

A. Catalán Alcántara  
R. Segarra Echevarría  
I. Eguíluz Uruchurtu  
M. Rodríguez Marañón  
M. Sánchez Pérez  
M. Prieto Etxebeste  
M. Gutiérrez Fraile  
C. Fernández Gómez

# El tiempo de psicosis no tratada como factor predictivo y pronóstico en el curso de los primeros episodios psicóticos

Servicio de Psiquiatría  
Hospital de Cruces  
Barakaldo (Vizcaya)

**Introducción.** El tiempo de psicosis no tratada ha estado en el punto de mira de numerosos artículos que intentan clarificar si podría resultar ser uno de los factores que condicionaría el pronóstico final de la enfermedad psicótica.

**Material y métodos.** Presentamos un estudio realizado en 90 pacientes con un primer episodio psicótico que no habían tomado medicación previamente en el que se evaluaron los posibles factores pronósticos que influirían en la evolución de la enfermedad. A tal efecto se utilizó un protocolo que incluía las siguientes escalas: PANSS, escala de valoración global de estrés psicosocial (DSM IIIR), evaluación de actividad global (GAF-EEAG), impresión clínica global (ICG), escala de Montgomery-Asberg para la depresión, escala de manía de Young, escala de movimientos anormales, escala UKU para síntomas extrapiramidales y la escala de ajuste premórbido (Cannon-Spoor). El seguimiento se realizó durante 1 año con evaluaciones cada 3 meses.

**Resultados.** Tras el análisis estadístico de los datos se concluyó que un tiempo de psicosis prolongado no se asociaba en nuestra muestra a una peor evolución de la enfermedad. Los únicos factores relacionados con dicho pronóstico resultaron ser el ajuste premórbido y el tipo de comienzo de la enfermedad. Así, pacientes con un mejor ajuste premórbido y un inicio de enfermedad agudo presentaban una mejor evolución.

**Conclusiones.** Nuestro trabajo muestra una evidencia más en favor de la independencia del pronóstico final y el tiempo de psicosis sin tratar.

**Palabras clave:**

Tiempo de psicosis sin tratar. Primer episodio. Pronóstico. Ajuste premórbido. Inicio de la enfermedad.

*Actas Esp Psiquiatr 2007;35(3):162-169*

## Duration of untreated psychosis as predictive and prognostic factor in the course of first episode psychosis

**Introduction.** Recently, many studies have focused on the duration of untreated psychosis (DUP) in order to

clarify if DUP could be one of the factors that would influence prognosis of psychotic disease.

**Material and methods.** We present a one year follow-up study with 90 medication native, first episode psychotic patients. The likely prognosis factors that could influence in the outcome of the disease were measured. Therefore, we used a protocol including the following scales: PANSS, Psychosocial Stress Global Assessment scale (DSM IIIR), Global Assessment of Functioning scale (GAF-EEAG), Clinical Global Impression (CGI), Montgomery-Asberg scale for the depression, Young mania rating scale, abnormal involuntary movements scale, UKU scale for extrapyramidal symptoms and premorbid adjustment scale (Cannon-Spoor). Assessments were made every three months for 1 year. A statistical analysis of data was performed.

**Results.** As a result, it was concluded that there was no relationship between a long duration untreated psychosis and a worse outcome of the illness in our sample. The only related factors with the prognosis were premorbid adjustment and the type of disease onset. Hence, the patients with a better premorbid adjustment and an acute onset of psychosis had a better outcome.

**Conclusion.** Our study represents more evidence in favor of the independence of DUP and disease outcome.

**Key words:**

Duration of untreated psychosis. First episode psychosis. Outcome. Premorbid adjustment. Onset.

## INTRODUCCIÓN

Las fases tempranas de la enfermedad psicótica han suscitado un especial interés en los últimos años. Ello se debe, en parte, a la posibilidad de modificar el curso de la enfermedad si se interviene de manera precoz. Sin embargo, a pesar de los avances terapéuticos de las últimas décadas, el pronóstico de la enfermedad psicótica continúa siendo sombrío en algunos casos. La constante búsqueda de factores que pueden intervenir en dicho pronóstico y que a su vez puedan ser modificables ha hecho que, en la última década, los investigadores centren su atención en la duración del tiempo de la psicosis no tratada (DUP), añadiendo así a

**Correspondencia:**

Ana Catalán Alcántara  
Ntra. Sra. de Begoña, 1  
48980 Santurce (Vizcaya)  
Correo electrónico: anacatalan@bilbao.com

los factores pronósticos ya conocidos difícilmente alterables, como la edad de inicio de la enfermedad, el sexo y la vulnerabilidad genética, un nuevo portal para el tratamiento precoz de estos pacientes. De este modo, la confirmación del DUP como factor pronóstico de la enfermedad situaría los programas de intervención precoz destinados a reducir el tiempo de enfermedad sin tratamiento en la clave del abordaje de enfermedades como la esquizofrenia.

Según los diversos estudios publicados el inicio del tratamiento suele dilatarse una media de 1-2 años desde la aparición de los primeros síntomas psicóticos<sup>1-3</sup>. Esto indica que existe una considerable variación de tiempo entre los estudios en cuanto al retraso del comienzo del tratamiento.

Numerosos estudios han asociado un DUP prolongado con un peor pronóstico y una respuesta al tratamiento insuficiente<sup>4-6</sup>. Esta asociación ha servido de base para la puesta en marcha de programas de intervención precoz<sup>7</sup>.

Asimismo, el DUP ha sido relacionado con un deterioro funcional sustancial, un aumento de la resistencia al tratamiento y un incremento de las tasas de recaída<sup>8</sup>. Aunque esta relación ha resultado ser independiente de otros factores pronósticos en algunos estudios<sup>9</sup>, la correlación última de esta influencia está todavía por resolver y ya hay investigadores que señalan la posible participación de otros factores pronósticos que actuarían a su vez como factores de confusión en esta relación; entre ellos se citan el ajuste premórbido, el tipo de enfermedad, el modo del inicio de dicha enfermedad o el perfil sociodemográfico del paciente<sup>10</sup>.

Tal y como se refleja en alguno de los estudios realizados, se observa una relación estadísticamente significativa entre el DUP y el pronóstico a los 12 meses del inicio de la enfermedad, siendo en estos casos escasa la influencia de la intervención clínica sobre el pronóstico. Sin embargo, los pacientes con un DUP más corto parecen beneficiarse de los modelos de intervención clínica, redundando esto en un mejor pronóstico funcional a los 12 meses<sup>11</sup>. Este hecho orientaría a la necesidad de crear estrategias terapéuticas diferentes para cada grupo de pacientes. El impacto de los programas de detección precoz parece más complejo de lo que en un principio se pensó.

Por otro lado, si el DUP resulta ser un factor pronóstico modificable cabría la posibilidad de plantearse que pudiera ser a su vez un factor predictivo de dicho pronóstico, pudiendo de esta manera, desde el inicio de la enfermedad, determinar qué pacientes presentarían una peor evolución de la misma.

El objetivo del presente estudio es determinar los factores pronósticos que pudieran presentar una capacidad predictiva sobre el curso de la enfermedad psicótica y la respuesta al tratamiento en un grupo de pacientes con un primer episodio psicótico. Para ello se ha prestado especial atención a las siguientes variables: el ajuste premórbido, el tiempo de psicosis no tratada, el tipo de inicio de la enfermedad, el perfil sociodemográfico y la existencia de antecedentes familiares de psicosis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio clínico prospectivo, abierto, observacional, longitudinal y de medidas repetidas en el que se incluyeron aquellas personas afectadas por un primer episodio psicótico en las áreas sanitarias correspondientes a los hospitales de Cruces y de Zamudio (Vizcaya) durante el período 2000-2002. La mayoría fueron vistos en su primera admisión hospitalaria. En cada caso cumplían criterios diagnósticos para un primer episodio psicótico (Proyecto FIS 01/1455).

## METODOLOGÍA

### Muestra

Finalmente se incluyeron 90 pacientes, de los cuales se reevaluaron 68 a los 6 meses (72,6%) y 63 fueron evaluados en el seguimiento al año (70%).

Se realizaron evaluaciones en el momento basal a los 6 y 12 meses. Dentro de la evaluación basal se recogieron datos sociodemográficos y el diagnóstico según criterios DSM-IV (SCID-I). El diagnóstico según criterios DSM-IV fue confirmado por el investigador y otro psiquiatra entrenado para tal efecto. Dentro de la historia clínica se tuvieron en cuenta los antecedentes de enfermedades orgánicas y posibles trastornos psiquiátricos previos del paciente. Se realizó asimismo análisis de sangre y orina, electrocardiograma (ECG) y tomografía computarizada (TC) craneal para descartar cualquier patología de origen orgánico.

La duración del DUP fue establecida para cada paciente revisando la información relevante en su historia clínica y mediante la realización de una entrevista al paciente y a sus familiares o cuidadores más cercanos. Se tuvo en cuenta la fecha del primer síntoma psicótico positivo, así como del negativo. También se recogió la primera alteración comportamental referida por el paciente o su familia.

### Instrumentos de medida

Se utilizaron instrumentos e indicadores clínicos acerca del curso de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento, tales como escala de valoración global de estrés psicosocial (DSM-III-R), evaluación de actividad global (GAF-EEAG), impresión clínica global (ICG), escala PANSS, escala de Montgomery-Asberg para la depresión, escala de manía de Young, escala de movimientos anormales, escala UKU para síntomas extrapiramidales y escala de ajuste premórbido (Cannon-Spoor). También se tuvieron en cuenta los antecedentes familiares psiquiátricos y el consumo de tóxicos. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

### Análisis estadístico

Se utilizó el análisis de varianza y covarianza de medidas repetidas para estimar el efecto de los potenciales factores pro-

nósticos sobre el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Se emplearon cuatro medidas de los indicadores del curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento: al ingreso, alta y al seguimiento a 6 y 12 meses. Con el objetivo de probar simultáneamente el efecto del tipo de comienzo de la enfermedad (agudo/crónico) y el ajuste premórbido se incluyó el tipo de comienzo como factor y el ajuste premórbido como covariable de los síntomas y severidad del trastorno psicótico.

Con el fin de estimar la asociación entre las diferentes subescalas de ajuste premórbido y el tiempo de síntomas psicóticos sin tratamiento se utilizó el coeficiente de correlación bivariada de Pearson con el contraste bilateral. También se utilizó la prueba *t* de Student para comparar las puntuaciones medias entre los pacientes con un DUP inferior o superior a 1 año en las subescalas PANSS en la evaluación basal y los seguimientos a los 6 y 12 meses y el ajuste premórbido evaluado con la escala de Cannon-Spoor y la escala de Phillips.

## RESULTADOS

De los 90 pacientes reclutados, 58 eran varones (64,4%) y 32 mujeres (35,6%). La edad promedio fue de 26,7 años (DT=10,4), con un rango de valores entre 17 y 72 años. En cuanto al estado civil, el 84,4% de los pacientes eran solteros y vivían con la familia de origen (76,7%). El 40% completó la EGB o equivalente, mientras que el 21% poseía tan sólo estudios primarios o no había llegado a completarlos y solamente el 34% había completado estudios de formación profesional o bachillerato. La mayoría de los pacientes se encontraban inactivos laboralmente (61,1%).

La tabla 1 resume los diagnósticos relativos al trastorno psicótico y del estado de ánimo (SCID-I). Al año el diagnóstico más frecuente resultó ser el de esquizofrenia (27,8%), seguido del de trastorno esquizofreniforme (14,4%). Los trastornos afectivos suponían un 8,8% del total de la muestra.

Tabla 1	Estabilidad diagnóstica al año		
	Diagnóstico	Basal (n = 90)	6 meses (n = 68)
T. psicótico inducido por sustancias	3,3%	1,1%	—
Esquizofrenia	22,2%	25,5%	27,8%
T. esquizofreniforme	21,1%	18,9%	14,4%
T. delirante	7,8%	4,4%	3,3%
T. psicótico breve	23,3%	4,4%	9%
T. esquizoafectivo	1,1%	2,2%	2,2%
T. psicótico no especificado	15,6%	5,6%	3,3%
T. bipolar	5,5%	6,6%	6,6%

En la siguiente tabla podemos observar los diagnósticos más frecuentes de la muestra al año de estudio. T.: trastorno.

Tabla 2	Relación al año de las diferentes escalas con los diferentes factores pronósticos				
	PANSS	ICG	EEAG	Depresión	Manía
Sexo	ns	ns	ns	ns	ns
Comienzo	*	*	ns	*	ns
Síntomas sin tratamiento	ns	ns	ns	ns	ns
Antecedentes familiares	ns	ns	ns	ns	ns
Ajuste infancia	*	*	**	ns	*
Aj. adolescencia temprana	ns	ns	*	ns	ns
Aj. adolescencia tardía	ns	ns	ns	ns	ns
Ajuste edad adulta	ns	ns	ns	ns	ns
Ajuste general	ns	ns	ns	ns	ns
Cambio en la escala	***	***	***	***	***

ns: el factor no tiene un efecto estadísticamente significativo en el curso y evolución de este indicador de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. \**p*<0,1 en la prueba F para el análisis de medidas repetidas. \*\**p*<0,01 en la prueba F para el análisis de medidas repetidas. \*\*\**p*<0,001 en la prueba F para el análisis de medidas repetidas.

## Factores predictivos y pronósticos del curso y respuesta al tratamiento

En la tabla 2 se muestra la relación entre los potenciales factores predictivos y pronósticos y el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. La tabla 3 muestra los resultados tras analizar conjuntamente el posible efecto de los dos factores predictivos y pronósticos sobre el curso de la enfermedad psicótica y la respuesta al tratamiento. Observamos que:

- La puntuación total en la escala PANSS disminuye de modo sustancial y estadísticamente significativo a lo largo del estudio; clínicamente los pacientes mejoran en el año de seguimiento. Del mismo modo se aprecia que los pacientes con un inicio agudo de la enfermedad (menos de 6 meses) disminuyen más significativamente en esta puntuación que los pacientes que comienzan la psicosis con un inicio más crónico. Igualmente se observó que un mejor ajuste premórbido

Tabla 3	Relación entre los factores pronósticos y el curso de la enfermedad	
	PANSS (total)	ICG (severidad)
Comienzo (agudo/crónico)	*	*
Ajuste premórbido (infancia)	ns	*

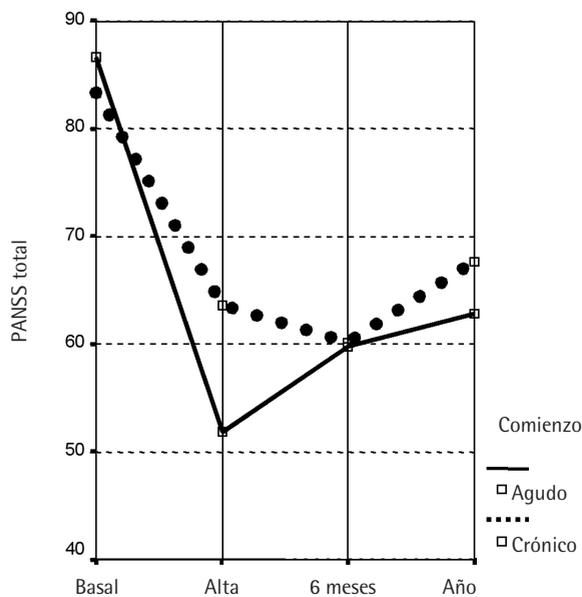
ns: el factor no tiene un efecto estadísticamente significativo en el curso y evolución de este indicador de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. \**p*<0,1 en la prueba F para el análisis de medidas repetidas.

do en la infancia se asocia significativamente a una mejor evolución en esta puntuación (fig. 1).

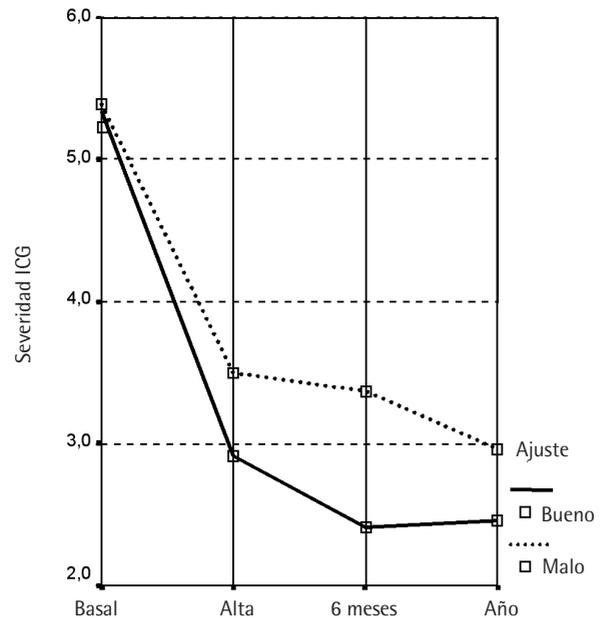
- La severidad del trastorno disminuye sustancial y significativamente durante el año de tratamiento teniendo en cuenta la evolución de la escala ICG. Nuevamente un inicio agudo de la enfermedad y un mejor ajuste premórbido durante la infancia se asociaron significativamente a una mejor evolución del trastorno (figs. 2 y 3).
- La actividad global (EEAG), la depresión (Montgomery-Asberg) y la manía (escala Young) evolucionaron positiva y significativamente durante el año de estudio. Un inicio agudo de la enfermedad se relacionó a una mejor evolución de los síntomas depresivos; del mismo modo se refleja que un mejor ajuste premórbido durante la infancia se asocia a una mejor evolución de la actividad global y de los síntomas maníacos.

### Tiempo de síntomas sin tratamiento (DUP) y evolución de los síntomas positivos y negativos (PANSS)

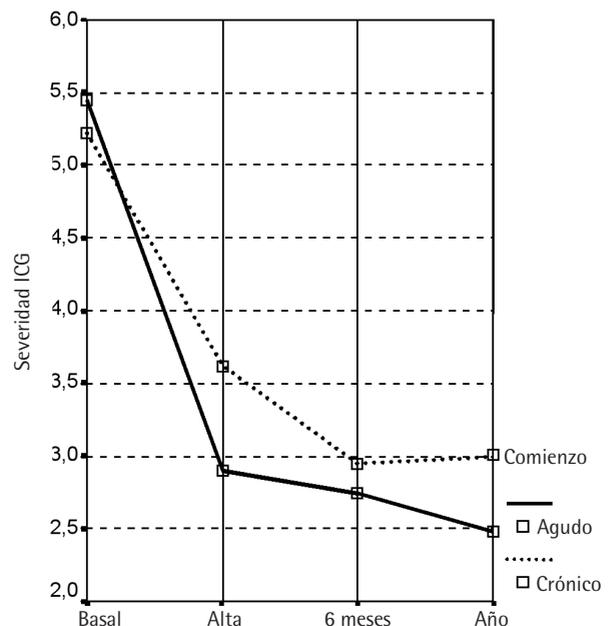
Si aplicamos un análisis de varianza de medidas repetidas para contrastar si el DUP se asocia con la evolución de los síntomas positivos y negativos observaremos que no se encuentra ninguna asociación con la evolución ni con la puntuación promedio de los síntomas a lo largo del año de estudio.



**Figura 1** Evolución de la PANSS total en relación con el tipo de comienzo de la enfermedad. En el gráfico se muestra la evolución de la puntuación de la PANSS en las diferentes evaluaciones dividiendo a los pacientes en dos grupos: aquellos con un inicio de enfermedad agudo (< 6 meses) y los que tienen un inicio de enfermedad crónico (> 6 meses). Aquellos con un comienzo agudo presentan puntuaciones menores que los que sufrieron un inicio crónico, a pesar de partir de puntuaciones mayores.



**Figura 2** Ajuste premórbido (Cannon-Spoor) y curso de la enfermedad (ICG). En la figura se observa la evolución de la puntuación de la escala ICG cuando dividimos a los pacientes en función de su ajuste premórbido. Así, aquellos con un mejor ajuste previo presentan una puntuación menor en esta escala.



**Figura 3** Tipo de comienzo y curso de la enfermedad (ICG). En la figura se muestra la evolución de la escala ICG en función del tipo de comienzo de la enfermedad. Los pacientes con un comienzo agudo de la misma obtienen menores puntuaciones en esta escala.

## DUP y ajuste premórbido

Los coeficientes de correlación bivariada de Pearson entre el ajuste premórbido en sus diversas subescalas y el DUP se aprecian en la tabla 4. En general, a DUP más prolongado se corresponde una mayor puntuación en las escalas de ajuste premórbido indicando un peor ajuste. Estas correlaciones son estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) con todas las subescalas de la Cannon-Spoor, superando valores de 0,30 con las subescalas de ajuste en la adolescencia temprana o tardía.

## DUP muy prolongado

Se evaluó la relación entre el DUP muy prolongado ( $> 1$  año) y el DUP menos prolongado ( $< 1$  año) y la evolución de la enfermedad. Existía un mayoría de pacientes con un DUP  $> 1$  año ( $n = 52$ ; 59,8%). Se observó una asociación dé-

bil (no estadísticamente significativa) entre el DUP  $> 1$  año y todas las escalas de la PANSS en el momento basal. A los 6 meses esta diferencia se mantenía, llegando a ser estadísticamente significativa para todas las subescalas excepto para los síntomas positivos, pero a los 12 meses estas diferencias desaparecían. Podemos deducir, pues, que el DUP  $> 1$  año en nuestro estudio no se asoció con la evolución ni con la puntuación promedio de la escala PANSS a lo largo del estudio.

Si se observa una asociación estadísticamente significativa entre el DUP  $> 1$  año y un peor ajuste premórbido evaluado en la escala Cannon-Spoor y la escala de ajuste de Phillips. Aquellos pacientes con un DUP muy prolongado poseían un peor ajuste premórbido.

## DISCUSIÓN

La importancia del DUP reside en que durante los últimos años se ha abogado por un empeoramiento en el pronóstico de la enfermedad durante el período sin tratar. Algunos autores defenderían la existencia de un proceso patológico activo durante el brote psicótico susceptible de ser disminuido con antipsicóticos<sup>12,13</sup>. La alteración que puede agudizar un período de enfermedad sin tratar contribuiría a aumentar la morbilidad social y psicológica del paciente<sup>14</sup>.

Aparte de esta afirmación, el primer episodio psicótico está invariablemente asociado al miedo, la depresión y la desmoralización, además de producir generalmente una alteración de la vida productiva y en ocasiones un deterioro de la red social de apoyo. Si tenemos en cuenta que la crisis se produce en gran parte de los casos en la adolescencia tardía, período que determina la adaptación vocacional y la vida social del individuo, el daño que produce la enfermedad en esta época puede ser aún más dramático. Además, el hecho de que la rehabilitación en individuos con esquizofrenia establecida produzca un escaso beneficio<sup>15</sup> despierta el interés por abordar la enfermedad antes incluso de su inicio.

Resulta, pues, de especial interés identificar los factores pronósticos que puedan ser modificados por intervenciones terapéuticas o preventivas. En los diversos estudios realizados en pacientes con un primer episodio psicótico se ha descrito un intervalo entre el inicio de la enfermedad y la instauración de tratamiento alarmantemente largo. En nuestro estudio la media del DUP asciende a 560 días (DT: 851 días), siendo similar a la descrita en otros estudios realizados con anterioridad en este tipo de pacientes<sup>16,17</sup>. Se han instaurado programas que tratan de reducir el DUP, asociándose esta reducción a la disminución de la severidad de la enfermedad<sup>16</sup>.

Por otro lado se ha defendido también que un DUP prolongado podría estar relacionado con factores clínicos, sociales o demográficos que retrasasen la identificación de la enfermedad, contribuyendo de esta forma a un peor pronóstico<sup>18</sup>. Sobre esta base realizamos una división de nuestra muestra en dos grupos (DUP prolongado  $> 1$  año frente a DUP  $< 1$  año). Observamos que existía una correlación no es-

Tabla 4

Correlaciones bivariada de Pearson entre subescalas de ajuste premórbido y DUP

Correlaciones	Tiempo de síntomas sin tratamiento
<b>Tiempo de síntomas sin tratamiento</b>	
Correlación de Pearson	1
Significación (bilateral)	0
N	87
<b>Puntuación total (infancia)</b>	
Correlación de Pearson	0,279**
Significación (bilateral)	0,009
N	87
<b>Puntuación total (A. temprana)</b>	
Correlación de Pearson	0,333**
Significación (bilateral)	0,002
N	87
<b>Puntuación (A. tardía)</b>	
Correlación de Pearson	0,321*
Significación (bilateral)	0,002
N	87
<b>Puntuación total (E. adulta)</b>	
Correlación de Pearson	0,232*
Significación (bilateral)	0,044
N	76
<b>Puntuación total (general)</b>	
Correlación de Pearson	0,291**
Significación (bilateral)	0,007
N	86

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral). \*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). DUP: tiempo de psicosis sin tratamiento.

tadísticamente significativa entre los síntomas positivos, negativos y la puntuación total de la PANSS en la evaluación basal en el grupo con un DUP prolongado. A los 6 meses se apreciaba una asociación estadísticamente significativa en todas las escalas y el DUP > 1 año, salvo en la de los síntomas positivos, sugiriendo que los pacientes con un DUP más prolongado tendrían una puntuación mayor en la subescala negativa, siendo por lo general este tipo de síntomas menos llamativos que los positivos a la hora de iniciar la búsqueda de tratamiento y respondiendo al tratamiento antipsicótico de forma más paulatina. Al año, sin embargo, estas diferencias desaparecían. Cabe señalar que aunque los síntomas de la psicosis pueden ser universales, los factores relacionados con la influencia individual, familiar, social y los servicios sociales pueden influir en la búsqueda del tratamiento según el contexto social<sup>19</sup>.

Podemos apreciar cómo en nuestra muestra el DUP no se asoció de forma significativa al pronóstico clínico durante el primer año. Aunque en un inicio se observaba una correlación débil entre el DUP y los síntomas positivos y negativos de la PANSS en la evaluación basal, aplicando un análisis de varianza de medidas repetidas obtenemos que la evolución de los síntomas positivos y negativos de la PANSS no se asocia con el tiempo de psicosis sin tratar.

Sin embargo, otros estudios han hallado evidencias de una relación del DUP con el pronóstico final de la enfermedad<sup>7,11,13,20-23</sup>. Se ha descrito en artículos recientes la asociación del DUP con la evolución de los síntomas positivos al año<sup>24</sup> y con la evolución de los síntomas negativos<sup>25</sup>. Incluso cuando otros posibles factores pronósticos eran controlados, incluidos el funcionamiento premórbido y el sexo, el DUP resultaba ser un fuerte predictor del pronóstico.

Se ha definido también la asociación entre un DUP más prolongado y una tasa mayor de recaídas. Asimismo, estudios retrospectivos han hallado que un DUP prolongado puede predecir un peor pronóstico ocupacional a los 3 años<sup>26</sup>.

Lo cierto es que también existen numerosas referencias con resultados similares al de nuestra muestra, en la que el DUP no resulta ser un factor pronóstico, incluso cuando el período de seguimiento es más prolongado<sup>3,27-29</sup>.

Una de las razones de la negatividad de nuestros resultados puede ser el período de seguimiento relativamente corto de un año. Lo cierto es que existen pocos estudios que hayan investigado la asociación del DUP y del pronóstico de la enfermedad más allá de los 5 años. En el trabajo realizado por Lo y Lo<sup>30</sup> se realizó un estudio con 133 pacientes con esquizofrenia durante 10 años, demostrándose que un menor DUP antes de recibir el primer tratamiento se asociaba de forma significativa a una menor tasa de recaídas.

Aunque excede el propósito de este artículo, señalaremos que algunos autores han intentado encontrar posibles factores de confusión que actuarían en la relación DUP-factores pronósticos. Así, el DUP prolongado ha sido relacionado

con peores relaciones sociales, sugiriendo que el retraso del tratamiento produce un efecto tóxico social o que aquellos pacientes con relaciones sociales más pobres acuden más tarde a recibir tratamiento. Es interesante destacar que el nivel de ajuste premórbido en el dominio social no parece influir las relaciones sociales cuando se produce el brote, esto reflejaría que este efecto del DUP sobre las relaciones sociales no se ve afectado por el ajuste premórbido<sup>31</sup>.

El funcionamiento social u ocupacional pobre en la adolescencia y en el año previo al inicio del tratamiento, de la misma forma que el inicio insidioso de la psicosis y la presencia de los síntomas negativos, han sido relacionados con un DUP prolongado<sup>2,32</sup>.

Se ha descrito la asociación entre el DUP prolongado y otros factores pronósticos que se asocian a la búsqueda más tardía de tratamiento, como la historia familiar psiquiátrica, el pobre ajuste premórbido y el bajo nivel educativo<sup>18</sup>, por lo que la asociación entre el DUP y el pronóstico de la enfermedad podría estar condicionada por los factores que retrasan la búsqueda del tratamiento y que a su vez son factores de mal pronóstico. En 2001 Verdoux<sup>10</sup> encuentra que la fuerza de la asociación entre el curso continuo de la psicosis y el DUP se ve reducida tras el ajuste para la función premórbida en el año previo a la hospitalización; también se vio disminuida tras el ajuste por la severidad de la enfermedad y por la intensidad de los síntomas negativos. La explicación de este hecho fue que el ajuste premórbido pobre resulta ser un factor independientemente asociado al DUP y al pobre pronóstico, sin una relación directa causal entre estas dos últimas variables. Si esta hipótesis propuesta por Verdoux fuera cierta, las estrategias encaminadas a reducir el DUP no tendrían un impacto en el curso de la enfermedad. Otra hipótesis apuntaría a que los sujetos con una pobre función premórbida serían menos proclives a buscar el tratamiento de forma precoz y como consecuencia se encontrarían en mayor riesgo de padecer un curso crónico. En parte, el DUP mediaría la relación entre el ajuste premórbido y el pronóstico. Si esta hipótesis fuese cierta reducir el DUP contribuiría a disminuir el riesgo de no remisión de la enfermedad. En nuestro trabajo se observa una relación estadísticamente significativa entre un DUP prolongado y un peor ajuste premórbido. Esta relación se hace más notable en el grupo de pacientes que poseen un DUP superior al año. Esto es, los pacientes con un peor ajuste son los que reciben tratamiento de forma más tardía.

Algunos estudios han asociado el DUP muy prolongado con el aumento de la alteración en la función social adaptativa<sup>33</sup> y con la severidad de los síntomas negativos<sup>34</sup>. No parece que exista una asociación entre un DUP prolongado en nuestra muestra y la severidad de los síntomas negativos.

En algunos casos el sexo también ha sido asociado con un DUP prolongado; se ha descrito que los hombres poseen un DUP mayor que las mujeres<sup>9</sup>. Asimismo, en nuestra muestra hallamos un DUP promedio sustancialmente más alto en los hombres que en las mujeres, aunque estas diferencias no

son estadísticamente significativas. Sin embargo, existen otros trabajos<sup>6</sup> en los que no se describe una asociación entre el género y el DUP.

Teniendo en cuenta que algunos de los últimos estudios no relacionan el DUP con el pronóstico a corto plazo y que los argumentos a favor de la asociación con el pobre pronóstico no prueban que la identificación precoz es la razón del mejor pronóstico en los casos tratados tempranamente porque puede ser un efecto de selección, el papel del DUP como variable pronóstica sigue siendo controvertido. Es probable que los casos que tengan un mejor pronóstico sean precisamente aquellos casos que se detectan antes. Es muy difícil probar que la detección precoz haya sido el factor que más ha mejorado el pronóstico frente al mejor tratamiento en estos estudios.

Uno de los factores pronósticos que aparecen unidos sin duda a un buen pronóstico en los primeros episodios psicóticos es el buen ajuste premórbido<sup>21</sup>. Este hallazgo también ha sido confirmado en nuestro estudio, hallándose una relación entre un mejor ajuste premórbido (Cannon-Spoor) y una mejor evolución según la escalas CGI y PANSS.

Parece claro que resulta imprescindible tener en cuenta los posibles factores de confusión para discernir la relación DUP-pronóstico de la enfermedad. Se ha sugerido que la única manera de terminar de clarificar dicha relación sería un estudio en forma de ensayo clínico aleatorizado<sup>35</sup>, con las evidentes limitaciones éticas que esto supone.

La asociación entre un DUP prolongado y un peor pronóstico puede ser explicada en relación a los distintos subtipos de esquizofrenia<sup>36</sup>. Existe un grupo de enfermos con un peor pronóstico de forma inherente que produciría el retraso en la detección de la enfermedad. Este tipo de enfermedad se presentaría con mayor número de síntomas negativos, menos síntomas positivos y una escasa disrupción del comportamiento social. Apoyando esta hipótesis se han publicado artículos en los que se describe un DUP prolongado y mayores puntuaciones para síntomas negativos en pacientes con un primer episodio psicótico en su primer ingreso hospitalario<sup>37</sup>. Así, existiría un grupo de peor pronóstico en el que se produciría un diagnóstico más tardío, bien por la posible falta de *insight* y su rechazo al tratamiento o bien porque los síntomas o los cambios del comportamiento no sean especialmente evidentes en el contexto social en el que se mueve el paciente. En nuestra muestra se estudió la posible relación entre un DUP prolongado y la evolución de la sintomatología negativa en la escala PANSS sin observarse una clara asociación. Sin embargo, cuando se realizó el análisis con el criterio dicotómico de la muestra ( $DUP \geq 0 < 1$  año) se halló una relación estadísticamente significativa en las subescalas de síntomas negativos y psicopatología general y no con la subescala para los síntomas positivos a los 6 meses, encontrándose en la evaluación basal únicamente una débil asociación con todas las subescalas de la PANSS. Esta relación desaparecía en la evaluación al año. Teniendo

en cuenta que la sintomatología positiva responde precozmente a la medicación y la negativa suele ser más resistente al tratamiento podría pensarse que esta pérdida de asociación al año se produciría por la mejoría de los síntomas negativos.

Otra posible explicación reside en que las variables sociales asociadas con un peor pronóstico podrían retrasar la detección o el diagnóstico de la enfermedad, aunque dicha hipótesis no ha podido ser confirmada en todos los estudios realizados. Así, Haas et al.<sup>38</sup> encontraron que la función premórbida de individuos que no habían recibido antipsicóticos en 1 año o más tras el primer episodio era superior a la de aquellos que habían recibido la medicación antes.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el hecho de que el tiempo de psicosis no tratada se calculó de forma retrospectiva a partir de la información aportada por los pacientes y sus familias. Por otro lado, la muestra incluía pacientes con un primer brote psicótico, pero con diagnósticos heterogéneos. Debemos tener en cuenta que no se compararon los diferentes grupos diagnósticos para discernir el efecto que el diagnóstico podía producir en la muestra, así como el posible efecto de los tratamientos diferentes en el pronóstico final. Tampoco fueron recogidos datos de los pacientes que rehusaron participar en el estudio, pudiendo este grupo ser de peor pronóstico, alterando así los resultados finales.

Cabe además la posibilidad de que el poder estadístico de la muestra sea insuficiente como para poder discernir el efecto que relaciona el DUP con otros factores pronósticos.

Como aspectos positivos señalaremos que el estudio presenta a un grupo de pacientes representativos del área a la que pertenecen afectados por un primer brote psicótico que es seguido de forma prospectiva durante 1 año.

## CONCLUSIONES

Lo cierto es que a pesar de los numerosos estudios que existen en la literatura actual al respecto no se ha podido concluir la relación última del DUP en el pronóstico de la enfermedad psicótica. Nuestro trabajo muestra una evidencia más en favor de la independencia del pronóstico final y el DUP. No se describe una asociación de un DUP prolongado y las diferentes escalas pronósticas utilizadas en el momento basal, a los 6 y a los 12 meses. Como se ha publicado anteriormente, se observa una relación estadísticamente significativa del ajuste premórbido con la evolución de la enfermedad, por lo que un buen ajuste premórbido en la infancia y en la adolescencia se correlacionaría con una mejor evolución de la enfermedad.

Es necesario que sigan realizándose estudios en la misma línea con pacientes afectados por un primer brote psicótico que presentan ventajas diversas sobre los enfermos crónicos y pueden ser seguidos de forma longitudinal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Johannessen JO, Larsen TK, MCG Lashan T. Duration of untreated psychosis: an important target for intervention in schizophrenia? *Nord J Psychiatry* 1999;53:275-83.
2. Larsen TK, MCG Lashan, Moe LC. First episode schizophrenia. I. Early-course parameters. *Schizophr Bull* 1996;22:241-56.
3. Barnes TRE, 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;177:207-11.
4. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Sequential cross-sectional and 10 years prospective study of severe negative symptoms in relation to duration of initially untreated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 1995;25:849-57.
5. Edwards J, Maude D, McGorry PD, Harrigan SM, Coks JT. Prolonged recovery in first episode psychosis. *Br J Psychiatry* 1998; 172(Suppl. 33):107-16.
6. Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;117:511-5.
7. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPICS: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996;22:305-26.
8. Birchwood M, Cochrane R, Macm Illan F, Copestake S, Kucharska J, Caross M. The influence of ethnicity and family structure on relapse in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 161:783-90.
9. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JMJ, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:1183-8.
10. Verdoux H, Liraud F, Bergey C, Assens F, Abalan F, Van Os J. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res* 2001;49:231-241.
11. Carbone S, Harrigan S, McGorry PD, Curry C, Elkins K. Duration of untreated psychosis and 12-month outcome in first-episode psychosis: impact of treatment approach. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:96-104.
12. Waddington JL, Buckley PF, Scully PJ, et al. Course of psychopathology, cognition and neurobiological abnormality in schizophrenia: developmental origins and amelioration by antipsychotics? *J Psychiatric Res* 1998;32:179-89.
13. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991;17:325-51.
14. McGlashan TH. Early detection and intervention of schizophrenia: rationale and research. *B J Psychiatry* 1998;172(Suppl. 33):3-6.
15. Borns BJ, Santos AB. Assertive community treatment: an update of randomized trials. *Psychiatr Serv* 1995;46:669-75.
16. McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry* 1999;89:907.
17. Kalla O, Aaltonen J, Wahlström J, Lehtinen V, García Cabeza I, González de Chávez M. Duration of untreated psychosis and its correlates in first episode psychosis in Finland and Spain. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:265-75.
18. Verdoux H, Bergey C, Assens F, Abalan F, Gonzales B, Pavillac P et al. Prediction of duration of psychosis before first admission. *Eur Psychiatry* 1998;13:346-52.
19. Vaglum P. Early detection and intervention in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996;22:347-52.
20. Wyatt RJ, Henter I. Rationale for the study of early intervention. *Schizophr Res* 2001;51:69-76.
21. Larsen TK, Moe LC, Vibe-Hansen L, Johannessen JO. Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2000;45:1-9.
22. Malla AK, Norman RM, Manchanda R, et al. One year outcome in first episode psychosis: influence of DUP and other predictors. *Schizophr Res* 2002;54:231-42.
23. Harrigan SM, McGorry PD, Krstev H. Does treatment delay in first episode psychosis really matter? *Psychol Med* 2003;33:97-110.
24. Addington J, van Mastrigt S, Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2 year outcome. *Psychol Med* 2004; 34:277-84.
25. Edwards J, Harrigan S, McGorry P, Amminger PG. DUP and enduring positive/negative symptoms in first episode schizophrenia. *Psychol Med* 2002;32:563-4.
26. Inoue K, Nakajima T, Kato N. A longitudinal study of schizophrenia in adolescence. The one to three year outcome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1986;40:143-51.
27. Ho BC, Andreasen NC, Flaum M et al. Untreated initial psychosis: its relation to quality of live and symptom remission in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:808-15.
28. Craig TJ, Bromet EJ, Fennig S, et al. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24 month clinical outcome in a first admission series? *Am J Psychiatry* 2000;157: 60-6.
29. Wiersma D, Nienhuls FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15 year follow-up of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull* 1998;24:75-85.
30. Lo WH, Lo T. A ten year follow-up study of Chinese schizophrenics in Hong Kong. *Br J Psychiatry* 1977;131:63-6.
31. Malla AK, Norman RM, McLean TS, McDonald C, McIntosh E, Dean-Lashley F, et al. Determinants of quality of life in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:46-54.
32. Larsen TK, Johannessen JO, Opjordsmoen S. First episode schizophrenia with long duration of untreated psychosis. *Br J Psychiatry* 1998;172(Suppl. 33):45-52.
33. Quinn J, Moran M, Lane A, Kinsella A, Waddington J. Long-term adaptative life functioning in relation to initiation of treatment with antipsychotics over the life time trajectory of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;48:163-6.
34. Meagher D, Quinn J, Kinsella A, Mullaney J, Waddington J. Relationship of the factor structure of psychopathology in schizophrenia to the timing of initial intervention with antipsychotics. *Schizophr Res* 2001;50:95-103.
35. McGorry PD. Evaluating the importance of reducing the duration of untreated psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34 (Suppl.):145-9.
36. Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, et al. Northwick Park study of first episodes of schizophrenia. II. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1986; 148:120-7.
37. Binder J, Albus M, Hubmann W, et al. Neuropsychological impairment and psychopathology in first - episode schizophrenic patients related to the early course of illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248:70-7.
38. Haas GL, Garratt LS, Sweeny JA. Delay to first antipsychotic medication in schizophrenia: impact on symptomatology and clinical course of illness. *J Psychiatric Res* 1998;32:151-9.