaa K, Praskoa J, Divekya T, Velartovaa H. Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011; 155(1):19–26.
- Lenzenweger MF, Dworkin RH. The dimensions of schizophrenia phenomenology. Not one or two, at least three, perhaps four. *Br J Psychiatry.* 1996;168(4):432-40.
- Lieberman JA. Neurobiology and the natural history of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67(10):e14.
- Lin A, Reniers RL, Wood SJ. Clinical staging in severe mental disorder: evidence from neurocognition and neuroimaging. *Br J Psychiatry Suppl.* 2013;54:s11-7.
- Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB. Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophr Res.* 1995;14(3):229-34.
- Lindenmayer JP, Brown E, Baker RW, Schuh LM, Shao L, Tohen M, Ahmed S, Stauffer VL. An excitement subscale of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Schizophr Res.* 2004;1;68(2-3):331-7.

- Lindenmayer JP, Bossie CA, Kujawa M, Zhu Y, Canuso CM Dimensions of psychosis in patients with bipolar mania as measured by the positive and negative syndrome scale. *Psychopathology*. 2008;41(4):264-70.
- Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(4):273-9.
- Lykouras L, Oulis P, Psarros K, Daskalopoulou E, Botsis A, Christodoulou GN, Stefanis C Five-factor model of schizophrenic psychopathology: how valid is it? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250(2):93-100.
- Lysaker PH, Bryson GJ, Bell MD. Insight and work performance in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2002;190(3):142-6.
- Maggini C, Raballo A. Exploring depression in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2006;21(4):227-32.
- Maier W. Do schizoaffective disorders exist at all? *Acta Psychiatr Scand* 2006; 13:369–371.
- Maj M, Pirozzi R, Formicola AM, et al. Reliability and validity of the DSM-IV diagnostic category of schizoaffective disorder: preliminary data. *J Affect Disord* 2000; 57:95–98.
- Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord*. 2007;9(1-2):114-25.
- Malhi GS, Green M, Fagiolini A, Peselow ED, Kumari V. Schizoaffective disorder: diagnostic issues and future recommendations. *Bipolar Disord*. 2008;10(1 Pt 2):215-30.
- Mandel MR, Severe JB, Schooler NR, Gelenberg AJ, Mieske M. Development and prediction of postpsychotic depression in neuroleptic-treated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(2):197-203.

- Marneros A. Beyond the Kraepelinian dichotomy: acute and transient psychotic disorders and the necessity for clinical differentiation. *Br J Psychiatry* 2006;189:1–2.
- Marx CE, Stevens RD, Shampine LJ, et al. Neuroactive steroids are altered in schizophrenia and bipolar disorder: relevance to pathophysiology and therapeutics. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:1249–1263.
- Maser JD, Patterson T. Spectrum and nosology: implications for DSM-V. *Psychiatr Clin North Am.* 2002 Dec;25(4):855-85.
- Mccarley RW, Salisbury DF, Hirayasu Y et al. Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:321–331.
- McDonald C, Bullmore ET, Sham PC et al. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:974–984.
- McDonald C, Bullmore ET, Sham PC et al. Regional volumetric deviations of brain structure in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. Computational morphometry study. *Br J Psychiatry* 2005;186:369–377.
- McGlashan TH, Carpenter WT. Affective Symptoms and the diagnosis of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1979;5(4):547-553.
- McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR. Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can J Psychiatry.* 2010;55(8):486-97.
- Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry.* 2005;162(3):495-506.

- Miller H. Systematic of psychiatric disorders between categorical and dimensional Approaches. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*,2008; 258:48-73.
- Möller HJ, Jäger M, Riedel M, Obermeier M, Strauss A, Bottlender R. The Munich 15-year follow-up study (MUFUSSAD) on first-hospitalized patients with schizophrenic or affective disorders: assessing courses, types and time stability of diagnostic classification. *Eur Psychiatry*. 2011;26(4):231-43.
- Morris R, Vinjamuri I, Faizal MA, Bolton CA, McCarthy JP. Training to recognise the early signs of recurrence in schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2
- Morris DW, Pearson RD, Cormican P, Ely DC; International Schizophrenia Consortium, SGENE+ Consortium, O'Neill FA; Wellcome Trust Case Control Consortium, Kendler KS, Gill M, Riley BP, Spencer CC, Corvin A. An inherited duplication at the gene p21 Protein-Activated Kinase 7 (PAK7) is a risk factor for psychosis. *Hum Mol Genet*. 2014; 15;23(12):3316-26.
- Mueser K, Pratt S, et al. Neurocognition and social skill in older persons with schizophrenia and major mood disorders: An analysis of gender and diagnosis effects. *J Neurolinguistics*. 2010;23(3):297-317.
- Murray V, McKee I, Miller PM, Young D, Muir WJ, Pelosi AJ, Blackwood DH. Dimensions and classes of psychosis in a population cohort: a four-class, four-dimension model of schizophrenia and affective psychoses. *Psychol Med*. 2005;;35(4):499-510.
- Murrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, Charney DS, Iosifescu DV. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiol Learn Mem*. 2011;96(4):553-63.
- Nakaya M, Suwa H, Ohmori K. Latent structures underlying schizophrenic symptoms: a five-dimensional model. *Schizophr Res*. 1999; 23;39(1):39-50.

- Nardi AE, Nascimento I, Freire RC, et al. Demographic and clinical features of schizoaffective (schizobipolar) disorder – a 5-year retrospective study. Support for bipolar spectrum disorder. *J Affect Disord* 2005; 89:201–206.
- Nieto RG, Castellanos FX. A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2011;40(2):266-80.
- Olincy A, Martin L. Diminished suppression of the P50 auditory evoked potential in bipolar disorder subjects with a history of psychosis. *Am J Psychiatry* 2005;162:43–49.
- Pallanti S1, Quercioli L, Hollander E. Social anxiety in outpatients with schizophrenia: a relevant cause of disability. *Am J Psychiatry*. 2004;161(1):53-8.
- Peerbooms OL, van Os J, Drukker M, Kenis G, Hoogveld L; MTHFR in Psychiatry Group, de Hert M, Delespaul P, van Winkel R, Rutten BP. Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder: evidence for a common genetic vulnerability? *Brain Behav Immun*. 2011;25(8):1530-43.
- Penn DL, Keefe RS, Davis SM, Meyer PS, Perkins DO, Losardo D, Lieberman JA. The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Schizophr Res*. 2009;115(1):17-23.
- Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):19-28.
- Peralta V, Cuesta MJ, de Leon J. Premorbid personality and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;84(4):336-9.
- Peralta V, Cuesta MJ. Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1994 Jul-Aug;22(4):171-7.

- Peralta V, Cuesta MJ. How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Schizophr Res.* 2001;30;49(3):269-85.
- Peralta V, Cuesta MJ. Exploring the borders of the schizoaffective spectrum: a categorical and dimensional approach. *J Affect Disord.* 2008;108(1-2):71-86.
- Peralta V y Cuesta M (2009). Esquizofrenia y psicosis relacionadas. En Palomo T, Jiménez-Arriero MA (Ed.), *Manual de Psiquiatría* (267-283). Madrid: Ene Life Publicidad S.A. y Editores.
- Perry W, Minassian A, Feifel D, Braff DL. Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. *Biol Psychiatry* 2001;50:418–424.
- Petkari E, Salazar-Montes AM, Kallert TW, Priebe S, Fiorillo A, Raboch J, Onchev G, Karastergiou A, Nawka A, Dembinskas A, Kiejna A, Kjellin L, Torres-González F, Cervilla JA. Acute psychopathology as a predictor of global functioning in patients with ICD-10 non-affective psychosis: a prospective study in 11 European countries. *Schizophr Res.* 2011;131(1-3):105-11.
- Pini S, Cassano GB, Dell'Osso L, Amador XF. Insight into illness in schizophrenia, schizoaffective disorder, and mood disorders with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2001; 158:122–125.
- Pino O, Guilera G, Rojo JE, Gómez-Benito J, Bernardo M, Crespo-Facorro B, Cuesta MJ, Franco M, Martínez-Arán A, Segarra N, Tabarés-Seisdedos R, Vieta E, Purdon SE, Díez T,
- Potvin S, Septhry AA, Stip E. Meta-analysis of depressive symptoms in dual-diagnosis schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2007;41(10):792-9.
- Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, Bugarski-Kirola D, Berardo CG, Kapur S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr Res.* 2012;137(1-3):147-50.

- Resnick SG, Rosenheck RA, Lehman AF. An exploratory analysis of correlates of recovery. *Psychiatr Serv.* 2004;55(5):540-7.
- Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(3):241-7.
- Rodriguez-Jimenez R, Bagny A, Mezquita L, Martinez-Gras I, Sanchez-Morla EM, Mesa N, Ibañez MI, Diez-Martin J, Jimenez-Arriero MA, Lobo A, Santos JL, Palomo T; PARG. Cognition and the five-factor model of the positive and negative syndrome scale in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;143(1):77-83.
- Rosen JL, Miller TJ, D'Andrea JT, et al. Comorbid diagnoses in patients meeting criteria for the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res* 2006; 85:124.
- Sabbag S, Twamley EW, Vella L, Heaton RK, Patterson TL, Harvey PD. Predictors of the accuracy of self assessment of everyday functioning in people with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;137(1-3):190-5.
- Salvatore P, Baldessarini, et al. McLean-Harvard International first-episode project: two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70(4):458-466.
- Sánchez P, Ojeda N, Peña J, Elizagárate E, Yoller AB, Gutiérrez M, Ezcurra J. Predictors of longitudinal changes in schizophrenia: the role of processing speed. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(6):888-96.
- Sands JR, Harrow M: Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 25(10):157–171, 1999.
- Schennach R, Meyer S, et. al. Insight in schizophrenia-course and predictors during the acute treatment phase of patients suffering from a schizophrenia spectrum disorder. *Eur Psychiatry.* 2012;27(8):625-33.

- Schennach R, Obermeier M, Seemüller F, Jäger M, Schmauss M, Laux G, Pfeiffer H, Naber D, Schmidt LG, Gaebel W, Klosterkötter J, Heuser I, Maier W, Lemke MR, Rütther E, Klingberg S, Gastpar M, Riedel M, Möller HJ. Evaluating depressive symptoms in schizophrenia: a psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Psychopathology*. 2012;45(5):276-85.
- Siris, SG, .Bench, C. Depression and schizophrenia. In: *Schizophrenia, Schizophrenia*, Hirsch, S.R. and Weinberg, D.R. (Eds), Blackwell Publishing Company, Malden 2003. p.142.
- Siris S. et al. Depression in schizophrenia. Up to day. 2012 Aug.
- Stefanopoulou E, Lafuente AR, Fonseca AS, Keegan S, Vishnick C, Huxley A. Global assessment of psychosocial functioning and predictors of outcome in schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2011;15(1):62-8.
- Strauss GP, Harrow M, Grossman LS, Rosen C. Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia: a 20-year multi-follow-up longitudinal study. *Schizophr Bull*. 2010;36(4):788-99.
- Tohen M, Hennen J, Zarate CM Jr, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, Faedda GL, Suppes T, Gebre-Medhin P, Cohen BM. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):220-8.
- Tsuang D, Coryell W. An 8-Year Follow-Up of patients with DSM-III-R Psychotic depression, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1182-1188
- Upthegrove R, Ross K, Brunet K, McCollum R, Jones L. Depression in first episode psychosis: the role of subordination and shame. *Psychiatry Res*. 2014;30;217(3):177-84..
- Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009; 22,374(9690):635-45.

- Van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med.* 2009;39(2):179-95.
- Vázquez-Barquero JL, Lastra I, Cuesta Nuñez MJ, Herrera Castanedo S, Dunn G. Patterns of positive and negative symptoms in first episode schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1996;168(6):693-701.
- Ventura J, Subotnik KL, Guzik LH, Helleman GS, Gitlin MJ, Wood RC, Nuechterlein KH. Remission and recovery during the first outpatient year of the early course of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;132(1):18-23.
- Verdoux H, van Os J, Sham P, Jones P, Gilvarry K, Murray R. Does familiarity predispose to both emergence and persistence of psychosis? A follow-up study. *Br J Psychiatry.* 1996;168(5):620-6.
- Verma S, Subramaniam M, Abdin E, Poon LY, Chong SA. Symptomatic and functional remission in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2012 ;126(4):282-9.
- Vollmer-Larsen A, Jacobsen TB, Hemmingsen R, Parnas J. Schizoaffective disorder – the reliability of its clinical diagnostic use. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113:402–407.
- Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R, Weinberger DR, Dickinson D. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;137(1-3):246-50.
- Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytma S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(9):913-20.

Zisook S, Montross L, Kasckow J, Mohamed S, Palmer BW, Patterson TL, Golshan S, Fellows I, Lehman D, Solorzano E. Subsyndromal depressive symptoms in middle-aged and older persons with schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(12):1005-14.



### **13. ANEXO:**



## 13.1 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN:

CODIGO DE ENTREVISTADO:

FECHA DE LA ENTREVISTA (Fase de Ingreso):      Fecha de ingreso

Tlfno de contacto:

Residencia:

Centro donde realiza seguimiento:

### DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

- a. Sexo: 1. Varón 2. mujer
- b. Edad:
- c. Nacionalidad:
- d. Estado civil: 1. Soltero 2. casado/Pareja 3. Separado/divorciado 4. Viudo 5. Religioso
- e. Situación Laboral/ ocupación actual: 1. Activo 2. ILP 3. Inactivo/Parado 4. Jubilado  
5. Ama de casa 6. Otra
- f. Situación laboral/ Ocupación previa: 1. Sin actividad laboral previa 2. Activ. laboral de baja c. 3.  
actividad laboral cualificación media 4. actividad laboral cualificación alta
- g. Años trabajados:
- h. Desarrollo académico: 1. Sin estudios 2. E Primarios 3. E Secundarios 4. Estudios superiores no  
universitarios 5. E Universitarios incompletos 6. E. Universitarios completos
- i. Convivencia: 1. Solo 2. familia de origen 3. Pareja 4. Institución

## DATOS CLÍNICOS

- A. Edad de inicio:
- B. tipo del primer episodio: 1. Psicosis (aguda/tóxica/NE) 2. T. afectivo (manía/depresión)  
3. T. ansiedad 4. Otros
- C. nº total de episodios: Depresivos / hipomaniacos / maniacos / mixtos /E. no afectivos
- D. Hospitalizaciones/nº ingresos:
- E. Tipo de ingreso: 1. Voluntario 2. Judicial
- F. Años de contacto con SSM:
- G. Síntomas positivos : sí/ No
- H. Síntomas negativos: sí/ No
- I. Síntomas afectivos: sí/ No
- J. Intentos de suicidio : sí/ No
- K. Enfermedades físicas: 1. No 2. Sí: cardio-vasculares/respiratorias/endocrinas/infecciosas/otras
- L. Historia de Comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos: 1. T. ansiedad 2. T. afectivos  
3. T. personalidad 4. T. uso de sustancias 5. Ninguna
- M. Abuso de sustancias (especificando si es activo ó no): 1. Tabaco 2. Alcohol 3. Opioides  
4. Cannabinoides 5. Sedantes o hipnóticos 6. Cocaína 8. Alucinógenos 9. Ninguna
- N. Adaptación premórbida: 1. Dificultad en la adaptación académica  
2. Dificultad en la adaptación/acceso laboral 3. Dificultad en la adaptación social  
4. Dificultad en varios ámbitos 5. Buena adaptación premórbida
- O. Antecedentes familiares psiquiátricos: 1. T. psicóticos 2. T. Afectivos 3. Otros  
4. Sin antecedentes psiquiátricos
- P. Tratamiento farmacológico actual: 1. AP de primera generación 2. AP de segunda generación 3.  
Estabilizadores de ánimo 4. Antidepresivos 5. Benzodiazepinas 6. Otros

- Q. Tratamiento farmacológico en el pasado: 1. AP de primera generación 2. AP de 2ª generación  
3. Estabilizadores de ánimo 4. Antidepresivos 5. Benzodiazepinas 6. Otros
- R. Tratamientos no farmacológicos en la actualidad: 1. Psicoterapéutico 2. Rehabilitador  
3. Ambos 4. Sólo tratamiento farmacológico
- S. Tratamientos no farmacológicos en el pasado: 1. Psicoterapéutico 2. Rehabilitador 3.  
Ambos 4. Sólo tratamiento farmacológico
- T. Diagnóstico actual:
- U. Modificaciones en su diagnóstico: sí/no

## ESCALAS

- a) Mini international neuropsychiatric interview.

Diagnóstico: DSM IV \_\_\_\_\_ CIE-10 \_\_\_\_\_

- b) Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)

PANSS-P: Puntuación \_\_\_\_\_ Percentil: \_\_\_\_\_

PANSS-N: Puntuación \_\_\_\_\_ Percentil: \_\_\_\_\_

PANSS-C: Puntuación \_\_\_\_\_ Percentil: \_\_\_\_\_

PANSS-PG: Puntuación \_\_\_\_\_ Percentil: \_\_\_\_\_

- c) Screening para el deterioro Cognitivo en Psiquiatría (Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry SCIP)

1. Test de aprendizaje de palabras: Puntuación \_\_\_\_\_ Deterioro (<21):

2. Test de repetición de consonantes: Puntuación \_\_\_\_\_ Deterioro (<18):

3. Test de generación de palabras: Puntuación \_\_\_\_\_ Deterioro (<12):

4. Test de aprendizaje de palabras (dif): Puntuación \_\_\_\_\_ Deterioro (<6):

5. Tarea de seguimiento visuomotor: Puntuación \_\_\_\_\_ Deterioro (<11):

- d) Escala Pronóstica para la Esquizofrenia de Strauss y Carpenter (Strauss-Carpenter Scale)

Puntuación (0-68):

e) Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D))

Puntuación: Sin depresión (<7) TDm (8-17) TDM (>18)

f) Escala CDS (Calgary de depresión en esquizofrenia)

Puntuación: sin depresión (<5) depresión (>5)

g) Escala de Young para la Evaluación de la Manía (Young Manía Ratin Scale, YMRS)

Puntuación: Eutimia (<6) E. mixto (7-20) Manía (>20)

h) Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG)

Puntuación (0-100):

#### SEGUIMIENTO A LOS 6 MESES/ 12 MESES:

CODIGO DE ENTREVISTADO: FECHA DE LA ENTREVISTA (Fase de Ingreso):

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS (anotar posibles modificaciones):

#### DATOS CLÍNICOS

- A. Recaídas en los últimos 6 meses: No Sí: (anotar tipo de recaída)
- B. Nuevos ingresos:
- C. Tratamiento farmacológico actual: 1. AP de primera generación 2. AP de 2ª generación 3. Estabilizadores de ánimo 4. Antidepresivos 5. Benzodiazepinas 6. Otros
- D. Tratamientos no farmacológicos en la actualidad: 1. Psicoterapéutico 2. Rehabilitador 3. Ambos 4. Sólo tratamiento farmacológico
- E. Modificaciones en su diagnóstico: Sí/no
- F. Respuesta al tratamiento: Remisión precoz/ remisión tardía/ remisión parcial/sin remisión

## ESCALAS

- i) Mini international neuropsychiatric interview.  
Diagnóstico: DSM IV \_\_\_\_\_ CIE-10 \_\_\_\_\_
- j) Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)  
PANSS-P: Puntuación \_\_\_\_ Percentil: \_\_\_\_  
PANSS-N: Puntuación \_\_\_\_ Percentil: \_\_\_\_  
PANSS-C: Puntuación \_\_\_\_ Percentil: \_\_\_\_  
PANSS-PG: Puntuación \_\_\_\_ Percentil: \_\_\_\_
- k) Screening para el deterioro Cognitivo en Psiquiatría (Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry SCIP)  
6. Test de aprendizaje de palabras: Puntuación \_\_\_\_ Deterioro (<21):  
7. Test de repetición de consonantes: Puntuación \_\_\_\_ Deterioro (<18):  
8. Test de generación de palabras: Puntuación \_\_\_\_ Deterioro (<12):  
9. Test de aprendizaje de palabras (dif): Puntuación \_\_\_\_ Deterioro (<6):  
10. Tarea de seguimiento visuomotor: Puntuación \_\_\_\_ Deterioro (<11):
- l) Escala Pronóstica para la Esquizofrenia de Strauss y Carpenter (Strauss-Carpenter Scale)  
Puntuación (0-68):
- m) Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)  
Puntuación: Sin depresión (<7) TDm (8-17) TDM (>18)
- n) Escala CDS (Calgary de depresión en esquizofrenia)  
Puntuación:
- o) Escala de Young para la Evaluación de la Manía (Young Manía Ratin Scale, YMRS)  
Puntuación: Eutimia (<6) E. mixto (7-20) Manía (>20)
- p) Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG)  
Puntuación (0-100):

## Consentimiento Informado para Participantes en el estudio de

### Investigación:

*“Implicaciones pronósticas de los síntomas afectivos en pacientes con T. psicóticos”*

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes.

La presente investigación se llevará a cabo por Dña. María Dolores Rianza Pérez, médico Psiquiatra, con la colaboración del S. de Psiquiatría del Hospital Universitario Doce de Octubre y la Clínica Nuestra Señora de la Paz de los Hermanos de San Juan de Dios en Madrid.

La meta de este estudio es ampliar el conocimiento sobre las implicaciones que en el pronóstico y en el tratamiento tienen la presencia de síntomas de tipo afectivos en pacientes diagnosticados de un T. psicótico, con el fin de mejorar así la asistencia clínica de los mismos.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder a una serie de preguntas de carácter clínico y sociodemográfico sobre su situación en el momento actual y posteriormente a los 6 y 12 meses en su evolución.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario y a la entrevista serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma.

Le agradecemos su participación.

A) Paciente: Acepto participar voluntariamente en esta investigación, conducida por\_\_\_\_\_.

He sido informado (a) de los objetivos de este estudio, y me han indicado también que tendré que responder cuestionarios y preguntas en una entrevista para ello.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada y que podré solicitar más información al respecto durante el mismo.

-----

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

(en letras de imprenta)

\*B) Tutor legal ó familiar: Yo, \_\_\_\_\_, con DNI\_\_\_\_\_ como familiar de referencia, he sido informado (a) de los objetivos de este estudio, y sobre la colaboración que se precisa. En base a esto, acepto colaborar y que éste participe en esta investigación, conducida por\_\_\_\_\_.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirar del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona.

-----

Nombre del familiar del Participante

Firma del familiar Participante

fecha

Fecha

*\*A cumplimentar por el familiar del paciente cuando la situación clínica de éste le dificulte la total comprensión del estudio y la colaboración solicitada*

