

M. Negueruela López¹
 A. Ceverino Domínguez^{2,a}
 J. Quintero^{3,a}
 M^a. M. Pérez Rodríguez⁴
 A. Fernández del Moral⁵
 M. A. Jiménez Arriero⁶
 M. Martínez Vigo⁷
 I. Basurte Villamor⁷
 M. J. Sevilla Vicente⁷
 J. López Castromán⁷
 R. Navarro Jiménez¹
 D. Zambrano-Enríquez¹
 J. L. González de Rivera^{8,a}
 E. Baca García^{7,a,b}

Retraso mental como factor de riesgo para el desarrollo de un trastorno psicótico

¹ Fundación Jiménez Díaz
² CSM Hortaleza, Madrid
³ Hospital Infanta Leonor, Madrid
⁴ Hospital Ramón y Cajal, Madrid

⁵ CSM Centro, Madrid
⁶ CSM Arganzuela, Madrid
⁷ Fundación Jiménez Díaz, Madrid
⁸ Servicio de Psiquiatría de la Fundación Jiménez Díaz, Madrid

^a Servicio de Psiquiatría Universidad Autónoma de Madrid
^b Servicio de Psiquiatría Departamento de Neurociencias Columbia University Medical Center

Introducción. En las últimas tres décadas uno de los principales objetivos de la investigación en esquizofrenia ha sido la identificación de los síntomas y signos precursores de la enfermedad antes de su aparición.

Objetivo. Buscamos en nuestro estudio los antecedentes que se otorgan previamente a pacientes antes de ser filiados como esquizofrenia.

Método. Se trata de un estudio caso-control sobre el que utilizamos un registro de datos que incluye los campos del Conjunto Mínimo Básico de Datos y el periodo de tiempo considerado fue entre 1999-2005.

Resultados. Encontramos una frecuencia de 3,6% de retraso mental y un 2,1% de antecedentes de trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia, ambos como diagnóstico previo. La *odds ratio* de que un paciente con retraso mental sufra psicosis en la edad adulta es de 4,6 (IC 95% [3,43-6,26]), esquizofrenia de 5,8 [IC 95% (4,20-7,88)], esquizofrenia paranoide de 4,8 (IC 95% [3,39 -6,93]), esquizofrenia residual de 7,0 (IC 95% [4,81 -10,09]), trastorno por ideas delirantes de 2,7 (IC 95% [1,57 -4,73]).

Conclusiones. De nuestro estudio se puede concluir que existe una frecuencia incrementada del diagnóstico de retraso mental entre los antecedentes patológicos de sujetos que posteriormente serán diagnosticados de esquizofrenia paranoide y esquizofrenia residual. Este hecho, supone un apoyo a la hipótesis etiológica de la esquizofrenia que involucra alteraciones en el neurodesarrollo.

Palabras clave:
 Esquizofrenia. Psicosis. Infancia. Retraso mental. Diagnóstico.

Actas Esp Psiquiatr 2009;37(1):21-26

Mental retardation as a risk factor to develop a psychotic disease

Introduction. One of the main aims of research on schizophrenia has been to pinpoint the early symptoms and signals of the disease before its appearance.

Objectives. We have examined the diagnoses previously given to patients before they were diagnosed of schizophrenia.

Method. This is a case-control study in which we used a data register including the fields of minimum basic data set (MBDS) whose time period included 1999 to 2005.

Results. In our study, there was a 3.6% frequency of mental retardation and 2.1% one of behavioral and emotional disorders with onset usually occurring in childhood and adolescence, both diagnosed previously. The estimated odds ratio for a mentally retarded patient to suffer adult onset psychosis is 4.6 (95%CI [3.43-6.26]), schizophrenia 5.8 (95% CI [4.20-7.88]), paranoid schizophrenia 4.8 (95% CI [3.39 -6.93]), residual schizophrenia 7.0 (95% CI [4.81 -10.09]) and persistent delusional disorder 2.7 (95% CI [1.57 -4.73]).

Conclusions. It can be concluded from our study that there is an increased frequency of mental retardation among the pathological records of subjects who will be diagnosed with paranoid schizophrenia and residual schizophrenia in the future. This fact supports the etiological thesis of schizophrenia involving neurodevelopment disorders.

Key words:
 Schizophrenia. Psychosis. Childhood. Mental retardation. Diagnosis.

Correspondencia:
 Mónica Negueruela López
 Fundación Jiménez Díaz
 Avenida Reyes Católicos, 2 - 28040, Madrid
 Correo electrónico: mnegueruela@gmail.com

INTRODUCCIÓN

En las últimas tres décadas, uno de los principales objetivos de la investigación en esquizofrenia ha sido la identificación de los síntomas y signos precursores de la enfermedad antes de su aparición, es decir, los antecedentes infantiles en adultos que desarrollarán esquizofrenia. Se han descrito durante el período infantil multitud de signos tempranos de la

enfermedad¹. Las estrategias utilizadas para la descripción de los síntomas y signos previos a la psicosis han sido básicamente la selección de grupos de alto riesgo, es decir, seleccionar niños nacidos de padres esquizofrénicos que presentan entre un 10 y un 15% de riesgo de esquizofrenia de adultos^{2,3}. Otro método de estudio sobre antecedentes infantiles ha sido el seguimiento longitudinal de familias de adolescentes con trastornos no psicóticos, que es otro grupo que puede mostrar en el futuro un riesgo aumentado de esquizofrenia⁴. Finalmente, otra estrategia es el estudio de pacientes diagnosticados de trastorno esquizoide e investigar si presentan características subsindrómicas que pudieran reflejar vulnerabilidad a la psicosis⁵.

Los cuadros previos infantiles y/o juveniles que encontramos en la literatura científica asociados a esquizofrenia y/o psicosis son el retraso mental y los trastornos específicos del desarrollo infantil.

Respecto al retraso mental como antecedente previo, hay un aumento de la frecuencia de antecedentes de este diagnóstico en pacientes vinculados al espectro de trastorno esquizofreniforme⁶⁻¹⁸. Lund¹⁵ en su estudio sobre la prevalencia de patología psiquiátrica en pacientes con retraso mental encontró un porcentaje de 1,3% de pacientes con esquizofrenia y un 5% de psicosis sin especificar, datos similares a otros estudios^{6-8,11-14}.

Por otra parte, la relación entre trastornos del desarrollo infantil y trastornos psicóticos en la edad adulta se ha establecido en diferentes estudios^{2,19-28}. Entre ellos, destacan ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos de conducta y trastorno oposicionista-desafiante¹⁹, autismo infantil y trastorno del espectro autístico²⁰, psicosis infantil²¹ y trastornos de conducta infantil^{2,22-26}.

Así, vemos que existe una relación entre trastornos de conducta en la infancia y esquizofrenia en la edad adulta en multitud de estudios, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos^{2,22-26}. Los pacientes varones que desarrollan esquizofrenia en la edad adulta tienen una prevalencia superior a la esperada, mayor que la población general, de haber sufrido trastornos de conducta en la adolescencia/infancia²⁷.

También se ha publicado la relación entre ansiedad, depresión, TDAH^{19,29} y trastornos de conducta/trastorno oposicionista-desafiante en la infancia en individuos que más tarde serán diagnosticados de trastorno esquizofreniforme¹⁹. Kim-Cohen et al.¹⁹ observaron antecedentes psiquiátricos durante la adolescencia en adultos diagnosticados de episodio maniaco y trastorno esquizofreniforme. Los autores concluyen que la mitad de los individuos adultos que tienen criterios para un diagnóstico psiquiátrico (según el DSM-IV) a los 26 años tienen previamente un trastorno diagnosticable en edades comprendidas entre los 11 a los 15 años, y que además tres cuartas partes de estos individuos tienen un primer diagnóstico antes de los 18 años.

Finalmente, la relación entre trastornos del espectro autístico y el diagnóstico final de esquizofrenia y otras psicosis se ha establecido^{27,30}. En el estudio de Stahlberg et al.²⁰, que estima la prevalencia y comorbilidad de trastornos psicóticos y bipolares en 241 adultos con TDAH y/o trastorno del espectro autístico demuestran que existe un subgrupo importante de pacientes adultos con TDAH (10%) y/o trastorno del espectro autístico (14,8%) que cumplieron criterios para trastorno bipolar con síntomas psicóticos, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

Por los estudios anteriores, parece existir una relación entre retraso mental y trastornos del desarrollo infantil con la posibilidad de desarrollar un trastorno psicótico en la edad adulta. El objetivo de nuestro estudio se centra en estimar el riesgo de desarrollar psicosis en pacientes con antecedentes de retraso mental y los trastornos del desarrollo infantil.

MÉTODOS

Se analizó la información disponible sobre pacientes atendidos en un área sanitaria conformada por la Fundación Jiménez Díaz como hospital de referencia de un área de aproximadamente 300.000 habitantes en Madrid y en los Centros de Salud Mentales Centro y Arganzuela. Utilizamos un registro de datos que incluye los campos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) y el período de tiempo entre 1999-2005. Analizamos los datos relacionados con las asistencias realizadas a los pacientes que han tenido algún diagnóstico de esquizofrenia y/o trastorno psicótico (CIE-10 F2). El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la Fundación Jiménez Díaz y el Hospital Doce de Octubre de Madrid.

Nuestro estudio se basa en un archivo clínico que incluye todas las actuaciones médicas llevadas a cabo en una de las áreas centrales de Madrid. Esta base de datos incluye las consultas ambulatorias realizadas en dos centros de salud mental (CSM) y también incluye las actuaciones médicas realizadas tanto en el servicio de urgencias como en la unidad de hospitalización breve y las consultas externas del hospital de tercer nivel que cubre esta área.

De los 37.205 pacientes del registro, se seleccionaron los pacientes que habían recibido asistencia dentro del espacio temporal comprendido entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2004 (n = 22.859).

El objetivo de nuestro estudio es buscar los antecedentes que presentan previamente los pacientes seleccionados antes de ser finalmente diagnosticados de esquizofrenia. Así, se compara la frecuencia de trastornos del comportamiento y de las emociones con comienzo habitual en la infancia y en la adolescencia (CIE-10 F9) y los antecedentes de retraso mental (CIE-10 F70-79) en pacientes con y sin esquizofrenia y psicosis (CIE-10 F2). Los detalles metodológicos de este estudio pueden consultarse en artículos publicados previamente³¹⁻³³.

RESULTADOS

Nuestra muestra consta de 22.859 pacientes, de los cuales encontramos un total de 2.558 con diagnóstico final de psicosis y/o esquizofrenia (11,19%). En la tabla 1 se describen las características sociodemográficas de los pacientes de la muestra (n = 22.859; edad primera consulta, edad última consulta, grupos edad primera consulta, grupos edad última consulta, género, estado civil, educación, convivencia y estatus laboral).

Tabla 1		Características sociodemográficas de la muestra (n = 22.859)	
Variables		Media (DE)	
Edad primera consulta (años)		39,9 (19,1)	
Edad última consulta (años)		42,5 (19,6)	
		Porcentaje	
Grupos edad primera consulta (años)	0-14	7,6	
	15-64	73,8	
	65-74	6,2	
	>75	5,2	
	Pérdidas	7,2	
Grupos edad última consulta (años)	0-14	6,3	
	15-64	72,7	
	65-74	6,7	
	>75	7,0	
	Pérdidas	7,3	
Género	Hombre	1,0	
	Mujer	59,0	

DE: desviación estándar.

En la tabla 2 se resumen los diagnósticos y las frecuencias de diagnósticos infantiles y de retraso mental (CIE-10 F70-99) de pacientes que han sido diagnosticados de esquizofrenia y/o psicosis en la edad adulta. Encontramos una frecuencia de 3,6% de retraso mental como diagnóstico previo, y un 2,1% de antecedentes de trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia.

En la tabla 3 se comparan las frecuencias de diagnósticos CIE-10 F70-79 (retraso mental) y CIE-10 F90-98 (trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia) en pacientes con y sin diagnósticos de psicosis, esquizofrenia, esquizofrenia residual, paranoide y trastorno por ideas delirantes persistentes.

Respecto al diagnóstico previo de retraso mental (F70-79) obtuvimos los siguientes datos. Entre los pacientes diagnosticados de psicosis, obtenemos un 2,7% (n = 68) de pacientes con diagnóstico previo de retraso mental respecto a un 0,6% (n = 119) de los no diagnosticados de retraso mental (estadístico exacto de Fisher $p < 0,001$). El riesgo estimado de que un paciente con retraso mental sufra psicosis en la edad adulta es de 4,6 (intervalo de confianza [IC] 95% [3,43-6,26]). Entre los pacientes diagnosticados de esquizofrenia, tenemos un 3,4% (n = 58) de pacientes con diagnóstico previo de retraso

Tabla 2	Frecuencias diagnósticas CIE 10 F70-99 en pacientes con psicosis-esquizofrenia
Diagnósticos	Porcentaje
F70-79 Retraso mental	3,6
F70 Retraso mental leve	2,4
F71 Retraso mental moderado	0,9
F72 Retraso mental grave	0,6
F73 Retraso mental profundo	0,1
F79 Retraso mental sin especificación	0,5
F80-89 Trastornos del desarrollo psicológico	0,6
F81 Trastornos específicos del desarrollo del aprendizaje escolar	0,1
F81.0 Trastorno específico de la lectura	0,1
F83 Trastorno específico del desarrollo mixto	0,1
F84 Trastornos generalizados del desarrollo	0,4
F84.3 Otro trastorno desintegrativo de la infancia	0,1
F84.5 Síndrome de Asperger	0,3
F84.9 Trastorno generalizado del desarrollo sin especificación	0,1
F89 Trastorno del desarrollo psicológico sin especificación	0,1
F90-98 Trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia	2,1
F91 Trastornos disociales	0,5
F91.1 Trastorno disocial en niños no socializados	0,1
F91.2 Trastorno disocial en niños socializados	0,1
F91.9 Trastorno disocial sin especificación	0,3
F92 Trastornos disociales y de las emociones mixtos	0,4
F93 Trastornos de las emociones de comienzo habitual en la infancia	0,4
F93.2 Trastorno de hipersensibilidad social de la infancia	0,1
F93.3 Trastorno de rivalidad entre hermanos	0,2
F93.8 Otros trastornos de las emociones en la infancia	0,1
F95 Trastornos de tics	0,1
F98 Otros trastornos de las emociones y del comportamiento de comienzo habitual en la infancia y adolescencia	0,7
F98.0 Enuresis no orgánica	0,1
F98.1 Encopresis no orgánica	0,1
F98.8 Otros trastornos de las emociones y del comportamiento en la infancia y adolescencia especificados	0,5
F99 Trastorno mental sin especificación	0,1

mental respecto a un 0,6% (n = 129) entre el resto de trastornos (estadístico de Fisher $p < 0,001$) y el riesgo estimado de que un paciente con retraso mental sufra esquizofrenia en la edad adulta es de 5,8 (IC 95% [4,20-7,88]). Entre los pacientes diagnosticados de esquizofrenia paranoide, encontramos un 3,2% con diagnóstico previo de retraso mental y un 0,7% entre los otros trastornos (estadístico exacto de Fisher $p < 0,001$). El riesgo estimado de que un paciente con retraso mental sufra esquizofrenia paranoide en la edad adulta es de 4,9 (IC 95 % [3,39-6,93]). Entre los pacientes diagnosticados de esquizofrenia residual, tenemos un 4,6% con diagnóstico previo de retraso mental y un 0,7% entre los otros diagnósticos (estadístico exacto de Fisher $p < 0,005$) y el riesgo estimado de que un paciente con retraso mental sufra esquizofrenia residual es de 7,0 (IC 95% [4,81-10,10]).

Tabla 3

Frecuencias de antecedentes de diagnósticos infantiles (retraso mental, CIE-10 F70-79 y trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia, F90-98) en pacientes adultos con y sin diagnósticos de psicosis, esquizofrenia, esquizofrenia residual, paranoide y trastorno por ideas delirantes persistentes

Diagnósticos	F70-79				Test exacto de Fisher	F90-98				Test exacto de Fisher
	n	Porcentaje	Odds ratio	IC 95%		n	Porcentaje	Odds ratio	IC 95%	
Psicosis (F-20)										
No (n=20.301)	119	0,6	4,6	3,43-6,26	p < 0,001	229	1,1	1,2	0,82-1,69	p = 0,378
Sí (n=2.558)	68	2,7				34	1,3			
Esquizofrenia (F20-F29)										
No (n=21.158)	129	0,6	5,8	4,20-7,88	p < 0,001	239	1,1	1,3	0,82-1,91	p = 0,288
Sí (n=1.701)	58	3,4				24	1,4			
Esquizofrenia Paranoide (F20.0)										
No (n=21.651)	148	0,7	4,9	3,39-6,93	p < 0,001	243	1,1	1,5	0,94-2,35	p = 0,095
Sí (n=1.208)	39	3,2				20	1,7			
Esquizofrenia Residual (F20.5)										
No (n=22.073)	151	0,7	7,0	4,81-10,10	p < 0,005	248	1,1	1,7	1,01-2,90	p = 0,058
Sí (n=786)	36	4,6				15	1,9			
Trastorno por ideas delirantes persistentes (F22-F22.9)										
No (n=22.192)	173	0,8	2,7	1,57-4,73	p < 0,005	249	1,1	1,9	1,10-3,26	p < 0,005
Sí (n=667)	14	2,1				14	2,1			

F70-79: retraso mental; F90-98: trastornos del comportamiento y de las emociones con comienzo habitual en la infancia y en la adolescencia.

Respecto al diagnóstico previo trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia (CIE-10 F90-98) obtuvimos los siguientes resultados significativos. Entre los pacientes diagnosticados de trastorno por ideas delirantes persistentes, tenemos un 2,1% con diagnóstico previo de trastornos del comportamiento y de las emociones con comienzo habitual en la infancia y en la adolescencia y un 1,1% entre los otros trastornos (estadístico exacto de Fisher $p < 0,005$) y el riesgo estimado de que un paciente con trastornos del comportamiento y de las emociones con comienzo habitual en la infancia y en la adolescencia sufra esquizofrenia es de 1,9 (IC 95% [1,10-3,26]).

DISCUSIÓN

De los resultados de nuestro estudio se puede observar que en los pacientes esquizofrénicos adultos encontramos antecedentes psiquiátricos infantiles en un 3,4% (retraso mental) y un 1,4% (trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia). En la muestra considerada, el diagnóstico de retraso mental se asocia a un aumento del riesgo (*odds ratio*, OR) de

4,6 para presentar psicosis, del 5,8 para esquizofrenia, del 7,0 para esquizofrenia residual, del 5,0 para esquizofrenia paranoide y del 2,7 para trastorno por ideas delirantes persistentes. Así, existe una frecuencia incrementada del diagnóstico de retraso mental entre los antecedentes patológicos de sujetos que posteriormente serán diagnosticados de esquizofrenia paranoide, esquizofrenia residual y trastorno por ideas delirantes persistentes.

El impacto de los trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia sobre el riesgo posterior de desarrollar psicosis y/o esquizofrenia es mucho menor que el de los antecedentes de retraso mental.

Los resultados de nuestro estudio son compatibles con otros anteriormente publicados (tabla 4). Los resultados de la prevalencia de esquizofrenia en retraso mental así como los detalles metodológicos de estudios previos se exponen en la tabla 4. Así, Penrose⁶ encontró una prevalencia de esquizofrenia en pacientes con retraso mental de 3,7%; Leck et al.⁷, de 6,2%; Reid⁸⁻¹⁰, de 3,2%; Heaton-Ward¹¹, de 3,4%; Wright¹⁴, de 1,8%; Corbett¹², de 3%; Eaton¹³, de 3% y Lund¹⁵, un 1,3% de pacientes con esquizofrenia y un 5% de

Tabla 4		
Prevalencia en estudios previos de retraso mental y esquizofrenia		
Estudios	Muestra	Prevalencia esquizofrenia en retraso mental
Penrose, 1938	Hospitalizados (todas edades)	3,7%
Leck et al. 1967	Hospitalizados (todas edades)	6,2%
Reid, 1972	Hospitalizados (>16 años)	3,2%
Heaton-Ward, 1976	Hospitalizados	3,4%
Corbett, 1979	n=402	3,2%
Eaton et al. 1982	Programa basado en la comunidad	3%
Wright, 1982	Hospitalizados	1,8%
Lund, 1985	n=324 (20 a >65 años) Población con historia previa y/o presente de RM mediante DNSMR Registro de 22,500 personas, prevalencia de RM de 0,4%	1,3%
Linaker, 1990	Población de pacientes institucionalizados con retraso mental (n=168)	Retraso mental severo: 70,8% Retraso moderado: 18,7% Retraso mental leve: 2,1% Retraso mental no especificado: 8,3%
Cherry et al. 2000	n=60 Institucionalizados. 82% RM severo y 18% RM profundo (escala DASH-II)	20 pacientes diagnosticados de esquizofrenia

DNSMR: Danish National Service for the Mentally Retarded;
DASH-II: Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped-II.

psicosis sin especificar. Linaker et al.¹⁶, encontraron un 70,8% con esquizofrenia entre los pacientes con retraso mental grave, un 18,7% entre aquellos con retraso moderado, un 2,1% entre los leves y un 8,3% entre los no especificado. Cowley et al.¹⁸, realizaron un análisis de regresión logística sobre una muestra de 752 pacientes de los que filiaron una serie de variables demográficas y de su estudio se observó un aumento de la incidencia de esquizofrenia entre los pacientes con retraso mental tipo moderado (OR = 2,24, [IC 95% (1,26-4,00)], $p < 0,01$).

En nuestro estudio, existe una frecuencia incrementada del diagnóstico de retraso mental entre los antecedentes patológicos de sujetos que posteriormente serán diagnosticados de esquizofrenia paranoide y esquizofrenia residual. Este hecho, la existencia en los pacientes ya en su infancia y adolescencia de sutiles alteraciones en el funcionamiento cognoscitivo, vendrá a apoyar la hipótesis etiológica de la esquizofrenia que involucra alteraciones en el neurodesarrollo. Tomada como un

trastorno del desarrollo, la teoría del neurodesarrollo de la esquizofrenia supone que las alteraciones biológicas de la misma se presentan a edades más tempranas que las características propias de la enfermedad que se requieren para el diagnóstico (p. ej., la psicosis)³⁴.

Los sujetos que desarrollan en la edad adulta esquizofrenia son más susceptibles que los individuos sanos de haber padecido estresores adversos prenatales o perinatales y exhiben más frecuentemente signos neurológicos menores y anomalías físicas, indicadores sutiles de una alteración en el desarrollo prenatal del ectodermo así como desviaciones menores en el desarrollo motor, cognitivo y social³⁵. Los intentos de contextualizar la hipótesis del neurodesarrollo oscilan entre aquellos que defienden un modelo «estático» de lesión precoz cerebral (prenatal o perinatal)³⁶⁻³⁷ y aquellos que abogan por una alteración tardía en la maduración cerebral en la adolescencia³⁸⁻³⁹.

Una limitación del estudio es que el diagnóstico psiquiátrico de la psicosis y/o la esquizofrenia en adultos es fundamentalmente clínico. No obstante, en este momento, el diagnóstico combinado basado en entrevistas clínicas y registro de datos de pacientes asegura un mejor diagnóstico basado en el DSM-IV⁴⁰. Otra limitación es la imposibilidad de asegurar que todos los pacientes que forman parte de los casos de nuestro estudio hayan consultado el mismo dispositivo (consultas, urgencias, centro de salud mental) y, por ende, la historia psiquiátrica puede no ser completa. El registro de nuestro estudio es limitado (entre 2000 y 2004), sin embargo es un espacio temporal considerable teniendo en cuenta la bibliografía disponible. En cuanto al seguimiento, cabe destacar que la población de Madrid es característicamente estable y la población suele residir en su lugar de origen hasta bien entrada la etapa adulta, que es cuando se presenta clínicamente la psicosis y/o la esquizofrenia.

Las nuevas líneas de investigación que pueden derivarse de los resultados de este estudio son las derivadas del uso de estudios de cohortes, con las ventajas de los mismos, así como aumentar el registro del que hemos considerado en nuestro estudio. De esta manera, estudios prospectivos de cohortes con pacientes con y sin retraso mental en la edad infantil/juvenil ayudarían a analizar la relación de ambas cohortes con el desarrollo de esquizofrenia en la etapa adulta.

BIBLIOGRAFÍA

- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-9.
- Amminger GP, Pape S, Rock D, Roberts SA, Ott SL, Squires-Wheeler E, et al. Relationship between childhood behavioral disturbance and later schizophrenia in the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry* 1999;156:525-30.
- Ott SL, Allen J, Erlenmeyer-Kimling L. The New York High-Risk Project: observations on the rating of early manifestations of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001;105:25-7.

4. Goldstein G. Cognitive and perceptual differences between schizophrenics and organics. *Schizophr Bull* 1978;4:160-85.
5. Chapman LJ, Chapman JP. When should schizophrenic and normal groups be compared? *J Psychiatr Res* 1978;14:321-5.
6. Penrose LS. A clinical and genetic study of 1280 cases of mental defect. Special report of medical research council, No. 229. London: HMSO; 1938.
7. Leck I, Gordon WL, McKeown T. Medical and social needs of patients in hospitals for the mentally subnormal. *Br J Prev Soc Med* 1967;21:115-21.
8. Reid AH. Psychoses in adult mental defectives. I. Manic depressive psychosis. *Br J Psychiatry* 1972;120:205-12.
9. Reid AH. Psychoses in adult mental defectives. II. Schizophrenic and paranoid psychoses. *Br J Psychiatry* 1972;120:213-8.
10. Reid AH, Maloney AF, Aungle PG. Dementia in ageing mental defectives: a clinical and neuropathological study. *J Ment Defic Res* 1978;22:233-41.
11. Heaton-Ward A. Psychosis in Mental Handicap. The tenth Blake Marsh lecture delivered before the Royal College of Psychiatrists, February 2, 1976. *Br J Psychiatry* 1977;130:525-33.
12. Corbett JA. Psychiatric morbidity and mental retardation. En: James FE, Snaith RP, editores. *Psychiatric illness and mental handicap*. London: Gaskell Press; 1979.
13. Eaton IF, Menolascino FJ. Psychiatric disorders in the mentally retarded: Types, problems, and challenges. *Am J Psychiatry* 1982; 139:1297-1303.
14. Wright EC. The presentation of mental illness in mentally retarded adults. *Br J Psychiatry* 1982;141:496-502.
15. Lund J. The prevalence of psychiatric morbidity in mentally retarded adults. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72:563-70.
16. Linaker OM, Nitter R. Psychopathology in institutionalised mentally retarded adults. *Br J Psychiatry* 1990;156:522-5.
17. Linaker OM, Helle J. Validity of the schizophrenia diagnosis of the psychopathology instrument for mentally retarded adults (PIMRA): a comparison of schizophrenic patients with and without mental retardation. *Res Dev Disabil* 1994;15:473-86.
18. Cowley A, Holt G, Bouras N, Sturmey P, Newton JT, Costello H. Descriptive psychopathology in people with mental retardation. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:232-7.
19. Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:709-17.
20. Stahlberg O, Soderstrom H, Rastam M, Gillberg C. Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HD and/or autism spectrum disorders. *J Neural Transm* 2004;111:891-902.
21. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1053-8.
22. Baum KM, Walker EF. Childhood behavioral precursors of adult symptom dimensions in schizophrenia. *Schizophr Res* 1995; 16:111-20.
23. Roff JD, Knight R, Wertheim E. A factor-analytic study of childhood symptoms antecedent to schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1976;85:543-9.
24. Roff JD. Adolescent development and family characteristics associated with a diagnosis of schizophrenia. *J Consult Clin Psychol* 1976;44:933-9.
25. Roff JD, Knight R, Wertheim E. Disturbed preschizophrenics. Childhood symptoms in relation to adult outcome. *J Nerv Ment Dis* 1976;162:274-81.
26. Done DJ, Crow TJ, Johnstone EC, Sacker A. Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *BMJ* 1994;309:699-703.
27. Hodgins S, Tiihonen J, Ross D. The consequences of Conduct Disorder for males who develop schizophrenia: associations with criminality, aggressive behavior, substance use, and psychiatric services. *Schizophr Res* 2005;78:323-35.
28. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:449-56.
29. Elman I, Sigler M, Kronenberg J, Lindenmayer JP, Doron A, Mendlovic S, et al. Characteristics of patients with schizophrenia successive to childhood attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1998;35:280-6.
30. Volkmar FR. DSM-IV in progress. Autism and the pervasive developmental disorders. *Hosp Community Psychiatry* 1991;42:33-5.
31. Baca-Garcia E, Perez-Rodriguez MM, Basurte-Villamor I, Quintero-Gutierrez FJ, Sevilla-Vicente J, Martinez-Vigo M, et al. Patterns of mental health service utilization in a general hospital and outpatient mental health facilities: Analysis of 365,262 psychiatric consultations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258:117-23.
32. Baca-Garcia E, Perez-Rodriguez MM, Basurte-Villamor I, Fernandez del Moral AL, Jimenez-Arriero MA, Gonzalez de Rivera JL, et al. Diagnostic stability of psychiatric disorders in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2007;190:210-6.
33. Baca-Garcia E, Perez-Rodriguez MM, Basurte-Villamor I, Lopez-Castroman J, Fernandez del Moral AL, Jimenez-Arriero MA, et al. Diagnostic stability and evolution of bipolar disorder in clinical practice: a prospective cohort study. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:473-80.
34. Chua SE, Murray RM. The neurodevelopmental theory of schizophrenia: evidence concerning structure and neuropsychology. *Ann Med* 1996;28:547-55.
35. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 2005;10:434-49.
36. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-9.
37. Gilmore JH, van Tj, Kliewer MA, Silva SG, Cohen SB, Hertzberg BS, et al. Mild ventriculomegaly detected in utero with ultrasound: clinical associations and implications for schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;33:133-40.
38. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1982;17:319-34.
39. Matalon DH, Rapoport JL, Davis KL, Krystal JH. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:846-8.
40. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuopialmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. 2007 Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 64:19-28.