

Esquizofrenia. Impacto del no tratamiento en la evolución y su vinculación con las intervenciones terapéuticas tempranas

Revisión

Resumen

Se presenta una revisión de la literatura acerca de las intervenciones terapéuticas tempranas en la esquizofrenia: las que acortan el tiempo de psicosis no tratada (DUP) y las que pretenden actuar en el período prodrómico del trastorno. Se discute la incidencia de estas intervenciones en el curso de la esquizofrenia tanto a corto como a largo plazo. Se postula que el DUP es un marcador de riesgo del trastorno. Se desarrolla los fundamentos éticos, las bases racionales y las consideraciones sobre la relación costo/beneficio de dichas intervenciones.

Se concluye en la ausencia de pruebas concluyentes que demuestren que las intervenciones tempranas mejoren el pronóstico del trastorno, pero que las mismas deben realizarse con vistas a reducir la "toxicidad psicosocial" con un enfoque de salud pública en un marco de prevención secundaria. Se recomienda a los psiquiatras proveer tratamiento fase específico en espera de pruebas más concluyentes sobre el resultado de dichas intervenciones.

Palabras clave

Esquizofrenia

Curso

Resultado

Tiempo de psicosis no tratada (DUP)

Intervención temprana

"Toxicidad psicosocial"

Summary

This is a review of literature concerning early therapeutic interventions on schizophrenia: those which reduce the duration of untreated psychosis (DUP) and those that aim to act on the condition's prodromal period. The incidence of these interventions on the course of the schizophrenia is discussed both in the long and short term. It is proposed that DUP is an indicator of risk from the condition. The ethical foundations, rational bases and considerations on the cost/benefit ratio of these interventions are developed.

The conclusion is reached that, although there is an absence of conclusive evidence to show that early interventions improve the condition's prognosis, nevertheless they should be carried out as a way of reducing "psychosocial toxicity" using a public health service approach in the context of secondary prevention. Psychiatrists are recommended to provide phase-specific treatment while awaiting more conclusive tests on the results of these interventions.

Key words

Schizophrenia

Course

Outcome

Duration of untreated psychosis (DUP)

Early intervention

"Psychosocial toxicity"

Autor

Vicente Pardo

Ex Profesor Adjunto de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina de la República Oriental del Uruguay.

Correspondencia:

Av. Brasil 2547/902.
Montevideo, Uruguay.
surpa@adinet.com.uy
Teléfono: 709 9010

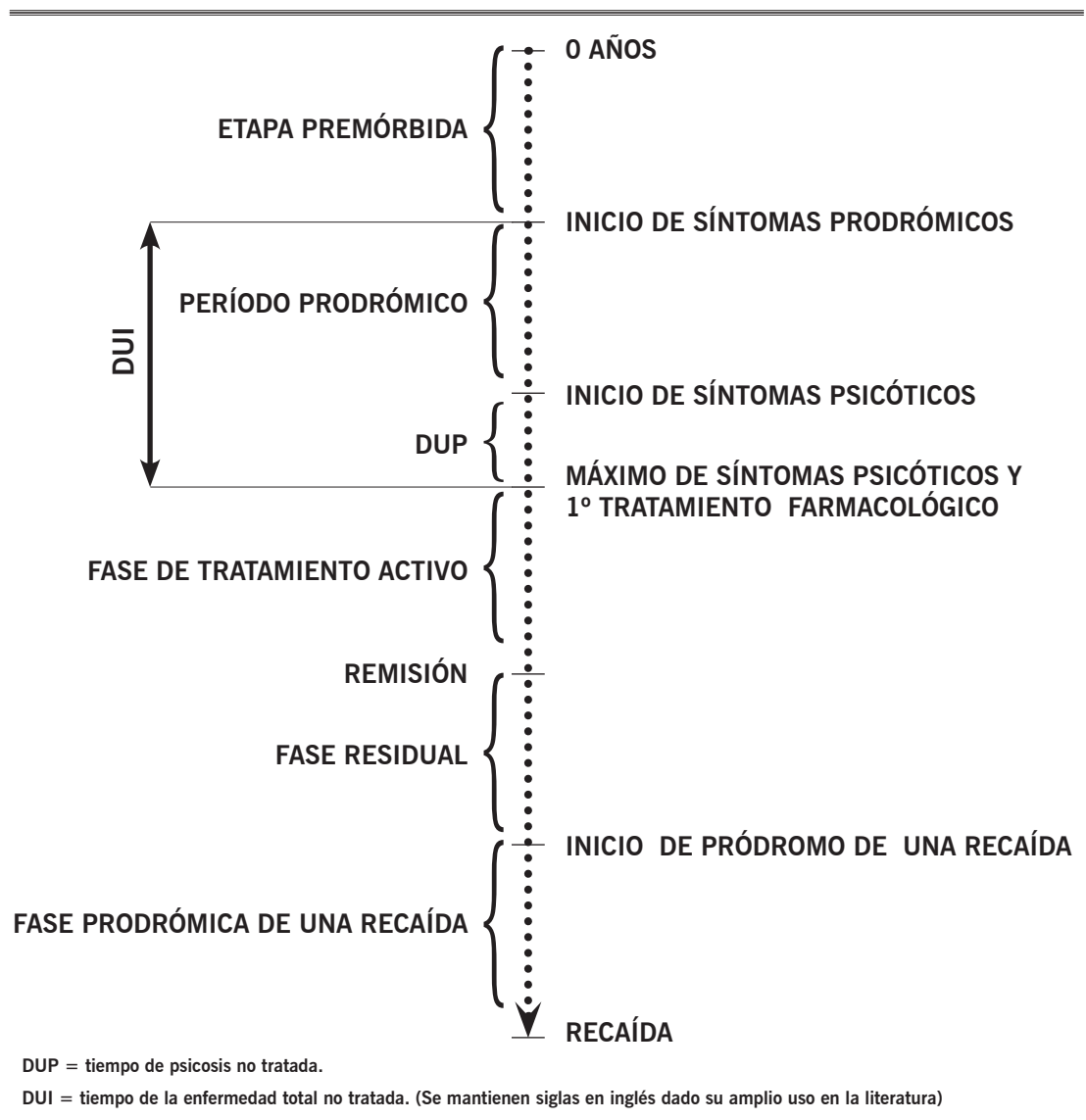
Introducción

El curso de la esquizofrenia es muy heterogéneo con variaciones que van desde una completa recuperación a una grave incapacidad crónica, pasando por patrones con episodios psicóticos recurrentes con recuperación parcial y formas con síntomas y deterioros funcionales persistentes en diversos grados¹. Esta variabilidad ya había sido destacada por los autores clásicos, enfatizando Kraepelin el debilitamiento terminal como criterio diagnóstico crucial² y Bleuler la tendencia del curso de la enfermedad hacia un deterioro esquizofrénico³. La historia natural del

trastorno comprende las etapas: premórbida, prodrómica, primer episodio psicótico, curso temprano, primer tratamiento, remisión, fase residual, a las que pueden seguir nuevos empujes psicóticos con consecuentes etapas residuales⁴ (Figura 1).

Es importante distinguir los términos curso y resultado. Mientras el curso es una noción evolutiva global que incluye múltiples aspectos, el concepto de resultado (en inglés outcome) implica la evaluación del curso en una determinada dimensión del mismo (por ejemplo, síntomas negativos con relación a un tratamiento). En este sentido el resultado es un aspecto del curso⁵.

Figura 1



Por muchos años se ha discutido la premisa kraepeliniana acerca del deterioro progresivo y de por vida del trastorno. En 1955 sostiene: a) la existencia de “empujes esquizofrénicos evolutivos que acentúan los rasgos de la discordancia”, constituyendo así “fases activas del proceso”, y b) la instalación de la cronicidad luego del segundo o tercer empuje, llegando así al 70-75% de “enfermos crónicos”^{6, 7}.

En tal sentido los estudios europeos de seguimientos durante varios años de las décadas 70 y 80 del siglo XX, concluyeron en una noción de la enfermedad con una evolución no tan deteriorante⁸. Posteriormente se estableció que estos trabajos que afirman una evolución más benigna se basaron en criterios diagnósticos amplios (criterios bleulerianos) que incluían formas psicóticas agudas y persistentes no esquizofrénicas y trastornos del estado de ánimo, de mejor evolución⁹.

McGlashan en 1988, en una revisión de los estudios de seguimiento norteamericanos de largo plazo de la esquizofrenia, postuló que el trastorno –si bien deteriorante– no tiene un avance progresivo de por vida “cuesta abajo”, indefectiblemente a la “demencia”. Planteó además que el curso deficitario se daba sobre todo en los 5 a 10 primeros años con una meseta de estabilización posterior¹⁰.

En 1991, Carpenter y Strauss, en el estudio Piloto Internacional sobre Esquizofrenia, en un seguimiento de 2 a 11 años desde el inicio de la enfermedad extrajeron las siguientes conclusiones: a) el deterioro temprano se estabilizaba en los dos primeros años de la enfermedad, b) el 75% no tenía cambios en recaídas, síntomas residuales ni en los funcionamientos ocupacional y social en dicho lapso, y c) 1/3 de los pacientes mostraba alguna mejoría a los 11 años¹¹.

Los actuales manuales diagnósticos han recogido los resultados de estas investigaciones. Mientras los DSM-III y DSM-III-R establecían que el deterioro residual aumentaba con el correr del tiempo, el DSM-IV y la CIE-10 enfatizan la diversidad evolutiva de la enfermedad contemplando diferentes variaciones del curso: exacerbaciones y remisiones, remisión total o completa, estabilidad relativa, empeoramiento

progresivo con incapacidad grave, cronicidad y evolución continua^{12, 13}.

La historia natural de la esquizofrenia ha ido ganado en precisión descriptiva y evolutiva con los trabajos de Häfner y cols. Según este autor, en estudios retrospectivos de pacientes con el primer episodio psicótico de este trastorno la fase prodrómica media es de 5 años, siendo los primeros síntomas en aparecer los depresivos, negativos y cognitivos; el deterioro social suele preceder en 2 a 4 años al primer tratamiento psiquiátrico. El tiempo de acumulación de síntomas psicóticos (lapso entre la aparición del primer síntoma de psicosis y su punto máximo de intensidad) suele rondar un año de duración¹⁴⁻¹⁶. De acuerdo con esto los pacientes con esquizofrenia estarían siendo captados y tratados muy tardíamente por los sistemas de asistencia.

Por otra parte, entre los predictores clínicos asociados a un mal pronóstico, se destacan: inicio insidioso, síntomas negativos prominentes, edad temprana al inicio de la enfermedad, deterioros cognitivos severos, pobre funcionamiento social premórbido, pobres adquisiciones educacionales previas y sexo masculino^{1, 17, 18}. A su vez, el pobre funcionamiento premórbido suele asociarse a: género masculino, inicio más temprano de los síntomas psicóticos, síntomas negativos, tipos deficitarios y pobre respuesta al tratamiento¹⁹.

Los fármacos antipsicóticos: ¿han cambiado la evolución de la esquizofrenia a corto y largo plazo? ¿En qué grado?

Indudablemente el advenimiento de los fármacos antipsicóticos en la década de los 50 del siglo XX cambió la teoría y la práctica de la esquizofrenia²⁰. Un destacado estudio de seguimiento de 22 a 28 años de Huber et al., tomando una amplia muestra de 502 pacientes que incluye la etapa pre y la post neuroléptica, demostró que el subgrupo de pacientes que no fue tratado durante sus episodios psicóticos iniciales (43%) tuvo

significativamente peores remisiones que aquellos que sí fueron tratados con terapia electroconvulsiva y/o psicofarmacológica. Asimismo, los que recibieron antipsicóticos tenían mayores posibilidades de obtener una completa remisión²¹.

Wyatt en 1991 revisó 22 estudios a fin de evaluar el impacto del tratamiento con neurolepticos sobre el curso de la enfermedad y, básicamente, extrajo tres conclusiones: a) la intervención temprana, en el primer brote de la enfermedad, con neurolepticos incrementó las posibilidades de una mejor evolución a largo plazo dando como resultado un menor número de recaídas y de hospitalizaciones; b) un grupo de pacientes estabilizados a los que les fue discontinuada la administración de neurolepticos y sufrió recaídas requirió de más tiempo para retornar a su funcionamiento previo; y c) dado que algunos pacientes quedaban con un deterioro residual si los síntomas psicóticos permanecían activos, postuló que la psicosis, además de ser desmoralizante, podía ser “biológicamente tóxica”²².

La eficacia de las drogas neurolepticas –en cuanto tratamiento de mantenimiento– en la prevención de recaídas ha sido suficientemente demostrada²³⁻²⁵. También se demostró evidencia en cuanto a que el agregado de un tratamiento psicosocial bien aplicado mejora sensiblemente la eficacia preventiva del neuroleptico²⁶.

En cuanto a los fármacos antipsicóticos de nueva generación o “atípicos”, si bien la experiencia con ellos es más corta, hay suficientes pruebas de una eficacia igual a la de los neurolepticos en el tratamiento de los episodios psicóticos agudos con posibles ventajas en cuanto a la mejoría de síntomas negativos, cognitivos y depresivos. También tendrían una eficacia superior en la reducción de la tasa de recaídas y en la mejoría de la calidad de vida^{27, 28}.

A pesar de estos significativos avances, al día de hoy, “el debate continúa acerca de si la introducción de los antipsicóticos ha afectado el curso y el pronóstico final de los trastornos psicóticos esquizofrénicos”¹.

Lieberman sostiene que entre el 30 y el 60% de los pacientes con esquizofrenia pueden de-

nir resistentes o solo responder parcialmente al tratamiento, implicando así el desarrollo de formas más graves de la enfermedad. De esto infiere que un limitado mecanismo neurodegenerativo opera durante la fase psicótica y activa de la enfermedad, que se sobre agrega al trastorno del neurodesarrollo preexistente²⁹. Este proceso neurodegenerativo abarcaría la fase prodrómica y los 5 años inmediatamente posteriores al primer episodio psicótico agudo de la enfermedad. Su postura queda así emparentada con la de Wyatt²². Así, la repetición de episodios psicóticos en los primeros años de la enfermedad condicionaría una peor evolución del trastorno. De acuerdo con este postulado la prevención de episodios psicóticos recurrentes sería fundamental para impedir la progresión de la enfermedad³⁰.

DUP: nuevo constructo para predecir el curso

En la década de los 90 del siglo XX –en acuerdo al movimiento de la medicina hacia las intervenciones preventivas– surge una tendencia a tratar la esquizofrenia en sus etapas más tempranas^{4, 31, 32}.

La prevención primaria en la esquizofrenia es harto problemática ya que implicaría la identificación de los factores causales de la enfermedad, los cuales son diversos y poco conocidos aún. Los factores de riesgo invocados son varios y van desde componentes genéticos, trastornos obstétricos, nacimiento en primavera o invierno, trastornos del neurodesarrollo, etc., que tornan lejano por ahora el objetivo planteado. La prevención secundaria en tanto intervención precoz, en cambio, tiene sensiblemente mayores posibilidades de efectivizarse en la práctica³¹.

Se ha planteado dos grandes líneas estratégicas de intervención precoz: a) en la etapa prodrómica, b) después del inicio del primer episodio psicótico agudo³³. Los síntomas prodrómicos en la esquizofrenia (trastornos en la concentración, pérdidas del interés y de la iniciativa, trastornos perceptivos, etc.)

no solo no son específicos³¹ sino que además suelen procesarse insidiosamente, lo cual hace que su detección sea muy difícil⁴, y a menudo retrospectiva. La gran dificultad para definir la fase prodrómica de la enfermedad se traduce en el hecho de que la lista de síntomas prodrómicos de la esquizofrenia del DSM-III y DSM-III-R no fue incluida en el DSM-IV^{31, 34}. Esto hace que la intervención precoz en la etapa prodrómica sea tan controversial como difícil de implementar. De todos modos, esto no ha sido obstáculo para que en los últimos años se hayan desarrollado en varios lugares del mundo múltiples programas de intervención temprana en esquizofrenia^{32, 35-38}.

Las intervenciones precoces durante la etapa psicótica de la enfermedad han tenido menos dificultades de ser implementadas. Básicamente apuntan a disminuir el tiempo de psicosis no tratada (en inglés: DUP = Duration of Untreated Psychosis). El DUP se define como el lapso entre el inicio de los síntomas psicóticos y el inicio del tratamiento con drogas antipsicóticas³⁹ (Figura 1). A partir de los primeros años de la década de los 90 hasta el presente, se han desarrollado múltiples artículos con programas tendientes a acortar el DUP, al punto que algún autor de habla hispana llega a hablar de una “sacralización” de este término en la literatura de investigación a partir de los primeros episodios psicóticos⁴⁰.

Estudios que correlacionan significativamente DUP y resultado a corto y largo plazo

a. Resultado a corto plazo

En 1992, Loebel et al., en USA, en un estudio de tres años de 70 pacientes con primer episodio a los que se trató con fármacos antipsicóticos durante las fases aguda y de seguimiento, halló un DUP medio de 52 semanas (casi un año), con valores medios del total de la enfermedad de casi tres años. Obtuvo una correlación positiva entre el DUP

y un mayor tiempo para obtener la remisión (menor respuesta al tratamiento). Asimismo, la correlación fue inversa entre la duración del DUP y el nivel de remisión. Estos resultados fueron independientes de: funcionamiento premórbido, edad de inicio, modo de inicio y de la severidad de la enfermedad al momento de comenzar el estudio⁴¹. Häfner, en 1993, en un amplio estudio epidemiológico en Alemania encontró valores medios de DUP de 1,9 años y de casi cinco años de la enfermedad total¹⁶. Larsen et al., en 1996, en Noruega, encontraron valores medios de DUP de 114 semanas (casi dos años), con un DUP medio en varones de casi tres años y de solo 39 semanas en mujeres. El DUP más largo fue asociado con: a) peores funcionamientos en los niveles laboral, social y global en el año previo a la admisión al tratamiento; b) un inicio más insidioso de la psicosis; y c) más síntomas negativos en la primera presentación clínica. No se halló asociación entre DUP más largo y la edad del inicio de la psicosis⁴². Una significativamente mayor duración del DUP en los varones (con el agregado de un deterioro más rápido que en las mujeres) fue confirmada en otros estudios¹⁹. El mismo Larsen en 1998, en otra muestra de pacientes en su primera hospitalización, halló un DUP mediano de 54 semanas con un DUP medio de 130 semanas. El grupo de DUP más largo se correlacionó con: a) más síntomas negativos, sobre todo: retraimiento emocional (N2 del PANSS), retracción social por pasividad/apatía (N4) y activa evasión social (G 16); b) peor funcionamiento global; y c) una red de apoyo social débil. El retraimiento emocional y la red de apoyo social débil fueron identificados como serios obstáculos para recibir tratamiento⁴³.

Black et al., en Canadá en el año 2000, en una pequeña muestra con un período de seguimiento de seis meses, hallaron un DUP mediano de 57 semanas. El grupo con DUP mayor de 57 semanas: a) al inicio mostró tasas más altas de síntomas negativos, sobre todo retracción social por pasividad/apatía (N4 del PANSS), y b) a los 6 meses tuvo tasas más altas de síntomas positivos (a pesar del tratamiento) y peor funcionamiento global³⁹. Otros estudios evidencian la asociación entre DUP largo e inicio muy temprano de la enfermedad⁴⁴. En Holanda, Linszen et al. trataron

con antipsicóticos y manejo familiar una muestra de 76 pacientes con primer episodio de esquizofrenia con DUP corto durante 15 meses. Luego fueron derivados a otros programas de asistencia estándar y reevaluados 5 años más tarde. Mientras que a los 15 meses la tasa de recaídas fue del orden del 15%, a los 5 años ($n = 71$) fue de 52%, con un 25% de síntomas psicóticos crónicos y un funcionamiento socio-ocupacional malo con alta tasa de desempleo, dependencia económica y baja calidad de vida. Concluyeron en que una intervención temprana bien realizada mejoraba la evolución de la esquizofrenia a corto plazo y que los cuidados asistenciales deben ser continuos para ser eficaces⁴⁵. En Canadá, Malla et al. con una muestra de 88 sujetos durante un año de tratamiento estudiaron variables de predicción y de resultado de las diferentes dimensiones de la psicopatología esquizofrénica. Hallaron diferentes predictores para diferentes dimensiones de resultado. Encontraron que los pacientes con menor DUP tuvieron un mejor nivel de remisión y que el DUP fue el único predictor independiente del nivel de remisión (indicado por la dimensión distorsión de la realidad)⁴⁶. Recientemente, Perkins y cols., en un meta-análisis, estudiaron las relaciones entre el DUP y la respuesta al tratamiento y también con la gravedad sintomática al momento de inicio del tratamiento. El menor DUP se relacionó con una respuesta más favorable al tratamiento antipsicótico objetivada por mejorías en: psicopatología general, síntomas positivos, síntomas negativos y en la capacidad funcional. Al comienzo del tratamiento el DUP se correlacionó con la gravedad de los síntomas negativos pero no con la gravedad de los síntomas positivos, la psicopatología general ni con la función cognitiva⁴⁷. Estudiando la relación entre DUP y el tiempo que demora en darse la respuesta terapéutica de las ideas delirantes y de las alucinaciones Gunduz-Bruce et al. encontraron: a) que el tiempo de respuesta fue significativamente mayor para las ideas delirantes que para las alucinaciones y b) el DUP fue el único factor predictivo significativo del tiempo de respuesta de las ideas delirantes, no sucediendo lo mismo en el caso de las alucinaciones⁴⁸.

b. Resultado a largo plazo

Bottlender et al. han postulado que los estudios de DUP de evaluación de resultados a largo plazo deben ser de un seguimiento de más de diez años de duración⁴⁹.

En Islandia, Helgason condujo un estudio de seguimiento de 20-21 años de duración de casi 2.400 pacientes con esquizofrenia desde su primera consulta. Objetivó que el lapso entre la aparición de los primeros síntomas y el primer contacto con un psiquiatra osciló entre los 6-7 años y que aquellos pacientes que solicitaron y consiguieron tratamiento más tempranamente tuvieron mejor evolución que los que lo hicieron más tarde⁵⁰. Las conclusiones quedan un poco acotadas por el hecho de que los diagnósticos fueron realizados con CIE-8 y CIE-9, con criterios menos restrictivos que los DSM-III y IV.

Waddington publicó en 1995 un trabajo muy interesante de 10 años de seguimiento de 88 pacientes esquizofrénicos con una muy larga duración de la enfermedad, muchos de ellos con ingresos a un hospital de Irlanda en la era preneuroleptica, con un DUP inicial medio de 17,1 + 12, 8 años. Obviamente, se trataba de una muestra con numerosos e importantes síntomas deficitarios. Después de haber controlado con métodos estadísticos la edad, la duración y la continuidad del subsiguiente tratamiento neuroleptico, la única otra variable asociada con el DUP inicial fue la mudez, como la forma de expresión más severa del síntoma negativo alogia o pobreza del habla. Los registros clínicos indicaban que todos los pacientes habían tenido floridos síntomas psicóticos en el pasado. La conclusión fue que a mayor duración de síntomas psicóticos no tratados, mayor probabilidad de evolución clínica hacia un profundo deterioro. Waddington sostenía en 1995 que los viejos psiquiatras de esa época tenían la impresión clínica de que los pacientes esquizofrénicos por entonces de mediana edad (ya tratados con neurolepticos) no evolucionaban más hacia estados de defecto tan graves como en la primera mitad del siglo XX⁵¹. Tal era la opinión en nuestro medio del Profesor Dr. Daniel Murguía⁵².

Más recientemente, Bottlender et al. en un estudio de seguimiento de 15 años en un grupo de 58 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia por el DSM-III-R desde su primera admisión encontró una correlación entre DUP más largo y síntomas negativos, positivos y de psicopatología general más pronunciados y un mayor deterioro social⁴⁹.

Estudios que no muestran correlación significativa entre DUP y resultado

Barnes et al. publicaron un estudio de 53 pacientes a partir de un primer episodio con evaluaciones clínicas, neuropsicológicas, tareas atencionales óculo-motoras y sociales, no encontrando asociación entre DUP o DUI ni con la evolución a un deterioro progresivo ni tampoco con el desarrollo de resistencia inicial al tratamiento con fármacos⁵³. Asimismo, Craig et al. en un trabajo de 24 meses de seguimiento de 155 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, 119 con trastorno bipolar con síntomas psicóticos y 75 con trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos, no encontraron asociación entre DUP y el curso de la enfermedad en sus resultados clínicos para ningún grupo diagnóstico⁵⁴. En otro estudio con 74 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia por el DSM-IV, la evaluación a los seis meses no halló correlación entre DUP y la severidad de los síntomas, el tiempo de remisión de los síntomas positivos ni con la calidad de vida. El DUP tampoco pronosticó un empeoramiento de resultado en el curso temprano de la enfermedad⁵⁵.

En un trabajo realizado por investigadores de varios países de Europa con 349 pacientes y con evaluaciones al inicio, 1,2 y 15 años ni el DUP, ni la edad, ni el género predijeron el resultado a largo plazo de la discapacidad social⁵⁶.

¿Es el DUP un factor de predicción clínica independiente?

El DUP ha sido postulado con insistencia y hasta con entusiasmo como un importante predictor de la historia natural del trastorno esquizofrénico⁵⁷, lo que ha adquirido un carácter controversial –sobre todo últimamente–, dado el hallazgo de diferencias importantes entre los resultados de diversos trabajos. A pesar de que muchos estudios sugieren fuertemente la asociación entre DUP más largo con un peor resultado tanto a corto como a largo plazo, hay importantes discrepancias entre los autores que no pueden ser soslayadas.

Clarke y O’Callaghan opinan que estos resultados conflictivos se explican por la existencia de diferencias en las muestras, mezcla de grupos diagnósticos y el manejo de diferentes conceptos de resultado³¹. Otros investigadores plantean que las conclusiones contradictorias entre distintos reportes podrían ser explicadas por uso de diferentes medidas de resultado y por falta de acuerdo en la definición de DUP “largo” vs. “corto” (un mes, seis meses, un año)⁵⁴. Otra dificultad radica en el hecho de que algunos estudios sobre DUP –quizá sobre todo los primeros– se han manejado con criterios diagnósticos de esquizofrenia más amplios al no haber utilizado los criterios diagnósticos del DSM-III, III-R y IV, incluyendo así pacientes de mejor evolución o con duración de los trastornos menor a seis meses, que actualmente no serían diagnosticados como trastornos esquizofrénicos⁴⁹. Parnas establece que la falta de estudios randomizados limita críticamente la generalización de los resultados aun en diseños naturalísticos⁴⁴.

Otro punto en discusión es si el efecto del DUP largo determinando una mala evolución y/o una peor recuperación de un primer episodio psicótico no se ve confundido o distorsionado por otros predictores de mala evolución de la enfermedad, tales como mal funcionamiento premórbido, patrón de inicio insidioso, edad de comienzo temprana de la enfermedad, etc. Los estudios confiables sobre DUP deberían sortear esta dificultad⁴⁹. Teóricamente el patrón

de inicio insidioso y el mal funcionamiento premórbido podrían distorsionar la relación entre el DUP y la respuesta terapéutica, dado que ambos factores –que ya de por sí son de mal pronóstico– determinarían un retraso en la identificación de la enfermedad alargando el DUP⁴⁷. Dicho de otra manera, en los casos de DUP reducido con una mejor evolución podría plantearse que un paciente con buen ajuste premórbido e inicio súbito de la psicosis (condiciones que determinan un buen pronóstico), sería llevado a la consulta y tratado rápidamente dado que su trastorno sería muy objetivable para su entorno, mejorando así su pronóstico. En cambio, pacientes con mal ajuste premórbido e inicio insidioso (que condicionan mal pronóstico “per se”) consultarían y se tratarían tardíamente, con un mayor DUP, determinando así un mal pronóstico⁵⁸.

En cuanto a que el DUP sea una variable pronóstica independiente también las opiniones son contradictorias^{40, 47, 59}. Estudios que corrigieron la función premórbida o del patrón de inicio concluyeron que el DUP era un factor predictivo independiente de la recuperación de 1º episodio de intensidad escasa a moderada. Como intento de explicación de estos fenómenos se ha formulado la hipótesis de un contínuum por la que el pobre ajuste premórbido condicionaría un inicio insidioso de la enfermedad, lo que a su vez redundaría en una forma evolutiva de la enfermedad con un DUP más largo con mayor carga de síntomas negativos^{31, 47}. En esta misma línea se ha especulado que el alargamiento del DUP podría ser un producto de la sumatoria de varios factores: a) negación de la enfermedad por parte del paciente y la familia, b) aislamiento de amigos y parientes, c) visiones persecutorias de los sistemas asistenciales de salud mental, d) carencias en la disponibilidad y acceso a la asistencia, e) síntomas negativos con pérdida de la voluntad para buscar tratamientos, y f) el estigma^{47, 57}. Así DUP se alargaría porque un cierto patrón de síntomas y de funcionamiento social reduciría la preocupación del paciente y su entorno⁶⁰.

DUP: ¿determinante del curso o mero marcador de riesgo?

Parte del atractivo del constructo DUP se debe a que este sería un factor de predicción de la enfermedad modificable por la instrumentación del tratamiento. Esto ha dado lugar desde la década pasada a la implementación de varios programas de intervención temprana en la esquizofrenia en diversos lugares del mundo⁴⁰ con adecuada eficacia en cuanto a la reducción del DUP, disminución de las tasas de conversión a psicosis desde los “estados mentales en riesgo”³⁴ y en la mejoría de la actitud de búsqueda de tratamiento por parte del paciente en la comunidad⁶¹.

El grupo de McGorry en Melbourne ha sido el más concluyente en afirmar que aquellos pacientes esquizofrénicos a los que se trata en forma precoz e intensiva tienen un mejor pronóstico a corto y largo plazo. Este autor ha comunicado resultados de reducción del DUP a menos de tres meses y hasta intervenciones terapéuticas en la fase prodrómica de la enfermedad con el objetivo de diferir el inicio de los síntomas psicóticos⁶². Pero que haya necesariamente una relación causal entre reducción del DUP y mejor evolución clínica no es una conclusión aceptada por todos ni mucho menos. El DUP en un primer episodio psicótico es claramente patológico; la cuestión aquí es si es también patogénico⁵⁷. Larsen et al. establecen que los hallazgos de sus investigaciones “sugieren, pero no prueban, una relación causal entre tratamiento más temprano y mejor pronóstico”¹⁹. McGlashan y Johannessen en 1996 postulaban que la relación entre menor DUP y mejor pronóstico era convincente, pero que debido a que los trabajos eran mayoritariamente retrospectivos, la falta de controles, y lagunas metodológicas de los estudios de primer episodio “los datos solo pueden ser considerados preliminarmente”, concluyendo que la vinculación entre DUP y pronóstico era correlacional pero no causal⁴. Más recientemente, Clarke y O’Callaghan son más categóricos cuando sostienen que “Las pruebas (*evidence*) que vinculan un DUP más largo con peor resultado son inconsistentes”³¹. Paulatinamente, ha ido ganando terreno la

noción de que el DUP es un marcador de riesgo más que un determinante del curso del trastorno esquizofrénico^{40, 57}.

El propio McGorry ya en 1996 aun valorando los resultados de su intervención precoz, propuso que la mejoría en los resultados a corto plazo “derivan principalmente más de un tratamiento fase-específico e intensivo que de la implementación temprana del tratamiento”³² y McGlashan se preguntaba en 1998 si los mejores resultados lo eran por detección más temprana o por un mejor tratamiento, dado que en las intervenciones tempranas suele brindarse un tratamiento muy completo y multifacético a diferencia de los tratamientos estándar⁶³.

DUP y modelo neurodegenerativo de la esquizofrenia. Argumentación y críticas

Por otra parte, aceptar el postulado de que el DUP largo condiciona un empeoramiento del curso implica un posicionamiento teórico a favor del modelo degenerativo o “tóxico” de la esquizofrenia⁴⁰, tema que también está en debate. La hipótesis neurodegenerativa del efecto de los síntomas psicóticos sobre la evolución de la esquizofrenia es defendida enfáticamente por Lieberman^{29, 30} y en menor grado por McGlashan⁵⁷ y es el principal fundamento para las intervenciones precoces. Según varios autores este proceso neurobiológico se da en las primeras etapas de la enfermedad, determinando un “período crítico” (etapa prodrómica sumada a los primeros episodios psicóticos agudos) que sería el principal condicionante del deterioro esquizofrénico^{64, 65}. En tal sentido, los estudios de seguimiento de pacientes con esquizofrenia con imagenología cerebral tampoco son concordantes. Madsen et al. con tomografía computarizada encontraron una correlación significativa inicial entre el DUP más largo con una disminución del volumen cortical con aumento de las cisuras⁶⁶. Mathalon et al., por su parte, en un estudio con resonancia nuclear magnética (RNM) en varones con esta patología durante cuatro años, hallaron una declinación acelerada

de la sustancia gris cortical frontotemporal asociada a una mayor severidad clínica⁶⁷. En contradicción con estas investigaciones, Ho et al. no hallaron una correlación significativa entre el DUP y las medidas de funcionamiento cognitivo, de volumen cerebral y de la anatomía de superficie cerebral⁶⁸. Varios estudios han fallado en encontrar una correlación significativa entre DUP y los rendimientos en test neurocognitivos⁶⁹. Estos resultados van en contra de la “teoría neurodegenerativa”.

Asimismo, estudios prospectivos no han encontrado pruebas de la influencia del DUP como factor independiente en la tasa de recaídas. Estas parecen estar más fuertemente correlacionadas con la adherencia a la medicación y con el abuso de sustancias que con el DUP⁶⁹.

Intervenciones terapéuticas en la etapa prodrómica

El interés sobre las intervenciones tempranas en la esquizofrenia se ha extendido a la etapa previa al inicio de los síntomas psicóticos, es decir, al período prodrómico del trastorno con diversas actitudes de los investigadores que van desde el optimismo entusiasta hasta el escepticismo y los llamados de alerta. Este tipo de intervención requiere de una aproximación epidemiológica que permita detectar la “población en alto riesgo de (devenir en) psicosis”.

Linszen et al. sostienen que las intervenciones tempranas podrían mejorar el resultado a corto pero no a largo plazo y priorizan la importancia de la continuidad en la atención para mejorar este último⁴⁵.

Las intervenciones tempranas presentan múltiples desafíos, entre otros: a) la ya consignada falta de especificidad de los síntomas prodrómicos más la imposibilidad de detección de pródromos en el 25% de los pacientes con esquizofrenia⁷⁰; b) el problema de los falsos positivos, o sea, el incluir a no enfermos en el tratamiento⁷¹; c) el hecho de

que en el 85% de pacientes con esquizofrenia no se encuentran familiares de primer grado con el trastorno lo que dificulta la pesquisa epidemiológica⁴; y d) el frecuente consumo comórbido de sustancias psicoactivas con los consecuentes confusión y agravamiento de los cuadros clínicos⁷². Warner establece que la provisión de tratamiento temprano y óptimo en la psicosis podría producir beneficios, pero que se corre un riesgo: tratar innecesariamente a pacientes con episodios breves y de buen pronóstico⁷³. Aquí cobra fundamental importancia la discusión acerca de los riesgos y beneficios de las intervenciones tempranas. McGorry et al. en 2002 realizaron un ensayo controlado y randomizado hallando que las tasas de transición a psicosis en sujetos con “estado mental de riesgo”, tratados con bajas dosis de antipsicóticos y terapia cognitiva, eran menores que en aquellos tratados con psicoterapia de apoyo durante un período de seis meses. Un dato por demás interesante de esta investigación es que, durante esos seis meses, para impedir un primer episodio psicótico en un paciente se requería estudiar un total de 4 sujetos⁶². De este modo solo un 25% de los sujetos en el grupo que recibía tratamiento completo (positivos verdaderos) se beneficiaba del mismo y un 75% (falsos positivos) recibía un tratamiento que no necesitaba y la estresante información de que pertenecía a un “grupo de riesgo de esquizofrenia”. Estos números que muestran una relación riesgo/beneficio dudosa, son harto elocuentes en cuanto a la necesidad de seguir perfeccionando los instrumentos diagnósticos que detectan la población de riesgo, sobre todo si estas intervenciones tempranas pretenden ser ubicadas en una perspectiva de salud pública⁷⁴. En tal sentido, Jablensky jerarquiza dos grandes dificultades de los programas diagnósticos de detección preclínica de los trastornos del espectro esquizofrénico en poblaciones de alto riesgo: a) detectar sensiblemente menos casos que los realmente existentes, y b) los falsos positivos que reciben un tratamiento que no necesitan⁷⁵. Intentando mejorar los beneficios y disminuir los riesgos se ha publicado recientemente la Declaración de Consenso sobre la intervención temprana y recuperación para personas jóvenes con psicosis temprana, realizada en Copenhague en el año 2002⁷⁶.

Es de destacar que en el marco de la salud pública estas irresueltas cuestiones acerca de las intervenciones precoces en la medicina no son exclusivas de las psicosis y la esquizofrenia, ya que también se dan, por ejemplo, en los programas de detección del cáncer, entre otras enfermedades⁷⁴.

Consideraciones éticas

Se dan en varios niveles: a) utilizar en los ensayos controlados controles con placebo para una enfermedad que cuenta con tratamientos eficaces, con el consecuente empeoramiento evolutivo, aparece como un impedimento ético insalvable⁵⁴; b) la inclusión de pacientes adolescentes, que aun en situación de riesgo, tienen un cerebro aún en desarrollo que podría ser interferido por la administración de drogas antipsicóticas, surge como otra poderosa objeción; c) otra dificultad radica en la competencia de un paciente adolescente con posibles síntomas prodrómicos de esquizofrenia para brindar un consentimiento informado válido⁷⁴. Clarke y O’Callaghan muestran su preocupación en cuanto a que los programas de detección no capten los casos con más necesidad de serlo. Por otra parte, para obtener el máximo de objetividad habría que realizar estudios asignando al azar a un grupo de pacientes con un primer episodio psicótico un tratamiento diferido, lo que a todas luces es francamente no ético⁷⁷.

Bases racionales para la realización de intervenciones tempranas

Una de las principales conclusiones de los estudios de DUP en casos de primer episodio es que muchos pacientes están a menudo francamente psicóticos por largos períodos antes de conseguir ayuda. Para McGlashan este retraso en la identificación de casos es un problema mayor de salud pública⁴. Minimizar el tiempo

en que un paciente experimenta una psicosis es una meta valiosa³⁹, fundamentalmente en cuanto a la prevención de conductas de riesgo. Los psiquiatras clínicos bien saben que un paciente con síntomas psicóticos tiene serias dificultades en diversas áreas: deterioro en el cuidado personal, problemas con la familia, consumo de sustancias psicoactivas, victimización por parte de terceros, sobre todo en la calle, eventual peligro para terceros, etc., lo que ha permitido acuñar la expresión “toxicidad psicosocial” de las psicosis⁷⁴. Otra razón para la realización de intervenciones terapéuticas tempranas es la de reducir la alta tasa de suicidios de la esquizofrenia en los primeros años de la enfermedad^{10, 78}. Un tratamiento instituido lo antes posible al inhibir la transición del “estado de riesgo” al de psicosis franca podría diferir el inicio de la psicosis para proseguir tareas de desarrollo normal: retomar los estudios, continuar el desarrollo de la personalidad, promoviendo así la resiliencia⁷¹ e impidiendo el habitual retraso académico en este trastorno⁷⁹. Parnas et al., desde una perspectiva psicopatológica fenomenológica del proceso esquizofrénico, hipotetizan que un estado psicótico duradero sería deletéreo para la mente al solidificar modos imaginarios de funcionamiento mental. Un tratamiento que acortara el DUP interferiría con ese proceso. Asimismo, dicho autor concibe al Sistema Nervioso Central (SNC) como un sistema de auto-organización. El período prodrómico de la esquizofrenia daría cuenta de una etapa de inestabilidad neurodinámica del SNC (fase de transición) y el tratamiento dificultaría el pasaje a la reorganización psicótica concebida como una fase organizacional estable⁴⁴.

Conclusiones

McGlashan, uno de los autores de mayor fuste en este tema, realiza una crítica pertinente a las intervenciones tempranas en esquizofrenia cuestionando la generalización de las conclusiones establecidas sobre la base de las mismas. Sus afirmaciones son categóricas: “...ninguno de estos estudios provee

pruebas (*evidence*) definitivas en cuanto a que la detección e intervención tempranas puedan mejorar los procesos de déficit y el pronóstico de la esquizofrenia”⁶³.

Los trabajos sobre DUP deberían corregir las fallas existentes hasta ahora en las áreas de selección de las muestras, instrumentos de medida y análisis de datos⁸⁰.

Los autores están de acuerdo en que la prevención secundaria es realizable en la esquizofrenia reduciendo el DUP lo antes posible, no así la prevención primaria³³, que implicaría interferir a los factores causales de la enfermedad que al día de hoy nos son desconocidos³¹. Asimismo, los datos disponibles en la relación riesgo/beneficio son muy inciertos como para justificar la intervención prodrómica como una práctica estándar, sobre todo desde una perspectiva de salud pública⁷⁴. De todos modos existen suficientes datos como para seguir investigando en la dirección de la terapéutica en el período prodrómico⁷⁷. Los principales desafíos apuntan en la dirección de refinar las estrategias de detección temprana, estimulando la accesibilidad y aceptación del sistema de captación y tratamiento^{31, 43}.

Cualquier investigación en esta área deberá cumplir con rigurosos criterios éticos^{54, 77}.

Entretanto, la recomendación fundamental para los psiquiatras clínicos es la de proveer tratamiento fase específico temprano a continuación de la detección del inicio de los síntomas psicóticos⁵⁷ y esperar la aparición de pruebas más definitivas en relación con las intervenciones en la fase pre-psicótica de la enfermedad⁶⁹.

Referencias bibliográficas

1. **Perkins DO, Miller-Andersen, Lieberman JA.** Natural history and predictors of clinical course. In: Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. Textbook of Schizophrenia. American Psychiatric Publishing. 2006. 1st ed, pp. 289-301.

2. **Kraepelin E.** La demencia precoz. 1ª parte. Colección Clásicos de la Psiquiatría. 1ª edición en castellano. Buenos Aires: Editorial Polemos; 1996.
3. **Bleuler E.** Demencia precoz. El grupo de las esquizofrenias. Buenos Aires: Ediciones Hormé; 1960.
4. **McGlashan TH, Johannessen JO.** Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schiz Bull* 1996; 22:201-222.
5. **Marneros A.** Evolución a largo plazo y pronóstico de la esquizofrenia. En: Triángulo. Revista Sandoz de ciencias médicas. Esquizofrenia primera parte. Sandoz Pharma; 1994, pp. 35-42.
6. **Ey H.** Formes évolutives. Rémissions. Formes terminales. Problème du pronostic des schizophrénies. Original: *Encycl Méd Chir Psychiatrie* 37285 A 10, 1955.
7. **Casarotti H, Pardo V, Labarthe A, Labraga P, Valiño G, Fernández M, Ruiz AI, Caetano C, Pazos M, Martínez A.** Pautas actuales de los trastornos psicóticos. *Rev Psiquiatr Urug* 2003; 67(1):76-110.
8. **Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Picar D.** Course of illness and predictors of outcome in chronic schizophrenia: implications for pathophysiology. *Br J Psychiatr* 1992; 161 (suppl 18):38-43.
9. **Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen O.** One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1409-1416.
10. **Mc Glashan TH.** A selective review of recent North American long-term follow up studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 14:515-541.
11. **Carpenter W, Strauss J.** The prediction of outcome in schizophrenia: eleven years follow-up of the IPSS cohort. *Journal of nervous and mental disease* 1991; 179:517-525.
12. **DSM IV.** Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Asociación Psiquiátrica Americana. Versión española. Barcelona: Masson; 1995.
13. **CIE 10.** Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Organización Mundial de la Salud. Ginebra; 1992.
14. **Häfner H.** Onset and early course as determinants of the further course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 407:44-48.
15. **Häfner H, Löffler W, Maurer K, Hambrecht M, An Der Heiden W.** Depression, negative symptoms, social stagnation, in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100:105-118.
16. **Häfner H.** Epidemiología de la esquizofrenia. En: Triángulo. Revista Sandoz de ciencias médicas. Esquizofrenia primera parte. Sandoz Pharma; 1994, pp. 11-33.
17. **Fenton WS, McGlashan TH.** Natural history of schizophrenia subtypes II. Positive and negative symptoms and long-term course. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:978-986.
18. **Schulz SC, Findling RL, Friedman L, Kenny JT, Wise AL.** Treatment and outcomes in adolescents with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 1):50-54.
19. **Larsen TK, McGlashan TH, Johannessen JO, Vibe-Hansen L.** First episode schizophrenia: II. Premorbid patterns by gender. *Schizophr Bull* 1996; 22:257-269.
20. **Carpenter WT Jr, Samuel JK.** Integrating treatments in schizophrenia. *Psychiatr Clin N Am* 1986; 9(1):153-164.
21. **Huber G, Gross G, Schüttler R, Linz M.** Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1980; 6:592-605.

22. **Wyatt RJ.** Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991; 17:325-351.
23. **Hogarty GE.** Depot neuroleptics: The relevance of psychosocial factors. *J Clin Psychiatry* 1984; 45:36-42.
24. **Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL et al.** A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1986; 148:120-127.
25. **Johnson DAW, Pasterski G, Ludlow JM, Street K, Taylor RDW.** The discontinuance of maintenance neuroleptic therapy in chronic schizophrenic patients: drug and social consequences. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67; 339-352.
26. **Hogarty GE, Ulrich RF.** The limitations of antipsychotic medication on schizophrenia relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment. *Journal of Psychiatric Research* 1998; 32:243-250.
27. **Meltzer HY.** Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *J Clin Psychiatry* 1999; 69 (suppl 3):3-7.
28. **Emsley R, Oosthuizen P.** The new and evolving pharmacotherapy of schizophrenia. *Psychiatr Clin N Am* 2003; 26:141-163.
29. **Lieberman JA.** Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 12):9-12.
30. **Lieberman JA.** Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry* 1999; 46:729-739.
31. **Clarke M, O'Callaghan E.** Is earlier better? At the beginning of schizophrenia: timing and opportunities for early intervention. *Psychiatr Clin N Am* 2003; 26:65- 83.
32. **McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ.** EPPIC: An evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996; 22:305-326.
33. **Larsen TK, Friis S, Haahr U, Joa I, Johannessen JO, Melle I, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P.** Early detection and intervention in first-episode schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatry Scand* 2001; 103:323-334.
34. **Yung AR, McGorry P.** The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996; 22:353-370.
35. **Falloon IR, Kydd RR, Coverdale JH, et al.** Early detection and intervention for initial episodes of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22:271-282.
36. **Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, et al.** Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the structured interview for prodromal syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 2002; 159:863-865.
37. **Larsen TK, Joa I.** Identifying persons prodromal to first episode psychosis: the TOPP project. *Curr Opin Psychiatry* 1999; 12:207.
38. **Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer et al.** Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatr* 2001; 58:158-164.
39. **Black K, Peters L, Rui Q, Milliken H, Whitehorn D, Kopala LC.** Duration of untreated psychosis predicts treatment outcome in an early psychosis program. *Schizophr Research* 2001; 47:215-222.
40. **Segarra Echevarría R, Gutiérrez Fraile M, Eguiluz Uruchurtu I, Ojeda del Pozo N, Fernández Gómez C.** Controversias en torno al tiempo de psicosis no tratada como variable pronóstica independiente del curso evolutivo de las psicosis esquizofrénicas. *Actas Esp Psiquiatr* 2006; 34:377-385.
41. **Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR.** Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1183-1188.

42. **Larsen TK, McGlashan TH, Moe LC.** First episode schizophrenia: I. Early course parameters. *Schiz Bull* 1996; 22:241-256.
43. **Larsen TK, Johannessen JO, Opjordsmoen S.** First-episode schizophrenia with long duration of untreated psychosis. Pathways to care. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (suppl 33):45-52.
44. **Parnas J, Jansson L, Sass LA, Handest P.** Self-experience in the prodromal phases of schizophrenia: A pilot study of first admissions. *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 1998; 6:97-106.
45. **Linszen D, Dingemans P, Lenior M.** Early intervention and a five year follow up in young adults with a short duration of untreated psychosis: ethical implications. *Schizophr Res* 2001; 51:55-61.
46. **Malla AK, Norman RM, Manchanda R, Ahmed MR, Scholten D, Haricharan R, Cortese L, Takhar J.** One year outcome in first episode psychosis: influence of DUP and other predictors. *Schizophr Res* 2002; 54:231-242.
47. **Perkins DO, Hongbin G, Boteva K, Lieberman JA.** Relación entre la duración de la psicosis no tratada y las consecuencias clínicas del primer episodio de esquizofrenia: una revisión crítica y un metaanálisis. *Am J Psychiatry (Ed Esp)* 2006; 9:1-20.
48. **Gunduz-Bruce H, McMeniman M, Robinson DG, Woerner MG, Kane JM, Schooler NR, Lieberman JA.** Duración de la psicosis no tratada y tiempo de respuesta terapéutica de las ideas delirantes y las alucinaciones. *Am J Psychiatry (Ed Esp)* 2006; 9:62-65.
49. **Bottlender R, Sato T, Jäger M, Wegener U, Wittmann Straub A, Möller HJ.** The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia. *Schizophr Research* 2003; 62:37-44.
50. **Helgason L.** Twenty year's follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81(3):231-235.
51. **Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A.** Sequential cross-sectional and 10-year prospective study of severe negative symptoms in relation to duration of untreated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine* 1995; 25:849-857.
52. Profesor Emérito Dr. Daniel Murguía. Comunicación en clase clínica. 1997, Hospital Vilardebó.
53. **Barnes TR, Hutton SB, Chapman MJ, Mutsatsa S, Puri BK, Joyce EM.** West London first-episode study of schizophrenia. Clinical correlates of duration of untreated psychosis. *Br J Psychiatry* 2000; 177:207-211.
54. **Craig TJ, Bromet EJ, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Lavelle J, Galambos N.** Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in a first-admission series? *Am J Psychiatry* 2000; 157:60-66.
55. **Ho BC, Andreasen NC, Flaum M, Nopoulos P, Miller D.** Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia *Am J Psychiatry* 2000; 157:808-815.
56. **Wiersma D, Wanderling J, Dragomircea E, Ganev K, Harrison G, An Der Heiden W et al.** Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychol Med* 2000; 30:1155-1167.
57. **McGlashan TH.** Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry* 1999; 46:899-907.

58. **McGlashan.** Early detection and intervention in Schizophrenia: Research. *Schizophr Bull* 1996; 22:327-345.
59. **Harrigan SM, McGorry PD, Krstev H.** Does treatment delay in first-episode psychosis really matter? *Psychol Med* 2003; 33:97-110.
60. **Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW.** Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 77:511-515.
61. **Johannessen JO, McGlashan TH, Larsen TK, Horneland M, Joa I, Mardal S, Kvebaek R, Friis S, Melle I, Opjordsmoen S, Simonsen E, Ulrik H, Vaglum P.** Early detection strategies for untreated first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2001; 51:39-46.
62. **McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM et al.** Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:921-928.
63. **McGlashan TH.** Early detection and intervention of schizophrenia: rationale and research. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (suppl 33):3-6.
64. **Birchwood M, Todd P, Jackson C.** Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (suppl 33):53-59.
65. **McGorry P.** Preventive strategies in early psychosis: verging on reality. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (suppl 33):1-2.
66. **Madsen AL, Karle A, Rubin P, Cortsen M, Andersen HS, Hemmingsen R.** Progressive atrophy of the frontal lobes in first episode schizophrenia: interaction with clinical course and neuroleptic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 1000:367-374.
67. **Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A.** Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:148-157.
68. **Ho BC, Alicata D, Ward J, Moser DJ, O'Leary DS, Arndt S et al.** Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160:142-148.
69. **Malla AK, Norman RMG.** Early intervention in schizophrenia and related disorders: advantages and pitfalls. *Curr Opin Psychiatry* 2002; 15:17-23.
70. **Häfner H, Riecher-Rossler A, Maurer K, et al.** First onset and early symptomatology of schizophrenia: a chapter of epidemiological and neurobiological research into age and sex differences. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 242:109-118.
71. **Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A.** Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schiz Bull* 1996; 22:283-303.
72. **Bellack AS, Gearon JS.** Substance abuse treatment for people with schizophrenia. *Addictive behaviors* 1998; 23:749-766.
73. **Warner R.** Early intervention in schizophrenia: a critique. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2002; 11:248-255.
74. **Verdoux H, Cougnard A.** The early detection and treatment controversy in schizophrenia research. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16:175-179.
75. **Jablensky A.** Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: Implications for prevention. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34 Suppl: 26-34; discussion: 35-38.

- 76. Bertolote J, McGorry P.** Early intervention and recovery for young people with early psychosis: consensus statement. *Br J Psychiatr* 2005; 187 (suppl 48):116-119.
- 77. McGlashan TH.** Early detection and intervention in psychosis: an ethical paradigm shift. *Br J Psychiatr* 2005; 187 (suppl 48):113-115.
- 78. Melle I, Johannesen JO, Friis S, Haahr U, Joa I, Larsen TK et al.** Early detection of the first episode of schizophrenia and suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2006; 163:800-804.
- 79. Kessler RC, Foster CL, Saunders WB, Stang PE.** Social consequences of psychiatric disorders: I. Educational Attainment. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1026-1032.
- 80. Friis S, Larsen TK, Melle I, Opjordsmoen S, Johannesen JO, Haahr U et al.** Methodological pitfalls in early detection studies-the NAPE Lecture 2002. *Nordic Association for Psychiatric Epidemiology. Acta Psychiatr Scand* 2003; 107:3-9.