

Diagnóstico y tratamiento de los pacientes con primer episodio psicótico

Rogelio Apiquian*

Ana Fresán*

Rosa Elena Ulloa**

Summary

The strategy of first-episode psychotic studies provides a valuable method for homogenizing variability due to its course. For this strategy to be effective, definition and operationalization of criteria for such studies are crucial. Studies of early schizophrenia offer several advantages for unraveling the biology treatment and outcome of this disorder. Methodological criteria in operationally defining illness onset and remission have allowed more careful studies of treatment response in first-episode patients. The initial evaluation of first-episode patients should include complete neurological, general medical and psychiatric conditions. It's necessary to include a complete assessment to determinate some variables associated with the outcome, such as premorbid adjustment, psychosocial functioning and movement disorders. The studies of the first-episode of psychosis related with the treatment support the efficacy of antipsychotic medication as both acute and maintenance treatment. The optimal duration of maintenance treatment, however, has not been determined and the risk factors for relapses following medication withdrawal cannot be specifically identified. First-episode psychotic patients have a long time untreated psychosis associated with a poor outcome. Early intervention may improve the outcome in these patients, and the use of novel antipsychotics may improve it and reduce the relapses. This paper is a review of the methodological strategies and treatment followed by some authors in patients who experienced the first psychotic episode.

Key words: First-episode, strategy, diagnosis, treatment, antipsychotic medication.

Resumen

La estrategia empleada en los estudios sobre el primer episodio psicótico proporciona una metodología adecuada para homogeneizar la variabilidad que existe en relación con el curso de la esquizofrenia. Para que esta estrategia sea efectiva es importante establecer las definiciones y los criterios operacionales. Los estudios recientes sobre la esquizofrenia ofrecen grandes ventajas para establecer la neurobiología, tratamiento y pronóstico de este trastorno. Los criterios operacionales sobre el principio de la enfermedad y su remisión permiten estudiar la respuesta al tratamiento de una forma más adecuada.

*División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría.

**Fellowship, Child and Adolescent Program, University of Pittsburgh Medical Center.

Correspondencia: Dr. Rogelio Apiquian, Instituto Mexicano de Psiquiatría, División de Investigaciones Clínicas, Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D.F.

La evaluación inicial de los pacientes con un primer episodio psicótico debe incluir un completo examen neurológico, médico y psiquiátrico. Es necesario incluir una evaluación completa para determinar algunas variables relacionadas con el pronóstico, tales como el ajuste premórbido, el funcionamiento psicosocial y los trastornos del movimiento. Los estudios sobre el primer episodio psicótico, relacionados con el tratamiento, apoyan la eficacia de los antipsicóticos tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento. Sin embargo, no se ha determinado la duración óptima del tratamiento, ni los factores de riesgo de recaer después de suspender el antipsicótico. Los pacientes con un primer episodio psicótico han permanecido largo tiempo con una psicosis no tratada, que se relaciona con un mal pronóstico. La intervención temprana y el uso de antipsicóticos atípicos pueden mejorar el pronóstico y reducir las recaídas. En este artículo se revisan las estrategias metodológicas y de tratamiento empleadas por otros autores en los pacientes con el primer episodio psicótico.

Palabras clave: Primer episodio psicótico, diagnóstico, tratamiento, medicamentos antipsicóticos.

Introducción

En las últimas dos décadas se han efectuado estudios sobre el primer episodio psicótico, que han permitido aumentar la exactitud del diagnóstico, la fisiopatología y el tratamiento, especialmente de la esquizofrenia. Los estudios sobre el primer episodio ofrecen muchas ventajas, como eliminar el efecto de la cronicidad y el de la hospitalización; incluyen a los pacientes sin tratamiento farmacológico, quienes permiten hacer una mejor evaluación clínica, y permiten efectuar estudios prospectivos que evalúen el curso del padecimiento y hagan posible identificar algunos factores biológicos, sociales y clínicos que pueden estar relacionados con la etiología y la psicopatología de estos episodios (41).

Es importante conocer las características de la esquizofrenia desde que empieza, por lo que la investigación actual se dirige hacia el estudio de los sujetos que han tenido un primer episodio psicótico, definiéndose éste como el principio del síndrome psicótico que se caracteriza por alucinaciones, delirios, alteraciones conductuales y deterioro del funcionamiento global. Estas son las principales manifestaciones de dicho síndrome, pero cada trastorno psicótico tiene sus características particulares.

Hay diversos métodos para evaluar a los pacientes que han tenido un primer episodio psicótico. Entre ellos

están los estudios comunitarios y los de alto riesgo. Estas dos estrategias son poco utilizadas por su alto costo y por la dificultad para generalizarlas, por lo que se ha optado por la estrategia de incluir a los pacientes que acuden por primera vez a un servicio de salud debido a algún síntoma psicótico.

La estrategia (69) de captar a los pacientes psicóticos cuando ingresan al hospital por primera vez ha resultado ser la más accesible por representar un menor costo y ser efectiva para obtener grandes muestras de pacientes que han tenido un primer episodio psicótico. Esto permite describir de manera adecuada y completa las características demográficas y clínicas propias de estos trastornos, y hacer estudios prospectivos para evaluar los factores pronósticos del curso de los trastornos psicóticos. Cuando se escoge a los pacientes que por primera vez acuden a un servicio especializado de atención psiquiátrica, para evaluar el curso y otros aspectos de un padecimiento, se puede cometer el error de incluir a los que ya han tenido múltiples episodios psicóticos, por lo que es importante contar con ciertos criterios para llevar a cabo este modelo de investigación.

Para evitar diferencias en los criterios y en las variables que se van a estudiar se ha propuesto una serie de definiciones y características importantes que deben ser incluidas en todos los estudios sobre el primer episodio psicótico (41, 43, 47). En este artículo se revisan los criterios metodológicos y las estrategias diagnósticas y de tratamiento utilizadas en los estudios sobre el primer episodio psicótico.

Diagnóstico

El diagnóstico de un primer episodio psicótico debe obtenerse con instrumentos estandarizados, como las entrevistas psiquiátricas estructuradas o semiestructuradas. Es necesario evaluar la estabilidad del diagnóstico a través del tiempo, ya que se ha observado que las categorías diagnósticas frecuentemente cambian durante el seguimiento (26), especialmente en los pacientes con diagnóstico de trastorno esquizofreniforme, ya que a cerca del 70% de estos pacientes se les asigna posteriormente un diagnóstico diferente (10).

En los estudios de investigación el diagnóstico de los trastornos psicóticos se basa principalmente en entrevistas clínicas semi-estructuradas que ayudan a obtener una información válida y confiable de la psicopatología del paciente. Las entrevistas semiestructuradas contienen preguntas abiertas, sobre todo en la parte inicial de las secciones en las que se evalúa la psicopatología. Las entrevistas estructuradas, por el contrario, se componen de un diseño rígido con preguntas cerradas; eliminan las preguntas abiertas y cualquier proceso subjetivo de toma de decisión por parte del entrevistador. La ventaja de esta estrategia es su bajo costo, ya que no se requieren entrevistadores con preparación en psicopatología, sin embargo, esto genera que los resultados sean poco confiables en comparación con los obtenidos en las entrevistas semiestructuradas

(12). Lo anterior parece ser consecuencia de la estructura cerrada de las respuestas y la falta de conocimientos sobre psicopatología de los entrevistadores (74).

Las principales entrevistas semi-estructuradas que se utilizan son el "Examen del Estado Actual" (*Present State Examination*, PSE), el cual se califica con un programa computarizado llamado CATEGO. Actualmente se cuenta con la versión actualizada en castellano de esta entrevista, denominada Sistema SCAN (80,83). Incluye al PSE-10 y al CATEGO-5, que arrojan diagnósticos compatibles con los dos principales sistemas de clasificación diagnóstica: el Manual de los Trastornos Mentales (DSM-III-R)(2) y la Clasificación Internacional de las Enfermedades, de la OMS (CIE-10) (62). En la actualidad se está desarrollando la versión 2.1 del SCAN, que es compatible con el DSM-IV (3).

Durante muchos años, la principal entrevista diagnóstica en los Estados Unidos fue la Cédula para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia (SADS-C), (73) que abarca un conjunto de criterios relacionados: los Criterios Diagnósticos de Investigación "Research Diagnostic Criteria" (RDC) (72). El SADS es un cuestionario flexible que puede ser adaptado a una gran variedad de algoritmos diagnósticos, sin embargo, se ha dejado de utilizar y se le ha remplazado con el SCAN y con la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID)(75).

Diagnóstico diferencial

Todos los pacientes que han padecido un primer episodio psicótico deben someterse a un examen médico completo que incluya una exploración neurológica. Se deben obtener estudios de laboratorio, como biometría hemática, electrolitos séricos, creatinina sérica, urea sérica, pruebas de funcionamiento tiroideo, VDRL, examen general de orina y un perfil toxicológico. Si presentan signos neurológicos, como asimetría, debilidad o alteraciones sensoriomotoras, se les debe pedir un electroencefalograma, una tomografía axial computarizada o una resonancia magnética (71).

Los criterios de exclusión en este tipo de estudios deben escogerse cuidadosamente, ya que algunos excluyen a los pacientes que tienen características orgánicas que se clasifican en categorías de acuerdo con su relación con la etiología: a) una estrecha relación con la etiología del cuadro psicótico (traumatismos craneoencefálicos), b) poca relación con la etiología (antecedentes de haber usado sustancias) y c) alteraciones neurológicas concurrentes (los signos blandos neurológicos). Es recomendable utilizar siempre, como criterio de exclusión, la primera categoría, ya que es necesario evaluar el efecto de la comorbilidad sin descartar a los pacientes con movimientos involuntarios y signos blandos neurológicos, pues muchos esquizofrénicos presentan este tipo de alteraciones al principio de su padecimiento (31). Por otro lado, hay que recordar que es necesario comenzar a evaluar las diferentes categorías diagnósticas de los trastornos psicóticos, por lo que los criterios de exclusión tendrán que descartar a los pacientes que no atraviesen por su primer episodio psicótico.

Criterios metodológicos

Definición del curso del padecimiento

Deben distinguirse los términos "temprano" y "de reciente inicio", de los de "primer episodio", "primer inicio" y "primera admisión". El término "primer episodio" indica el estado; el término "temprano" indica una etapa o época de la enfermedad y la "primera admisión" se refiere al momento en que se interviene farmacológicamente. Hay que tomar en cuenta que un primer episodio puede durar varios años, ya que generalmente el paciente tarda en obtener atención, por lo que persisten los síntomas.

El "episodio" se describe como un periodo de mínima duración durante el cual se manifiestan síntomas específicos que cumplen con un criterio sindromático y categorizan un trastorno psicótico. Todo episodio tiene un inicio, que es cuando se presentan los síntomas específicos que definen un síndrome, y tiene una terminación, que ocurre con la remisión de los síntomas; puede ser total cuando desaparecen por completo o parcial cuando persisten ciertos síntomas residuales.

Para establecer el criterio sindromático de un episodio es necesario utilizar criterios diagnósticos estandarizados como: el RDC; la Clasificación Internacional de Enfermedades décima versión (CIE-10) (62); el DSM-III-R (2) y, recientemente, el DSM-IV (3).

Es necesario evaluar periódicamente los síntomas, utilizando escalas para cuantificar su severidad y poder desarrollar criterios que definan el inicio y la terminación de un episodio (19).

Las principales escalas para evaluar los síntomas psicóticos son la Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica (BPRS) (66), la Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) (4), la Escala de Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS) (5) y la Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS) (39, 40). Todas estas escalas se encuentran estandarizadas y tienen una adecuada validez y confiabilidad, excepto la SAPS, que ha demostrado su falta de consistencia interna que impide, por lo tanto, reproducirla.

Además de evaluar los síntomas psicóticos se recomienda examinar la presencia y la severidad de los síntomas afectivos, ya que tienen una alta prevalencia durante el primer episodio psicótico, especialmente los síntomas depresivos, que varían entre 22% (33) y 80% (11), dependiendo de los criterios utilizados. Para evaluar los síntomas depresivos en la esquizofrenia se utiliza la Escala de Calgary para la Depresión que ha mostrado una adecuada validez y confiabilidad (1) y de la que se cuenta con la traducción y estandarización en español (65). Los síntomas maníacos son menos frecuentes pero es conveniente evaluarlos, para lo cual se puede utilizar la Escala para la Evaluación de la Manía de Young (7,85).

El concepto de enfermedad se define por el periodo durante el cual se presentan los síntomas que caracterizan la descripción clínica del trastorno, incluyendo los síntomas propios del episodio (síntomas psicóticos) y los duraderos (prodrómicos y residuales). Los términos "prodrómico" y "residual" se definen por su relación temporal con el primer episodio psicótico.

Definición de "inicio"

Es importante contar con la adecuada definición de "inicio del primer episodio", ya que hay evidencias de que es diferente la presentación clínica, la respuesta al tratamiento y otras variables en los pacientes con inicio temprano e inicio tardío (67).

Se recomienda anotar la fecha correcta en la que se inició el episodio psicótico, por lo que es necesario interrogar directamente al paciente cuando se encuentre clínicamente estable, y corroborar esta información con las personas que tengan contacto cercano y frecuente con él. La fecha de inicio se puede verificar registrando otras fechas, como: en la que se iniciaron los síntomas psiquiátricos, los negativos, los positivos y los afectivos, la fecha en la que tuvo el primer contacto con los servicios de salud, la de su primera hospitalización, en la que inició su tratamiento y en la que empezó su deterioro social. Por último, se aconseja establecer la forma en la que inició el episodio por sus implicaciones clínicas (14). Sin embargo, como es difícil establecer una fecha cuando el trastorno se inicia gradualmente, se sugiere seguir estos criterios: a) hace menos de una semana, b) de una semana a un mes, c) de 1 a 6 meses, d) de 6 meses a un año y e) hace más de un año.

Definiciones de recuperación, recaída y recurrencia

Recuperación funcional

La recuperación funcional se refiere a la posibilidad de funcionar vocacional, laboral y socialmente. Esta definición parte de las diferencias que surgen al evaluar la evolución de los pacientes comparando los síntomas con la función (18).

La recuperación funcional se puede evaluar por medio de la Escala de Funcionamiento Psicosocial (79) y la Escala Pronóstica de Strauss y Carpenter (77).

Recuperación sindromática

Los criterios operacionales de recuperación se establecen en una escala del 1 al 7, siguiendo las definiciones de la Escala de la Impresión Clínica Global (ICG) (28), y el paciente se considera recuperado sindromáticamente cuando se obtiene una puntuación igual o inferior a 2. Además se aplican los criterios postulados por Tohen y colaboradores (78), utilizando la ICG para considerar el grado de recuperación sindromática de los pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos:

- *T. Bipolar con Síntomas Psicóticos.* Como se describe en el DSM-IV el Criterio "A"; un periodo diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable deberá ser evaluado con una puntuación = 3; ningún Criterio "B": 1) Autoestima exagerada o grandiosidad, 2) Disminución de la necesidad de dormir, 3) Verborrea, 4) Fuga de ideas, 5) Distractibilidad, 6) Aumento de la actividad laboral, estudios o sexualidad; deberá ser evaluado > de 3 puntos y no más de dos Criterios "B" serán ≥ 3 puntos (76).

- **Depresión Mayor con Síntomas Psicóticos.** Ninguno de los síntomas de tristeza y apatía como lo define el DSM-IV será > 3 y de criterios anexos serán no más de > 3 puntos.
- **Esquizofrenia y Trastorno Esquizofreniforme.** Ningún Criterio "A" tendrá dos o más de los siguientes: 1) Ideas delirantes, 2) Alucinaciones, 3) Lenguaje desorganizado, 4) Comportamiento catatónico, 5) Síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alergia o abulia; no deberán ser evaluados mayor a 2 puntos, y menor de 3 criterios serán evaluados >2 puntos.
- **Trastorno Delirante y Psicosis no Específicas.** Los síntomas afectivos, delirantes o alucinatorios deberán tener una puntuación ≤ 2 puntos.
- **Trastorno Esquizoafectivo.** Llenar tanto los criterios de recuperación de esquizofrenia como los síndromes afectivos pertinentes.

Además, considerando los criterios anteriores, es necesario un período de recuperación de por lo menos 6 semanas.

Recaída

Aparición de un nuevo episodio antes de seis semanas continuas en remisión.

Recurrencia

De acuerdo con los criterios de Frank, sólo se considera la recurrencia cuando se presenta un nuevo episodio después de 6 semanas continuas en remisión (25).

Hay otros aspectos que deben tomarse en consideración por influir claramente en el curso de un padecimiento: los tratamientos anteriores, las hospitalizaciones anteriores y los criterios para un tratamiento óptimo (41). El primer episodio psicótico se define como la primera ocasión en la vida del paciente en la que se presentan síntomas psicóticos, incluyendo: trastornos formales del pensamiento, alucinaciones, delirios o desorganización de la conducta. También se puede definir como la primera admisión a un servicio de atención psiquiátrica para recibir tratamiento específico debido a la presencia de síntomas psicóticos. La primera admisión se considera como el primer ingreso a un servicio de atención psiquiátrica en el que se inicia un tratamiento específico para combatir los síntomas psicóticos, que el paciente acepta seguir sin suspenderlo. El tratamiento específico se define como el manejo continuo con antipsicóticos durante un mes, lo que permite la adecuada evaluación del paciente debido a la mejoría de sus síntomas psicóticos. Se considera que hay mejoría cuando la puntuación de la Escala de Síntomas Psicóticos utilizada en la evaluación final se reduce 20% respecto a la evaluación inicial (6).

En la evaluación inicial de estos pacientes se debe determinar también el nivel de ajuste premórbido que se asocia con el pronóstico (29,45), para lo cual se utiliza la Escala de Ajuste Premórbido para Pacientes Esquizofrénicos, que determina el nivel de funcionamiento durante las diferentes etapas del ciclo vital (13, 52). Los movimientos anormales involuntarios, los síntomas extrapiramidales y la acatisia se documentan desde que

se inicia el primer episodio psicótico. Hay escalas específicas que tienen que aplicarse consecutivamente para evaluar estas alteraciones (9, 17, 60, 63).

Tratamiento

Los estudios sobre el tratamiento deben ser diferentes de los estudios de pronóstico, en los que se evalúa el curso de la enfermedad sin evaluar el tratamiento (55). El primer estudio sobre el tratamiento agudo en los pacientes con el primer episodio de esquizofrenia se efectuó en 228 pacientes que recibieron aleatoriamente 5 tipos de tratamiento: psicoterapia individual, trifluoperazina, psicoterapia más trifluoperazina, terapia electroconvulsiva o intervención psicosocial. Al empezar el estudio los pacientes estaban hospitalizados pero sin tratamiento. El tratamiento que se les dio se evaluó durante 6 meses, y se observó que de los pacientes que recibieron psicoterapia y medicamento respondió 95%; con trifluoperazina como único tratamiento 96%; con terapia electroconvulsiva 79%; con psicoterapia 65%; y con intervención psicosocial 58%. Los resultados demuestran la superioridad del tratamiento antipsicótico (53,54). En el seguimiento de 3 a 5 años se observó un mejor pronóstico en los grupos tratados con antipsicóticos y terapia electroconvulsiva, sin embargo, el estudio tiene la limitación de que durante el seguimiento no se controló el tratamiento (55).

El Grupo Escocés de Investigación en Esquizofrenia (70) hizo un estudio aleatorio doble ciego durante 5 semanas, utilizando pimozide vs. flupentixol en un grupo de 49 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia. El 63% de los pacientes respondió al tratamiento y no se encontraron diferencias entre ambos tratamientos. Los que no respondieron generalmente eran del sexo masculino, presentaban síntomas neurológicos, alteraciones cognoscitivas y síntomas negativos.

En un estudio prospectivo en el que se evaluó la psicobiología de la psicosis, se dieron los resultados de un tratamiento antipsicótico en un estudio abierto de 70 pacientes esquizofrénicos que habían tenido un primer episodio. El tratamiento antipsicótico se estableció mediante un algoritmo de estudios secuenciales con flufenazina (20 mg durante 6 semanas y después 40 mg durante 4 semanas), haloperidol (20 mg durante 6 semanas y después 40 mg durante 4 semanas), hidroclorato de molindone (con dosis ascendentes hasta 300 mg al día) y finalmente, clozapina (con dosis ascendentes hasta 900 mg al día). Los pacientes siguieron el algoritmo dependiendo del criterio establecido de respuesta. Basado en los síntomas positivos y negativos y en las puntuaciones del ICG se establecieron los criterios operacionales de respuesta para definir la remisión parcial o total. Se utilizó un análisis de sobrevivencia para determinar el porcentaje de remisión al año de seguimiento, y se encontró que 83% de los pacientes presentaba remisión y el tiempo promedio para alcanzarla había sido de 35 semanas. El 62% de los pacientes desarrollaron síntomas extrapiramidales (15). Las alteraciones morfológicas en el cerebro y la secreción anormal basal de la hormona de crecimiento se relacionaron con el tiempo de remisión (48,49). El

tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas psicóticos y la inclusión del paciente en el estudio (la duración de la psicosis no tratada) también se relacionó con el tiempo de remisión en este grupo de pacientes psicóticos (51). Durante la fase de seguimiento del estudio se estableció la eficacia de la clozapina en 10 pacientes que no habían respondido al tratamiento con neurolepticos típicos; la dosis promedio de clozapina fue de 687.5 mg/día (300 - 900 mg/día). El criterio de respuesta fue una reducción de 20% en la puntuación del BPRS basal y una puntuación del ICG ≤ 3 en el apartado de severidad. Tres de estos 10 pacientes tuvieron una remisión total con el tratamiento a base de clozapina. Este índice de 30% de respuesta es comparable al de Kane y colaboradores (36) en el tratamiento de la esquizofrenia resistente, lo que sugiere que los pacientes refractarios al tratamiento administrado durante su primer episodio tienen un cuadro psicótico más severo.

Kopala y colaboradores (44) describieron la eficacia del tratamiento con risperidona en un grupo de 22 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia. La respuesta al tratamiento se definió como la reducción de 20% o más en la puntuación total del PANSS. El tratamiento se inició con 1 mg de risperidona dos veces al día, y se fue incrementando paulatinamente; la dosis promedio fue de 4.7 mg/día (2 - 8 mg/día). En promedio, el tratamiento duró 7.1 semanas (d. e. = 3.2 rango = 1.8 - 14.1), y 59% de los pacientes respondió bien.

Keshavan y colaboradores (42) utilizaron la estrategia de las dosis mínimas de antipsicóticos para determinar la dosis de haloperidol y risperidona que aplicaron como tratamiento a un grupo de 16 pacientes con un primer episodio psicótico.

La estrategia de las dosis mínimas de antipsicótico establece que éstas deben aumentarse gradualmente hasta que el paciente desarrolle los primeros síntomas extrapiramidales (rigidez de la muñeca). Posteriormente, la dosis del antipsicótico se mantendrá constante. Esta estrategia ha mostrado ser clínicamente efectiva y producir mínimos síntomas extrapiramidales en comparación con las dosis estándar de los antipsicóticos convencionales (56,64). La dosis inicial de haloperidol fue de 1-2 mg/día y se incrementó gradualmente hasta 4 mg/día. La dosis inicial de risperidona fue de 1 mg diario y se incrementó gradualmente, en un periodo de 7 días, hasta alcanzar una dosis máxima de 4 mg/día. Las dosis se ajustaron a cada caso, dependiendo de la respuesta terapéutica y de los efectos adversos. La dosis máxima de haloperidol fue de 3.95 mg (d.e. +/- 2.74) y la de risperidona fue de 4.16 mg (d.e. +/- 2.03). En ambos grupos de tratamiento disminuyeron los síntomas psicóticos, y los pacientes tratados con risperidona necesitaron menos anticolinérgicos. El estudio anterior establece que la utilización de dosis mínimas de antipsicóticos es una estrategia adecuada para tratar a los pacientes con un primer episodio psicótico, y que los neurolepticos atípicos, como la risperidona, presentan menos síntomas extrapiramidales.

Es importante reconocer el momento en que se puede descontinuar el tratamiento farmacológico de los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia. Sin

embargo, no se cuenta con información que sugiera cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento antipsicótico. Los estudios que examinan el índice de recaídas durante el primer año posterior a la discontinuación del tratamiento de los pacientes que experimentaron un primer episodio, han mostrado distintos resultados. Por ejemplo, los índices de recaída en un año que dan Johnson (34), Kane (35) y Crow (16) son de 29%, 41%, y 56%, respectivamente. Los sujetos del estudio de Crow (16) se subdividieron en dos grupos: los que tenían menos de un año con el padecimiento cuando iniciaron el tratamiento, y aquellos que tenían más de un año con el padecimiento cuando iniciaron el tratamiento. Esto contrastó con los hallazgos en los pacientes que se mantuvieron bajo tratamiento farmacológico. Aunque en el estudio de Johnson (34), sólo 4 pacientes se mantuvieron bajo tratamiento antipsicótico, Kane (35) encontró índices de recaída de 0% en los pacientes de su muestra, mientras que Crow (16) encontró índices de recaída de 20% en los pacientes que habían estado enfermos menos de un año antes de recibir tratamiento, y 67% en aquellos que habían estado enfermos durante más de un año antes de recibir tratamiento.

Estos resultados contradictorios en el índice de recaídas pueden deberse a varios factores que incluyen: la administración de medicamentos, las intervenciones psicosociales y el tiempo que permanecieron sin tratamiento. Sin embargo de los resultados aportados por estos estudios, aunque son variados, se puede concluir que es necesario mantener el tratamiento con antipsicóticos en los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia para prevenir la recaída (84).

Otras variables relacionadas con las recaídas son: la expresión emotiva de la familia del paciente, que puede predecir la recaída (61), la utilización de antipsicóticos de depósito, los cuales se relacionan con un índice de recaídas de entre 0 y 7% (32,35) y, por último, la aplicación de intervenciones psicosociales que disminuye el índice de recaídas (27).

Conclusiones

Aunque los estudios sobre el tratamiento de los pacientes con un primer episodio psicótico son limitados, aun así proporcionan suficientes datos para establecer la eficacia del tratamiento antipsicótico tanto en la fase aguda como en la prevención de la recaída durante los dos primeros años posteriores a su estabilización. En comparación con los pacientes crónicos, un gran porcentaje de pacientes con un primer episodio psicótico responden al tratamiento farmacológico (50), sin embargo entre 10 y 20% de ellos pueden ser resistentes al tratamiento antipsicótico convencional durante este primer episodio. Los que sólo han tenido un primer episodio psicótico parecen ser más vulnerables a presentar efectos secundarios en comparación con los pacientes crónicos.

Varios investigadores han indicado que pasan entre 12 y 24 meses antes de que los pacientes que experimentan el primer episodio psicótico activo reciban tratamiento (8, 23, 46, 51). La relación entre la duración

de la psicosis no tratada y el tiempo necesario para alcanzar la remisión aún no se ha definido, sin embargo los pacientes con una prolongada psicosis no tratada presentan un mal pronóstico de recuperación sindrómica y funcional (30).

Aunque el tratamiento antipsicótico está indicado para controlar los síntomas psicóticos agudos, y en los estudios sobre el primer episodio, con un seguimiento de uno o dos años se ha comprobado que reduce la vulnerabilidad a las recaídas, la pregunta que falta por responder es cuánto tiempo se puede mantener un tratamiento profiláctico. A pesar de la reducción de las recaídas con un tratamiento de mantenimiento, los datos proporcionados por los estudios de seguimiento de dos años indican que una proporción significativa de pacientes no recaerán durante este periodo (16). El tratamiento de mantenimiento durante uno a dos años, seguido por la reducción gradual del medicamento (20% cada mes) junto con un tratamiento psicosocial que ponga énfasis en la psicoeducación del paciente y su familia, parece ser la recomendación más adecuada (24). Mientras se reduce el medicamento, tanto el paciente como su familia deben estar en contacto con el psiquiatra para determinar si hay síntomas que indiquen que puede recaer, tales como alteraciones del sueño, aislamiento social, suspicacia o ideas de referencia. Además, los clínicos deben evaluar frecuentemente a estos pacientes para detectar los signos de una recaída, especialmente en aquellos pacientes que no pueden identificar estos síntomas por sí mismos. Los riesgos y beneficios de retirar o continuar el tratamiento deben ser discutidos con el paciente y su familia antes de empezar a reducir el tratamiento y se debe obtener su consentimiento por escrito.

Las investigaciones recientes han permitido comprobar que la estrategia de administrar dosis mínimas de neurolepticos son efectivas en el tratamiento de los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia. Utilizando la tomografía por emisión de positrones se ha podido establecer que un porcentaje de ocupación en los receptores D₂, menor de 60%, se relaciona con una mala respuesta clínica, y una ocupación mayor de 75% aumenta el riesgo de presentar síntomas extrapiramidales (21). Las dosis relativamente bajas de haloperidol, por ejemplo, 2 mg/día, originan una ocupación en los receptores D₂ que excede, en la mayoría de los casos, de 60% (38), y se ha demostrado que la falta de respuesta no se relaciona con un bloqueo dopaminérgico inadecuado (81), lo cual es un argumento en contra del empleo excesivo de altas dosis de neurolepticos para alcanzar la mejoría clínica (68).

La respuesta con dosis mínimas de antipsicóticos en los pacientes con un primer episodio psicótico sugiere que pueden administrarse diferentes dosificaciones entre las etapas temprana y tardía de la enfermedad. Sin embargo, existen evidencias de que los pacientes

crónicos también responden a las dosis mínimas de antipsicóticos. Al parecer, los pacientes que han tenido un primer episodio psicótico y reciben dosis mínimas de haloperidol (2-5 mg/día) presentan una mejor respuesta clínica que los que reciben dosis mayores de 5 mg/día (82). Esto sugiere que los que no responden pueden ser identificados por su falta de respuesta a dosis mínimas, pero esto tendrá que ser evaluado con estudios de seguimiento (68).

Los antipsicóticos atípicos, como la clozapina, la risperidona, la quetiapina, la olanzapina y, recientemente la ziprazidona y el sertindol comparten las características de mejorar los síntomas negativos al bloquear los receptores 5HT₂, tienen eficacia en los síntomas positivos por bloqueo de receptores D₂ y producen menos síntomas extrapiramidales por su relación 5HT₂-D₂ (37, 59). Al igual que otros investigadores, consideramos que los antipsicóticos atípicos deben ser el tratamiento de primera opción para los pacientes con un primer episodio psicótico, ya que mejoran la adherencia terapéutica al permitir mantener un tratamiento a largo plazo. Desafortunadamente, la clozapina causa alteraciones hematológicas que deben ser monitoreadas mediante análisis sanguíneos, específicamente de leucocitos, por lo que este medicamento no puede ser utilizado como tratamiento de primera elección, sino que habrá que considerarlo como una opción para el manejo de los pacientes resistentes.

El tratamiento del primer episodio psicótico, además de incluir la farmacoterapia, debe complementarse con intervenciones psicosociales tales como la psicoeducación, el manejo del estrés, la psicoterapia, el entrenamiento de habilidades sociales y vocacionales, etc. Es necesario una evaluación integral del paciente para establecer el tratamiento más adecuado, y el entrenamiento de otros profesionales de la salud para que puedan detectar oportunamente el trastorno (21).

La evaluación integral de un paciente que ha experimentado el primer episodio psicótico permite conocer las variables relacionadas con su recuperación y su recaída, y los estudios sobre el primer episodio permiten administrar un tratamiento oportuno que podría mejorar el pronóstico. Sin embargo, la mayoría de estos estudios han comprobado que estos pacientes tardan alrededor de uno o dos años en recibir tratamiento especializado, por lo que en la actualidad se están desarrollando programas dirigidos a la intervención temprana durante la fase prodrómica de la enfermedad (20, 57, 58). Este tipo de estudios necesitan ser multicéntricos para contar con una muestra lo suficientemente amplia que permita establecer su eficacia.

Agradecimientos

Proyecto financiado por CONACYT, número 828P-H.

REFERENCIAS

1. ADDINGTON D, ADDINGTON J: Assessing depression in schizophrenia: The Calgary Depression Scale. *British Journal of Psychiatry* (Supl 22), 39-44, 1993.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: DSM-III-R: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Tercera edición revisada. American Psychiatry the Association Press, Washington, 1987.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*. IV edición. American Psychiatric Association Press, Washington, 1995.
4. ANDREASEN NC: *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS). The University of Iowa, Iowa, 1984.
5. ANDREASEN NC, ARNDT S, MILLER D, FLAUM M, NOPOULOS P: Correlation Studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: An Overview and Update. *Psychopathology*, 28(7):7-17, 1995.
6. APIQUIAN R, PAEZ F, LOYZAGA C, CRUZ E, GUTIERREZ D, SUAREZ J, ULLOA RE, FRESAN A, VALLEJO G, NICOLINI H, MEDINA-MORA ME: Estudio mexicano del primer episodio psicótico. Resultados preliminares, características sociodemográficas y clínicas. *Salud Mental*, 20 (Supl. 3): 1-7, 1997.
7. APIQUIAN R, TAPIA RO, PAEZ F, FRESAN A, VALLEJO G, NICOLINI H: Validez y confiabilidad de la Escala de Evaluación de Manía. *Salud Mental*, 20(3):23-29, 1997.
8. APIQUIAN R, PAEZ F, LOYZAGA C, NICOLINI H, FRESAN A, VALLEJO G: *Pathways to Care for Patients with First Episode Psychosis in Mexico*. APA Annual Meeting. Toronto, 1998.
9. BARNES TRE: A rating scale for drug induced akathisia. *British Journal of Psychiatry*, 154:672-676, 1989.
10. BEISER M, FLEMING JAE, IACONO WG, LIN T: Refining the diagnosis of schizophreniform disorder. *American Journal of Psychiatry*, 145: 695-700, 1988.
11. BUSTAMANTE S, MAUREN K, LOFFLER W, y cols.: Depression in the early course of schizophrenia. *Fortschottder Neurologie-Psychiatrie*, 62:317-329, 1994.
12. CANINO GJ, BIRD HRM, SHROUT PE, y cols.: The Spanish DIS. Reliability and concordance with clinical diagnoses in Puerto Rico. *Archives of General Psychiatry*, 44:720-726, 1987.
13. CANNON-SPOOR E, POTKIN SG, WYATT RJ: Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 8:470-484, 1982.
14. CARPENTER WT Jr, KIRKPATRICK B: The heterogeneity of the long-term course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 14:645-652, 1988.
15. CHAKOS MH, MAYERHOFF DI, LOEBEL AD, ALVIR JM, LIEBERMAN JA: Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first-episode of schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin*, 28 (1):81-86, 1992.
16. CROW TJ, MACMILLAN JF, JOHNSON AL, JOHNSTONE EC: The North Wick Park Study of first episodes of schizophrenia II. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *British Journal Psychiatry*, 148: 120-127, 1986.
17. DIMASCIO A, BERNARDO DL, GREENBLAT DJ, MARDER JE: A controlled trial of amantadine in drug-induced extrapyramidal disorders. *Archives of General Psychiatry*, 33:599-602, 1976.
18. DION GL, THEN M, ANTHONY WA, WATERNAUX CM: Symptoms and functioning of patients with bipolar disorder six months after hospitalization. *Hospital Community Psychiatry*, 39:652-657, 1988.
19. FALLOON IRH, MARSHALL GN, BOYD JL, RAZANI J, WOOD R, SEVERIO C: Relapse in schizophrenia: A review of the concept and its definitions. *Psychological Medicine*, 13:469-477, 1983.
20. FALLOON IRH, KYDD RR, COVERDALE JH: Early detection and intervention of initial episodes of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22:271-282, 1996.
21. FALLOON IRH, HELD T, RONCONE R, COVERDALE JH, LAIDLAW TM: Optimal treatment strategies to enhance recovery from schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 32:43-49, 1998.
22. FARDE L, NORDSTROM AL, WIESEL FA: Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Archives of General Psychiatry*, 49:538-544, 1992.
23. FENTON WS: Course and outcome in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 10:40-44, 1997.
24. FRANCES A, DOCHERTY JP, KAHN DA: Treatment of schizophrenia. The expert consensus guidelines series. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57 (supl. 12B):1-57, 1996.
25. FRANK E, PRIEN R, JARRET RB, KELLER MB, KUPFER DJ, LAVORI PW, RUSH AJ, WEISSMAN MM: Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder, remission, recovery, relapse and recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 48:851-855, 1991.
26. GANGULI R, BRAR JS: Generalizability of first-episode studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18:463-469, 1992.
27. GOLDSTEIN M, RODNICK E, EVANS J: Drug and family therapy in aftercare of acute schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 35:1169-1177, 1978.
28. GUY W: ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education and Welfare, Bethesda, 1976.
29. HAAS GL, SWEENEY TA: Premorbid and onset features of first episode schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18:373-386, 1992.
30. HARRISON G, CROUDACE T, MASON P, GLAZEBROOK C, MEDLEY I: Predicting the long-term outcome or schizophrenia. *Psychological Medicine*, 26(4):697-705, 1996.
31. HEINRICHS DW, BUCHANAN RW: Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 145:11-18, 1988.
32. HOGARTY GE: Delimitations of antipsychotic medications on schizophrenia relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment. *Journal of Psychiatry Research* (en prensa), 1998.
33. HOUSE A, BOSTOCK J, COOPER JE: Depressive syndromes in the first year following onset of first schizophrenic illness. *British Journal of Psychiatry*, 151:773-779, 1987.
34. JOHNSON DAW: The duration of maintenance therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 53:339-352, 1979.
35. KANE JM, RIFKIN A, QUITKIN F, NAYAK D, RAMOS-LORENZI J: Fluphenazine vs. placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 39:70-73, 1982.
36. KANE JM, HOONIGFELD G, SINGER J, MELTZER H y GRUPO DE ESTUDIO COLABORATIVO DE CLOZAPINE: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45:789-796, 1988.
37. KAPUR S, REMINGTON G, ZIPURSKY RB: The D2 dopamine receptor occupancy and its relation to extrapyramidal symptoms: A PET study. *Life Science*, 10:103-107, 1995.
38. KAPUR S, REMINGTON G, ZIPURSKY RB, JONES C: High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: A PET study. *American Journal of Psychiatry*, 153: 948-950, 1996.
39. KAY SR, FISZBEIN A, OPLER LA: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2):261-276, 1987.
40. KAY SR, FIZBEIN A, VITAL-HERNE M, SILVA L: Positive and Negative Syndrome Scale-Spanish Adaptation. *Journal of Nervous Mental Diseases*, 178:510-517, 1990.
41. KESHAVAN MS, SCHOOLER NR: First-episode studies

- in schizophrenia: Criteria and characterization. *Schizophrenia Bulletin*, 18:491-513, 1992.
42. KESHAVAN MS, SCHOOLER NR, SWEENEY JA, HAAS GL, PETTEGREW JW: Research and treatment strategies in first-episode psychoses. *British Journal of Psychiatry* 172 (Supl. 33):60-65, 1998.
 43. KIRCH DG, KEITH SJ, MATTHEWS SM: Research on First-Episode Psychosis: Report on a National Institute of Mental Health Workshop. *Schizophrenia Bulletin*, 18:179-184, 1992.
 44. KOPALA LC, FREDRIKSON D, GOOD KP, HONER WG: Symptoms in neuroleptic naive, first-episode schizophrenia: Response to risperidone. *Biological Psychiatry*, 39:296-298, 1996.
 45. LARSEN TK, MCGLASHAN TH, JOHANNESSEN JO, VIBE-HANSEN L: First-episode schizophrenia: II. Premorbid patterns by gender. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2):257-269, 1996.
 46. LARSEN TK, MCGLASHAN TH, MOE LC: First-episode schizophrenia: Early course parameters. *Schizophrenia Bulletin*, 22:241-256, 1996.
 47. LIEBERMAN JA, ALVIR MJ, WOERNER M, DEGRETT G, BILDER RM, ASHTARI M, BOGERTS B, MAYERHOFF DI, GEISLER SH, LOEBEL A, LEVY DL, HINRICHSSEN G, SZYMANSKI S, CHAKOS M, KOREEN A, BORENSTEIN M, KANE JM: Prospective study of psychobiology in first-episode schizophrenia at Hillside Hospital. *Schizophrenia Bulletin*, 18(3):351-370, 1992.
 48. LIEBERMAN JA, JODY D, ALVIR J, ASHTARI M, LEVY DL, BOGERTS B, DEGREEF G, MAYERHOFF DI, KUPER T: Brain morphology, dopamine and eye-tracking in first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 50:357-367, 1993.
 49. LIEBERMAN JA, JODY D, GEISLER S, ALVIR J, LOEBEL A, SZYMANSKI S, WOERNER M, BORENSTEIN M: Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 50:369-376, 1993.
 50. LIEBERMAN JA, KOREEN AR, CHAKOS M, SHEITMAN B, WOERNER M, ALVIR J, BILDER R: Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: Implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 9:5-9, 1996.
 51. LOEBEL AD, LIEBERMAN JA, ALVIR MJ, MAYERHOFF DI, GEISLER SH, SZYMANSKI SR: Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 149:1183-1188, 1992.
 52. LOPEZ M, RODRIGUEZ S, APIQUIAN R, PAEZ F, NICOLINI H: Estudio de traducción y validación de la Escala de Ajuste Premórbido para Pacientes con Esquizofrenia. *Salud Mental* 19 (Supl 3):24-29, 1996.
 53. MAY P, TUMA AH, DIXON WJ: Schizophrenia- A follow-up study of results of treatment- I design and other programs. *Archives of General Psychiatry*, 33:474-478, 1976.
 54. MAY P, TUMA AH, YALE C, POTEPA P, DIXON WJ: Schizophrenia- A followup study or results of treatment: II. Hospital stay over two to five years. *Archives of General Psychiatry*, 33:481-486, 1976.
 55. MAY P, TUMA AH, DIXON WJ: Schizophrenia: A follow-up study of the results of five forms of treatment. *Archives of General Psychiatry*, 38:776-784, 1981.
 56. McEVOY JP, HOGARTY GE, STEINGARD S: Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia: A controlled study of neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Archives of General Psychiatry*, 48:1779, 1991.
 57. MCGLASHAN TH, JOHANNESSEN JO: Early detection and intervention with schizophrenia: Rationale. *Schizophrenia Bulletin*, 22:201-217, 1996.
 58. MCGORRY PD, EDWARDS J, MIHALOPOULOS C y cols: EPPIC: An evolving system of early detection an optimal management. *Schizophrenia Bulletin*, 22:305-326, 1996.
 59. MELTZER HY: The mechanisms of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bulletin*, 17:263-287, 1991.
 60. NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH: Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). Early Clinical Drug Evaluation. *Unit Intercom*, 4:3-6, 1975.
 61. NUECHTERLEIN KH, DAWSON ME, GITLIN M, VENTURA J, GOLDSTEIN NG, SNYDER KS, YEE CM, MINTZ J: Developmental processes in schizophrenic disorders: Longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophrenia Bulletin*, 18(3):387-425, 1992.
 62. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: Trastornos Mentales y del Comportamiento. *Clasificación Internacional de Enfermedades*. 10a. edición (CIE-10). Ed. Meditor, Madrid, 1993.
 63. ORTEGA HA, JASSO A, CECENA G, HERNANDEZ CA: La validez y reproductibilidad de dos escalas para evaluar los síntomas extrapiramidales inducidos por neurolepticos. *Salud Mental*, 14(3):1-5, 1991.
 64. ORTEGA-SOTO HA, BRUNNER E, APIQUIAN R, DE LA TORRE MP, PINEDO H, CHAVEZ JL, MORENO J, PAEZ F: Efecto terapéutico de las dosis umbrales de antipsicóticos. *Anales, 4 Reseña de la VII Reunión de Investigación IMP*, 1993.
 65. ORTEGA HA, GRACIA S, IMAZ B, PACHECO J, BRUNNER E, APIQUIAN R, DE LA TORRE MP: Validez y reproductibilidad de una escala para evaluar la depresión en pacientes esquizofrénicos. *Salud Mental*, 17(3):14-7-14, 1994.
 66. OVERALL JE, GORHAM DR: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*, 10:799-812, 1962.
 67. PEARLSON GD, KREGER L, RABINS PV, CHASE GA, COHEN B, WIRTH JB, SCHLAEPFER TB, TUNE LE: A chart review study of late-onset and early onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 146:1568-1574, 1989.
 68. REMINGTON G, KAPUR S, ZIPURSKY RB: Pharmacotherapy or first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 172 (Supl 33):66-70, 1998.
 69. SARTORIOUS N, JABLENSKY A, KORTEN A: Early manifestations, incidence of schizophrenia in different cultures. *Psychological Medicine*, 16:909-928, 1986.
 70. SCOTTISH SCHIZOPHRENIA RESEARCH GROUP: The Scottish First Episode Schizophrenia Study. II. Treatment: Pimozide versus Flupenthixol. *British Journal of Psychiatry*, 150:334-338, 1987.
 71. SHEITMAN B, LEE H, STRAUSS R, LIEBERMAN JA: The evaluation and treatment of first-episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 23(4):653-661, 1997.
 72. SPITZER RL, ENDICOTT JE, ROBINS E: *Research Diagnostic Criteria (RDC) for a Select Group of Functional Disorders*. Tercera edición. New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, Nueva York, 1978.
 73. SPITZER RL, ENDICOTT J, ROBINS E: *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia- Change Version (SADS-C)*. New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research Unit, Nueva York, 1978.
 74. SPITZER RL: Psychiatric diagnosis: Are clinicians still necessary? *Comprehensive Psychiatry*, 24:399-411, 1983.
 75. SPITZER RL, WILLIAMS JBW, GIBBON M: *Structured Clinical Interview for DSM-III-R-Patient version (SCID-P, 4/1/88)*. New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, Nueva York, 1988.
 76. STRAKOWSKI SM, KECK PE, MCELROY SL, LONEZAK HS, WEST SA: Chronology of comorbid and principal syndroms in first-episode psychosis. *Comprehensive Psychiatry*, 36(2):106-112, 1995.
 77. STRAUSS JS, CARPENTER WT Jr: The prediction of outcome in schizophrenia: I Characteristics of outcome. *Archives of General Psychiatry*, 27:739-746, 1972.
 78. TOHEN M, STOLL AL, STRAKOWSKI SM, GLANNI L, MAYER FP, GOODWIN DC, KOLBRENER ML, MADIGAN AM: The Mc Lean First-Episode Psychosis Project: Six Month Recovery and Recurrence Outcome. *Schizophrenia Bulletin*, 18(2):273-281, 1992.
 79. VALENCIA M, ROJAS E, GONZALEZ C, RAMOS L, VILLATORO J: Evaluación del Funcionamiento Social de Pacientes de un Centro de Salud. *Salud Pública Mexicana*, 31:674-687, 1989.
 80. VAZQUEZ-BARQUERO JL, GAITE L, ARTAL J, DIEZ MJF,

- HERRERA CS, WILLIAMS Y: *Report on the Spanish Translation of the SCAN, Schedules and Glossary*. Informe a la Organización Mundial de la Salud. Unidad de Investigación en Psiquiatría Social de Cantabria, Santander, 1992.
81. WOLKIN A, BAROUCHE F, WOLF AP: Dopamine locate blockade and clinical response. Evidence for two biological subtypes of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 146:905-908, 1989.
 82. WONG J, ZIPURSKY RB, BEISER M: Optimal haloperidol dosage for first-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 39:513, 1996.
 83. WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Scan Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*. Schedules. WHO Ginebra, 1992.
 84. WYATT RJ, DAMIANI M, HENTER ID: First-episode schizophrenia early intervention and medication discontinuation in the context of course and treatment. *British Journal of Psychiatry*, 172(Supl. 33):77-83, 1998.
 85. YOUNG RC, BIGGS JT, ZIEGLER VE, MEYER DA: A Rating Scale for Mania. Reliability, Validity and Sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133:429-435, 1978.