

Transmisión familiar de los síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia familiar y esporádica

M. Martín Reyes^a, R. Mendoza Quiñónez^a, T. Díaz de Villalvilla^a, P. Lomba^b, A. Padrón Fernando^c y M. Valdés Sosa^a

^a Centro de Neurociencias de Cuba. ^b Psiquiatría. Centro de Salud Mental. Municipio Guanabacoa. Ciudad de La Habana. Cuba.

^c Psiquiatría. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Camilo Cienfuegos. Sancti Spiritus. Cuba.

Family transmission of positive and negative symptoms in familial and sporadic schizophrenia

Resumen

Introducción. Se reconoce un componente genético en la etiología de la esquizofrenia concebida en estos momentos como una enfermedad compleja. Identificar las bases moleculares de esta enfermedad se ha convertido en un problema por las dificultades del fenotipo esquizofrénico. El objetivo de esta investigación fue analizar si existen diferencias relacionadas con la presencia de los síntomas positivos y negativos en un estudio familiar utilizando la estrategia familiar/esporádica.

Métodos. Se estudiaron 601 sujetos (196 esquizofrénicos, 205 familiares de primer grado y 200 controles). Se utilizó el sistema SCAN y se usaron los criterios diagnósticos del DSM-IV. Para el estudio familiar se aplicó el FIGS y la Escala PANSS. La esquizofrenia se clasificó en familiar o esporádica de acuerdo al número de esquizofrénicos en la familia. La comparación entre los grupos se realizó con el test de análisis de varianza ANOVA.

Resultados. La esquizofrenia familiar presentó mayor puntuación en la subescala negativa en los pacientes y sus familiares de primer grado en relación con la esporádica. Los familiares esporádicos se comportaron de forma similar al grupo control. Los grupos familiar y esporádico se comportaron de forma similar en las subescalas positiva y de psicopatología general.

Conclusiones. Este estudio confirma resultados previos, donde se ha descrito que los síntomas negativos se presentan más en la esquizofrenia familiar; en los pacientes y en sus familiares. Por tanto pudiéramos decir que los síntomas negativos son un fenotipo clínico más relacionado con la etiología genética.

Palabras clave: Síntomas positivos y negativos. Esquizofrenia familiar y esporádica.

Summary

Introduction. A genetic component is recognized as a cardinal feature in the etiology of schizophrenia that is presently conceived as a complex disease. However, identifying its molecular bases has become a problem, mainly due to the difficulties that the schizophrenic phenotype presents. The aim of this study is to determine whether the positive and negative symptoms are differentiated from each other according to family history in a family study using familial/sporadic strategy.

Methods. 601 subjects were studied (196 schizophrenics, 205 first degree relatives and 200 controls). A SCAN system and the diagnosis criteria of DSM IV were used. For the familial study the FIGS and PANSS scales were applied. Families were grouped into familial or sporadic groups according to family aggregation. Comparisons were made using the ANOVA.

Results. The groups of patients and the first degree relatives with familial schizophrenia showed significantly higher scores in the negative sub-scale than did the sporadic schizophrenia subjects. Behavior of the first degree relatives with sporadic schizophrenia was similar to the control group. Positive sub-scale scores and general psychopathology showed no differences in the patients and their relatives according to familial aggregation.

Conclusions. This study confirms previous results that negative symptoms are more frequent in schizophrenics and their first degree relatives with familial schizophrenia. Therefore, it can be said that negative symptoms are a clinical phenotype more related to the genetic etiology.

Key words: Positive and negative symptoms. Familial and sporadic schizophrenia.

INTRODUCCIÓN

Los resultados de estudios familiares, de adopción y de gemelos, han demostrado un componente genético en la etiología de la esquizofrenia, concebida en estos momentos como una enfermedad compleja. A pesar de estas evidencias, identificar las bases moleculares de esta enfermedad se ha convertido en un problema difícil de resolver¹⁻⁹. El problema no estriba solamente en que se trata de una enfermedad compleja desde el punto de vista

Correspondencia:

Migdyrai Martín Reyes
Av. 25, esquina 158
11400 Cubanacán. Playa. Ciudad Habana (Cuba)
Centro de Neurociencias de Cuba (CNC) y
Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC)
Correo electrónico: migdy@cneuro.edu.cu

genético, sino también en las dificultades del fenotipo a estudiar; los fallos a la hora de obtener resultados pueden ser debidos a las dificultades en la definición de un fenotipo hereditario¹⁰⁻¹². Las estrategias clásicas para el estudio del fenotipo, encaminadas a la aplicación de instrumentos de medición clínica categoriales y el uso del «espectro esquizofrénico», no son suficientes para este propósito.

La medición clínica categorial se concentra fundamentalmente en el cuadro psicótico, y la psicosis es vista en estos momentos por muchos autores como algo secundario, comparable con la fiebre¹³. El enfoque clínico dimensional, el estudio de síntomas clínicos más específicos y la búsqueda de rasgos subclínicos en los familiares de primer grado puede ayudar a la búsqueda de las bases genéticas de la enfermedad¹⁴⁻¹⁸.

Las dimensiones positiva y negativa medidas por las escala de síntomas negativos y positivos (Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia, PANSS; Kay et al., 1987) han sido analizadas en varios estudios familiares, encontrándose como resultado que los pacientes esquizofrénicos con varios familiares afectados tienen una mayor magnitud de los síntomas negativos y una mayor resistencia al tratamiento¹⁹⁻²¹. Se han reportado también síntomas negativos en familiares de primer grado de pacientes esquizofrénicos^{20,21}. Los estudios de gemelos refieren que los síntomas negativos tienen una mayor concordancia que los positivos²⁰⁻²⁷. Probandos con síntomas negativos predicen más factores esquizotípicos en familiares²⁵. Algunos estudios han reportado una modesta concordancia de los síntomas negativos entre gemelos (Hwu et al.²³, usando la versión china de la PANSS). Cardno, en 1999²⁸, reportó como no significativa la agregación familiar de los síntomas negativos en 89 parejas de esquizofrénicos²⁸. Baron et al.²⁹ estudiaron a 65 esquizofrénicos crónicos y refirieron que los síntomas negativos tenían un bajo componente genético.

La presencia de síntomas en familiares de primer grado ha sido citada por muchos autores como un factor de riesgo de padecer la enfermedad. Tsuang et al.²⁰ incluyen la presencia de síntomas negativos en los familiares de primer grado como un criterio a tener en cuenta para el diagnóstico de esquizotaxia, término usado para referirse a los familiares de primer grado que tienen marcadores de rasgo de la enfermedad y no han presentado un cuadro psicótico. Se requieren más investigaciones para replicar la presencia de estas alteraciones en los familiares y validar este término.

La búsqueda de los síntomas más heredables y su manifestación en los familiares de primer grado en la esquizofrenia familiar es una de las estrategias de la genética psiquiátrica para la validación de fenotipos que tengan más relación con las bases etiológicas genéticas³⁰⁻³³. El objetivo de esta investigación fue analizar si existen diferencias relacionadas con la presencia de los síntomas positivos y negativos en un estudio familiar utilizando la estrategia familiar/espóradica.

MÉTODO

Muestra

Se estudiaron 601 sujetos, de los cuales 196 eran pacientes esquizofrénicos ambulatorios, en dos comunidades, una en la ciudad de La Habana y la otra en la provincia de Sancti Spiritus. Los pacientes fueron entrevistados utilizando el sistema *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* (SCAN)³⁴ y para el diagnóstico se usaron los criterios del DSM-IV³⁵. Fueron estudiados además 205 familiares de primer grado de los probandos (padres, hermanos e hijos de los probandos) y 200 sujetos normales sin antecedentes personales ni familiares de enfermedades psiquiátricas. Todos aceptaron y firmaron los términos del consentimiento para realizar el estudio.

Estudio familiar

Para el estudio familiar se aplicó el *Family Interviews for Genetic Studies* (FIGS) (*Molecular Genetics Initiative* [NIMH], 1991). La entrevista para estudios genéticos (FIGS) es una guía para reunir información diagnóstica sobre los familiares de los pacientes con esquizofrenia y trastornos bipolares. Para la aplicación de este instrumento se elabora un árbol genealógico y se revisa con el informante; se hacen preguntas generales de tamizado referentes a todos los familiares conocidos, y basados en las respuestas se administran las hojas de perfil y las listas de síntomas (depresión, manía, consumo de alcohol y otros abusos de drogas, psicosis, trastornos de la personalidad esquizoide/paranoide/esquizotípicos). Estas listas particulares de síntomas se aplican si, basadas en las respuestas del informante a las preguntas generales de tamizado, el entrevistador sospecha que la psicopatología evaluada en cada lista en particular refleja síntomas presentes en el sujeto. La entrevista se aplicó como mínimo a dos informantes por familia. Los entrevistadores fueron psiquiatras previamente entrenados en el uso del instrumento.

Los esquizofrénicos y los familiares de primer grado se dividieron en dos grupos de acuerdo a la presencia de uno o más esquizofrénicos en las familias estudiadas, además del probando (agregación familiar); si existen más esquizofrénicos se consideró como esquizofrenia familiar y en caso contrario como esquizofrenia esporádica.

Evaluación de los síntomas

Para la evaluación de la psicopatología se utilizó la PANSS en la versión española³⁶; se evaluó el síndrome esquizofrénico desde la perspectiva dimensional, que mide la gravedad del síndrome positivo, del negativo y de la psicopatología general. Consta de una subescala positiva y una negativa que incluyen 7 ítems cada una y una tercera subescala de psicopatología general de 16 ítems. Cada ítem se puntúa según una escala Likert de 7 grados

de intensidad o gravedad que se extiende desde 1 (ausencia del síntoma) hasta 7 (gravedad extrema del síntoma). La escala también fue aplicada a los familiares de primer grado y a los sujetos normales.

Análisis estadístico

Para la comparación global de los resultados de la PANSS en los probandos, familiares de primer grado y controles se utilizó el test de análisis de la varianza (ANOVA) y se tomó como variable dependiente la suma de los ítems de cada subescala de la PANSS.

Para comparar los grupos divididos según agregación familiar se utilizó el test de la diferencia menos significativa (LSD) *pos-boc comparison* del ANOVA. Las pruebas se calcularon para un índice de significación del 95 %.

RESULTADOS

De la muestra de 196 esquizofrénicos diagnosticados, 156 (79,5 %) tenían la forma clínica de tipo paranoide, 27 (13,7%) respondían a la esquizofrenia residual, 9 (4,5%) a la esquizofrenia indiferenciada y 4 (2 %) a la desorganizada. Los probandos estudiados provenían de una muestra comunitaria de pacientes crónicos, por lo que el tiempo de evolución de la enfermedad fue de $22,15 \pm 12$ años y la edad de inicio de la enfermedad fue de $22,32 \pm 6,3$ años (tabla 1).

De acuerdo con el tipo de agregación familiar, 62 (41,33%) se clasificaron como esquizofrenia familiar y 88 (58,67%) como esquizofrenia esporádica.

En nuestros resultados se muestra la comparación de las subescalas positivas, negativas y general de la PANSS en los pacientes y familiares de primer grado divididos según el grado de agregación familiar y el grupo control. Existen diferencias entre las tres subescalas según el comportamiento familiar o esporádico.

Los esquizofrénicos con esquizofrenia familiar presentaron mayor puntuación en la subescala negativa ($p = 0,01$) en relación con los esporádicos. En el grupo de familiares, los que pertenecían a la esquizofrenia familiar

TABLA 1. Características de la muestra

	Pacientes	Familiares de primer grado	Sujetos normales
N	196	205	200
Edad	$45,4 \pm 12,1$	$53,34 \pm 18,2$	$50,05 \pm 16,19$
Sexo (masculino)	96 (49%)	78 (38%)	78 (39%)
Color de la piel			
Blanco	150 (76,5%)	161 (78,5%)	144 (72,0%)
Mestizo	23 (11,7%)	24 (11,7%)	27 (13,5%)
Negro	23 (11,7%)	20 (9,7%)	29 (14,5%)
Edad de inicio	$22,32 \pm 6,3$	—	—
Tiempo de evolución	$22,15 \pm 12,1$	—	—

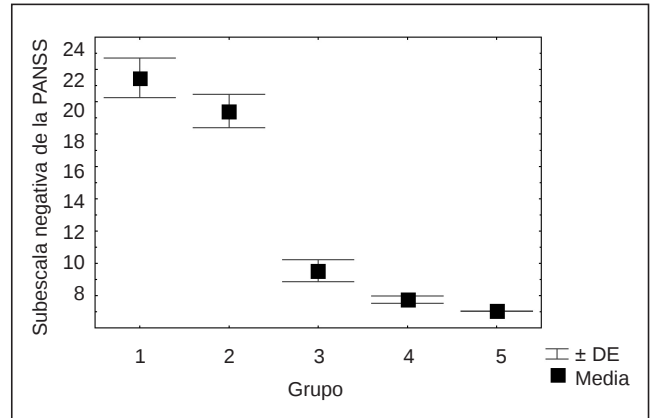


Figura 1. Comparación de la puntuación total de la subescala negativa según la presencia de esquizofrenia familiar o esporádica en los probandos y sus familiares de primer grado. 1: esquizofrenia familiar. Pacientes; 2: esquizofrenia esporádica. Pacientes; 3: esquizofrenia familiar. Familiar de primer grado; 4: esquizofrenia esporádica. Familiar de primer grado; 5: control. Grupo control; DE: desviación estándar.

se diferenciaron significativamente de los familiares con esquizofrenia esporádica ($p = 0,027$) y del grupo control ($p = 0,00$). Los familiares sin historia de agregación familiar se comportaron de forma similar al grupo control ($p = 0,25$) (fig. 1).

Al realizar la comparación con el test LSD *pos-boc comparison* del test ANOVA no se obtuvo diferencia significativa en la subescala positiva según el tipo de agregación familiar en el grupo de los pacientes y en los familiares ($p = 0,79$ y $p = 0,72$, respectivamente) (fig. 2).

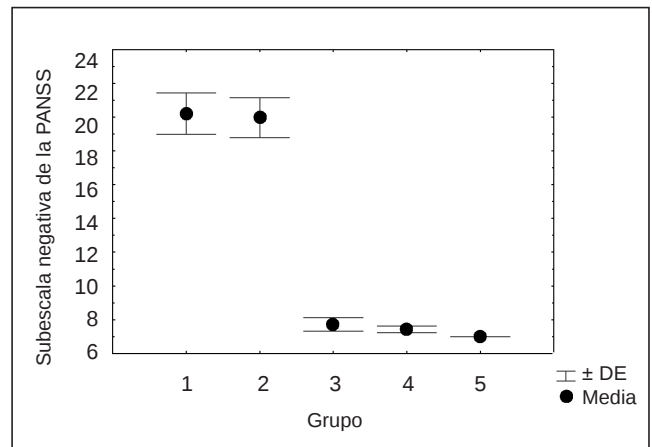


Figura 2. Comparación de la puntuación total de la subescala positiva según la presencia de esquizofrenia familiar o esporádica en los probandos y sus familiares de primer grado. 1: esquizofrenia familiar. Pacientes; 2: esquizofrenia esporádica. Pacientes; 3: esquizofrenia familiar. Familiar de primer grado; 4: esquizofrenia esporádica. Familiar de primer grado; 5: control. Grupo control; DE: desviación estándar.

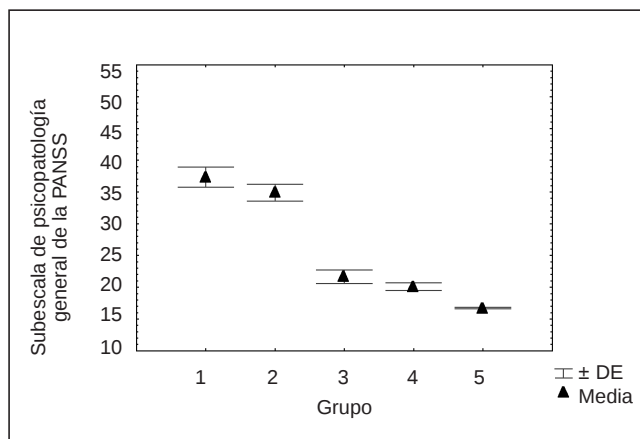


Figura 3. Comparación de la puntuación total de la subescala de psicopatología general según la presencia de esquizofrenia familiar o esporádica en los probandos y sus familiares de primer grado. 1: esquizofrenia familiar. Pacientes; 2: esquizofrenia familiar. Pacientes; 3: esquizofrenia familiar. Pacientes; 4: esquizofrenia familiar. Pacientes; 5: control. Grupo control; DE: desviación estándar.

La subescala de psicopatología general se comporta como la subescala positiva, diferencia entre pacientes, familiares y controles, pero no en cuanto a la agregación familiar o esporádica ($p = 0,06$ y $p = 0,18$, respectivamente) (fig. 3).

CONCLUSIONES

Nuestros resultados demuestran que los grupos estudiados se comportan de manera diferente en cuanto a las mediciones de la escala PANSS, sugiriendo que los síntomas negativos tienen una estrecha relación con los antecedentes familiares de la enfermedad; los pacientes que tienen mayor puntuación en los síntomas negativos pertenecen a la esquizofrenia familiar. La presencia de síntomas negativos en los familiares de primer grado donde existe agregación familiar sugiere que los síntomas negativos pudieran heredarse.

Estos hallazgos hacen pensar en un fuerte componente genético de los síntomas negativos, demostrado en otros estudios familiares y de gemelos²⁰⁻²⁴.

Esta independencia de los síntomas positivos y negativos da la idea de dominios diferentes de la enfermedad, desde el punto de vista neurobiológico y quizá la relación con diferentes funciones cognitivas y zonas neurales, por lo que podrían existir diferencias en los factores etiológicos genéticos. Desde Bleuler hasta la fecha la pregunta de si el síndrome esquizofrénico es etiológicamente homogéneo no ha tenido respuesta; el abordaje genético de la enfermedad pudiera ayudar a responder a esto²².

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, el enfoque dimensional y el estudio de síntomas individuales que estén más relacionados con la herencia puede pro-

porcionar modelos más útiles para la investigación genética¹⁴.

La distinción familiar-esporádica ha sido referida como de bajo poder y poca sensibilidad por Kendler (1987), exponiendo que las esquizofrenias familiares dejarían más claro los antecedentes genéticos, pero se pudieran reportar como esporádicas familias con pocas generaciones estudiadas, modelos no dominantes o de penetrancia incompleta. Otros autores refieren que la esquizofrenia esporádica puede ser fenocopias de fenómenos genéticos, actuando aquí de forma más directa los factores ambientales como los eventos perinatales³⁰. En nuestro estudio se observa una clara distinción entre familiar-esporádica en los síntomas medidos por la escala PANSS, los síntomas negativos han sido reportados con una alta relación genética, no sólo en estudios familiares si no también en estudios de gemelos. El promedio de sujetos por familias fue de 20 y se reportaron más de tres generaciones en los árboles genealógicos, por lo que pensamos que el reporte esporádico no estuvo influido por el tamaño y la estructura de las familias en nuestra investigación.

Una de las limitaciones de este estudio es que se realizó en una muestra comunitaria formada por pacientes crónicos con una media de evolución de la enfermedad de $22,15 \pm 12,10$ años, algunos autores plantean que la larga evolución con el uso de neurolépticos típicos pudiera estar influyendo en la presencia de síntomas negativos, mientras que otras evidencias demuestran que los síntomas negativos son primarios e independientes del tiempo de evolución y que se encuentran en los familiares de primer grado. Los familiares estudiados presentaron síntomas negativos de forma significativa en la esquizofrenia familiar y pensamos que este hallazgo no tiene una relación directa con el tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes. Sugerimos para estudios futuros replicar la investigación en pacientes de primer episodio psicótico para medir la presencia de estos síntomas al inicio de la enfermedad de acuerdo a los antecedentes familiares.

La presencia de síntomas negativos en los familiares de primer grado y su relación con la esquizofrenia familiar apoya lo reportado sobre el concepto de «esquizotaxia», donde incluye la presencia de síntomas negativos en los familiares de primer grado como criterio a tener en cuenta para el uso de este término²⁰. La predisposición genética como factor de riesgo para presentar la enfermedad combinado con los factores ambientales parecen apoyar el modelo diátesis-estrés, que postula una vulnerabilidad de tipo biológico (genético) donde se sumarían uno o varios factores ambientales (biológicos o psicológicos), desencadenándose la esquizofrenia por la suma de ambos factores. El hallazgo de características subclínicas relacionadas con la enfermedad en los familiares de primer grado es importante, tanto para los estudios genéticos como para la detección de personas con riesgo de padecerla.

A modo de conclusión podemos decir que este estudio confirma los resultados previos, donde se ha descrito que

los síntomas negativos se presentan más en la esquizofrenia familiar tanto en los pacientes como en sus familiares de primer grado. Dado que los síntomas negativos son un fenotipo clínico más relacionado con la etiología genética, proponemos para dichos estudios genéticos tener en cuenta la medición de estos síntomas tanto en los pacientes como en sus familiares de primer grado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sawa A, Snyder SH. Schizophrenia. Diverse approaches to a complex disease. *Science* 2002;296:692-5.
2. Shastri BS. Schizophrenia: a genetic perspective (review). *Internat J Molec Med* 2002;9:207-12.
3. Bray NJ, Owen MJ. Searching for schizophrenia genes. *Trends Molec Med* 2001;7(4):169-74.
4. Fuller TE, Yolken RH. Familial and genetic mechanisms in schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000;31:113-7.
5. Karayiorgou M. Genetic aspects of schizophrenia. *Clin Neurosci Res* 2001;1:158-63.
6. Sobell JL, Mikesell MJ, McMurray C. Genetics and etiopathophysiology of schizophrenia. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1068-82.
7. Harrison PJ, Owen M. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 2003;361:417-19.
8. Mirnics K, Lewis DA. Genes and subtypes of schizophrenia. *Trends Molec Med* 2001;8:104-9.
9. Owen MJ. Molecular genetic studies of schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000;31:179-86.
10. Adler LA, Freedman R, Ross R, Olincy A, Waldo M. Elementary phenotype in the neurobiological and genetic study of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:8-18.
11. Beckmann H, Franzek E. The genetic heterogeneity of «schizophrenia». *World J Biol Psychiatry* 2000;1(1):35-41.
12. Lynn ED. Critical overview of current approaches to genetic mechanisms in schizophrenia research. *Brain Res Rev* 2000;31:187-92.
13. Holden C. Deconstructing schizophrenia. *Science* 2003;299(17):333-5.
14. Schürhoff F, Szoke A, Bellivier F. Anhedonia in schizophrenia: a distinct familial subtype? *Schizophr Res* 2003;61:59-66.
15. Copolov D, Cook J. Biological markers and schizophrenia. *Austral New Zeal J Psychiatry* 2000;34:S108-12.
16. Hung Choy Wong A, Van Tol H. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:269-306.
17. Wienberger DR, Egan ME, Bertolino A, Gallicot JH, Mattay V, Goldberg E. Prefrontal neurons and genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:825-44.
18. Safarti Y, Haydy-Baylé M. Could cognitive vulnerability identify high-risk subjects for schizophrenia. *Am J Med Gen* 2002;114:893-7.
19. Waldo MC, Adler LE, Leonard S, Olincy A, Randal G, Harris JG, et al. Familial transmission of risk factor in the first-degree relatives of schizophrenic people. *Biol Psychiatry* 2000;47:231-9.
20. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Toward reformulating the diagnosis of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:7.
21. Malaspina D, Goezt R, Scott Y, Berman A, Harkavy-Friedman J, Printz D, et al. Relation of familial schizophrenia to negative symptoms but not to the deficit syndrome. *Am J Psychiatry* 2000;157(6):994-1003.
22. Andreasen NC. Improvement of negative symptoms: concepts, definition and assessment. *Internat Clin Psychopharmacol* 1997;12(Suppl 2):S7-S10.
23. Hwu HG, Wu YC, Lee SE, Yeh LL, Gwo SC, Hsu HS, et al. Concordance of positive and negative symptoms in coaffected sib-pairs with schizophrenia. *Am J Med Gen* 1997;74:1-6.
24. Kendler K, Karkowski-Shuman L, O'Neil K, Straub R, McLean Ch, Walsh D. Resemblance of psychotic symptoms and syndromes in affected sibling pairs from the Irish study of high density schizophrenia families: evidence for possible etiologic heterogeneity. *Am J Psychiatry* 1997;154:191-8.
25. Fanous A, Gadner Ch, Dermot W, Kendler K. Relationship between positive and negative symptoms of schizophrenia and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:669-73.
26. Kirkpatrick B, Ross D, Walsh D, Karkosky L, Kendler K. Family characteristics of deficit and nondeficit schizophrenia in the Roscommon Family Study. *Schizophrenia Res* 2000;45:57-64.
27. Ross DE, Kirkpatrick B, Straub R, McLean Ch, Compton A, Murphy B. Sibling correlation of deficit syndrome in the Irish study of high-density schizophrenia families. *Am J Psychiatry* 2000;157:1071-6.
28. Fouldrin G, Bonnet-Brilhaut F, Petit M, Thibaut F. Concordance of deficit and non-deficit subtypes in siblings affected with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2001;102: 59-64.
29. Baron M, Gruen RS, Romo-Gruen JM. Positive and negative symptoms. Relation to familial transmission of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;161:610-4.
30. Malaspina D, Friedman JH, Kaufmanns C, Bruder G, Amador X, Strauss D, et al. Psychobiological heterogeneity of familial and sporadic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;43(7):489-96.
31. Sautter FJ, McDermott BE, Cornwell JM, Borges A, Johnson J, Vasterling JJ, et al. A comparison for neuropsychological deficits in familial schizophrenics, nonfamilial schizophrenics and normal controls. *J Nerv Men Dis* 1997;185(10):641-4.
32. Sautter FJ, McDermott BE. The short-term course of familial and nonfamilial schizophrenic-spectrum disorder. *J Psychiatr Res* 1994;28(1):97-106.
33. Sautter FJ, McDermott BE, Cornwell J, Black FW, Borges A, Johnson J, et al. Patterns of neuropsychological deficit in cases of schizophrenia spectrum disorder with and without a family history of psychosis. *Psychiatry Res* 1994;54(1):37-49.
34. Vázquez-Barquero JL. 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.
35. American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4.^a ed. Washington, 1994.
36. Peralta Martín V, Cuesta MJ. Validación de la escala de los síndromes positivos y negativos (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1994;22:171-7.