

Estudio retrospectivo de los síntomas prodrómicos en la esquizofrenia

L. Rofes^a, A. Bueno^b, J. Valero^{a,c}, A. Labad^{a,c}

^aUnidad de Psiquiatría y Psicología Médica. Departamento de Medicina y Cirugía. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Rovira i Virgili. Reus (Tarragona). ^bÁrea de Salud Mental. Comunidad Terapéutica San Miguel. Jerez de la Frontera (Cádiz). ^cDepartamento de Formación e Investigación. Hospital Psiquiátrico Universitario Instituto Pere Mata. Reus (Tarragona)

Retrospective study of prodromal symptoms in schizophrenia

Resumen

Introducción. Existen unos síntomas prodrómicos que pueden anunciar el inicio de las psicosis, entre ellas, la esquizofrenia. Descubrir la diferencia entre los síntomas que conducen a la enfermedad de los que no, permitiría identificarlos y empezar a tratar la enfermedad de forma precoz.

Métodos. Análisis retrospectivo de una muestra extraída de la base de datos informatizada de las historias clínicas del Hospital Psiquiátrico Universitario Instituto Pere Mata. Esta muestra consta de 689 pacientes esquizofrénicos. Los datos se analizan con el paquete estadístico SPSS versión 9.0.

Resultados. En esta muestra los síntomas prodrómicos más frecuentes son los delirantes, los desorganizados y los neuróticos. Respecto al sexo, los síntomas prodrómicos se distribuyen de forma uniforme. En cuanto al subtipo, los paranoides muestran más síntomas delirantes y los no paranoides presentan más síntomas desorganizados. Los inicios agudos tienen síntomas prodrómicos más delirantes y los insidiosos más desorganizados.

Conclusiones. En las fases prodrómicas de la esquizofrenia también se reflejan las prevalencias neuróticas comunitarias en cuanto al género. La mayor frecuencia de síntomas neuróticos en el subtipo no paranoide se explicaría por la inclusión de la categoría esquizoaffective, mientras que la mayor frecuencia de síntomas desorganizados se debería a las categorías hebefrénica y simple. Esto último también explicaría las diferencias prodrómicas del tipo de inicio.

Palabras clave: Esquizofrenia. Síntomas prodrómicos. Sexo. Subtipo. Tipo de inicio.

Summary

Introduction. There are some non-psychotic symptoms that can forecast the onset of psychosis. Discovering the differences between the symptoms that lead to disease and those that do not makes it possible to identify them and permits early treatment of the disease.

Methods. A sample of 689 schizophrenic patients was analyzed retrospectively. This sample was obtained from the clinical records database of the University Psychiatric Hospital Institut Pere Mata. Data were analyzed with the SPSS version 9.0 statistical package.

Results. The most frequent prodromal symptoms of the sample were the delusional ones, the disorganized ones and the neurotic ones. The prodromal symptoms were equally distributed in both genders. In the subtypes, paranoides showed more delusional symptoms, whereas the non-paranoids presented more disorganized symptoms. Acute onsets had more delusional prodromal symptoms whereas the insidious onsets showed more disorganized ones.

Conclusions. In the prodromal stages of schizophrenia, we can also find the community neurotic prevalences regarding gender. The higher rate of neurotic symptoms in the non-paranoid subtype would be explained by the inclusion of the schizoaffective category, whereas the higher rate of disorganized symptoms categories would be due to the hebephrenic and simple categories. The latter would also explain the prodromal differences in the onset type.

Key words: Schizophrenia. Prodromal symptoms. Sex. Subtype. Onset type.

Correspondencia:

L. Rofes
Unidad de Psiquiatría
Departamento de Medicina y Cirugía
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universitat Rovira i Virgili
Sant Llorenç, 21
43201 Reus (Tarragona)
Correo electrónico: rofesl@peremata.com o
lourdesrofes@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Marco conceptual

La revisión de la tercera versión del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-III-R)¹ define la fase prodrómica de la esquizofrenia como un deterioro de la actividad antes de la fase activa que no se debe a ninguna alteración del estado de ánimo ni a ningún trastorno por uso de sustancias psicoactivas. Posteriormente, la cuarta versión (DSM-IV)², en el apartado

del curso de la esquizofrenia, comenta que la fase prodrómica se manifiesta mediante un desarrollo lento y gradual de diversos signos y síntomas.

La décima versión de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE-10)³ explica, en las pautas para el diagnóstico, que si miramos retrospectivamente puede aparecer claramente una fase prodrómica en la cual ciertos síntomas y el comportamiento en general preceden al inicio de los síntomas psicóticos en meses o hasta semanas. Añade que, dada la dificultad para delimitar en el tiempo el inicio de la enfermedad, la pauta de duración de un mes se refiere únicamente a los síntomas específicos nombrados y no a cualquiera de los que aparecen en la fase prodrómica no psicótica.

En 1992, Loebel et al.⁴ definen el pródromo como el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas de conductas inusuales y la aparición de los síntomas psicóticos. Esencialmente, por pródromo se entiende el período de alteración prepsicótica que sucede antes de iniciarse la enfermedad. En 1996, Yung y McGorry⁵ definen el pródromo como el período de alteración que precede a un primer episodio psicótico.

En 1999, Parnas⁶ explica que «los síntomas prodrómicos se presentan en una proporción sustancial de preesquizofrénicos, seguidos por una fase prepsicótica corta con la cristalización de un síndrome psicótico» y define el período prodrómico como la fase inmediatamente anterior a la psicosis, en que los primeros indicadores de la enfermedad se manifiestan. Es más, puntualiza que la noción de pródromo significa un cambio evidente de lo que es habitual a un cambio que anuncia un proceso nuevo que afecta al individuo.

Desde el punto de vista neurobiológico, la fase prodrómica parece un proceso nuevo y diferenciado y representa un cierto cambio, quizás acumulativo, en el sustrato neuronal (un *proceso mórbido*, en el sentido jasperiano) con los propios picos de intensidad disponibles en la formación de un síndrome psicótico. El pródromo debe significar un período de inestabilidad neurodinámica o *fase de transición* cuando un sistema se mueve de una forma de estabilidad organizativa a otra. En la misma línea, en 1999, Miller y McGlashan⁷ comentan que los déficit neurobiológicos asociados con el inicio de la enfermedad deben de ser más activos y dañinos en los estadios precoces, de ahí que sea importante detectar de manera precoz los estados prodrómicos de estos trastornos.

Hallazgos previos

Los hallazgos que han obtenido los estudios previos de los síntomas prodrómicos son muy uniformes. En la revisión actualizada de Peralta y Cuesta⁸ se comentan los estudios de Kraepelin et al. (1927)⁹, en que los síntomas prodrómicos que se presentan son: fragmentación del pensamiento, disminución de la volición y la respuesta emocional, una mayor vivacidad, abatimiento y depresión, tendencia a distraerse, falta de interés, actividad sorprendente y disminución del hambre y del sueño. En

1936, Bumke¹⁰ describe quejas de debilidad, abatimiento, fatiga y disminución de la concentración, y síntomas somáticos como palpitaciones, vértigo, pérdida del hambre, sensación de cambio y de no poder pensar ordenadamente y asalto de impresiones.

En 1966, Chapman¹¹ habla de unos cambios específicos precoces con síntomas neuróticos, ansiedad y depresión como reacción a los cambios. Estos cambios se caracterizan por una alteración de la atención, bloqueo del pensamiento, modificación de la percepción y alteración de la motilidad. Koehler y Sauer (1984)¹² comentan que los síntomas básicos son quejas subjetivas de deterioro en la cognición, la emoción, la motricidad, el funcionamiento autonómico, la sensación corporal, la energía, la percepción externa y la tolerancia al estrés.

En 1992, Klosterkötter¹³ describe quejas subjetivas inespecíficas sobre el curso del pensamiento, bloqueos, interferencias, quejas de falta de control, trastornos de la discriminación entre pensamientos e imágenes auditivas, despersonalización autopsíquica y trastornos de la discriminación entre imágenes auditivas y percepciones acústicas. En 1995, Jackson¹⁴ muestra la siguiente prevalencia de síntomas prodrómicos en la esquizofrenia: 75,5% de aislamiento social, 62,8% de deterioro en el funcionamiento, 53,3% de ideación extraña o peculiar, 33,7% de falta de iniciativa, de interés o de energía, 33,3% de afectividad embotada o inapropiada, 29% de lenguaje vago, metafórico o disgresivo, 25,5% de conducta peculiar, 23,7% de experiencias perceptivas inusuales y 23,3% de deterioro de la higiene personal.

Strakowski (1995)¹⁵ comenta que un 17% de los psicóticos presenta trastornos de ansiedad, un 17% abuso del alcohol, un 11% abuso de las drogas, un 11% padece trastornos de estrés postraumático y otro 11% restante presenta trastornos obsesivos compulsivos. En 1996, Yung y McGorry⁵ observan que los nueve síntomas prodrómicos más frecuentes son: disminución de la concentración y la atención, apatía, tristeza, trastornos del sueño, ansiedad, retraimiento social, suspicacia, deterioro del funcionamiento e irritabilidad. Häfner¹⁶, a su vez, encuentra en un 18% ansiedad, un 17% inquietud, un 16% depresión, un 13% trastornos del sueño y de la alimentación, un 13% trastornos del pensamiento y la concentración, un 10% retraimiento y suspicacia, un 9% pérdida de la energía, un 7% delirios de referencia y un 7% restante dificultades laborales.

OBJETIVOS

Objetivos generales

La importancia de detectar de una manera precoz el inicio de una enfermedad recae en la prevención precoz, la identificación de marcadores biológicos y en la psicopatogenia psicótica¹⁷. En 1938, Cameron¹⁸ afirma que «la detección precoz de muchos trastornos prevé serios problemas de salud posteriores». Más recientemente, en 1992, Falloon¹⁹, y en 1993, Birchwood²⁰ señalan la nece-

sidad de diagnosticar de una manera precoz para controlar la alteración psicológica, biológica y social que resulta de la esquizofrenia.

La presencia y duración del pródromo pueden ser indicativas del curso y el pronóstico de la psicosis y de los diferentes subtipos. Algunos autores^{21,22} proponen una similitud entre esta fase inicial y la fase previa a la recaída. Esta relación permitiría prevenir la recaída.

Otro motivo de interés en la identificación de los pródromos recae en el desarrollo de teorías neurobiológicas y fenomenológicas de las psicosis. Conocer cómo emerge la enfermedad podría aportar información sobre la patogénesis de las psicosis y contribuiría a determinar marcadores de predicción⁵.

Objetivos específicos

En este estudio se propone evaluar los pródromos que aparecen en una muestra de pacientes esquizofrénicos hospitalizados en el Hospital Universitario Psiquiátrico Instituto Pere Mata de Reus en función de unas variables de interés clínico como son el sexo, el subtipo de esquizofrenia y el tipo de inicio de cara a poder obtener información para clarificar algunos de los puntos ya expuestos y poder establecer comparaciones con otros autores que han estudiado el tema de los síntomas prodrómicos en la esquizofrenia.

MÉTODOS

La forma habitual de evaluar los síntomas prodrómicos es mediante un estudio retrospectivo del inicio de la enfermedad.

La información de la muestra se ha extraído de la base de datos informatizada de las historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico de esquizofrenia según la CIE-9 (código 295) que han ingresado en el Hospital Psiquiátrico Universitario Instituto Pere Mata, tanto en la unidad de agudos y subagudos como en la de media y larga estancia.

Las historias clínicas están basadas en el sistema de la Asociación para la Metodología y Documentación en Psiquiatría (AMDP)²³. La historia contiene unos apartados que hacen referencia a los primeros síntomas: el año de inicio de los primeros síntomas, primer síntoma aparecido y tipo de inicio. La fuente de información de los primeros síntomas aparecidos es proporcionada por un familiar o cuidador directo del paciente en el momento del ingreso para evitar el sesgo de la información distorsionada por el estado mental del paciente. El primer síntoma aparece en la historia clínica de forma no codificada, posteriormente es codificado según el sistema europeo AMDP²³. Éste está formado por un conjunto de 166 síntomas organizados en 20 agrupaciones, que son: trastornos del habla y del lenguaje, trastornos formales del pensamiento, inteligencia, trastornos de la conciencia, trastornos de la orientación, trastornos de la atención y memoria, trastornos de la percepción, ideas delirantes, trastor-

nos de la vivencia del yo, trastornos del estado de ánimo, temores y fobias, síntomas somatomorfos, síntomas disociativos, impulsos y psicomotricidad, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos del sueño, trastornos sexuales, simulación y trastornos facticios, trastornos por consumo de sustancias tóxicas y otros trastornos donde se incluyen la sociabilidad disminuida, sociabilidad aumentada, ideación suicida, agresividad, conducta disocial, delincuencia, transformación persistente de la personalidad, trastornos de los hábitos y del control de los impulsos y otros, entre los cuales se considera la alteración de la conducta.

Las variables de interés con relación a la sintomatología prodrómica son: el sexo, el subtipo de esquizofrenia y el tipo de inicio de la enfermedad.

La variable sexo, en esquizofrenia, es siempre de interés ya que se observan claras diferencias clínicas entre hombres y mujeres, por ejemplo en la edad de inicio de la enfermedad^{2,3}.

La muestra se ha dividido en dos subtipos: paranoide y no paranoide, división que ya aparece en otros estudios, como, por ejemplo, en los de Phillips²⁴ y Huang²⁵. El tipo de inicio de la enfermedad se ha dividido en agudo e insidioso.

Posteriormente, la información se introduce en la base de datos de la versión 9.0 del Statistical Package of Science Social (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) para Windows (Microsoft, Seattle, Washington), donde se ha hecho el posterior tratamiento de datos.

RESULTADOS

La muestra está formada por 689 pacientes diagnosticados de esquizofrenia.

Respecto al sexo, el reparto fue de 257 mujeres (37,3 %) y 432 hombres (62,7%).

Los subtipos mostraron la siguiente distribución: paranoide (48,2%) frente al no paranoide (51,8%), mientras que el tipo de inicio que tuvieron fue mayoritariamente insidioso (60,4%), respecto al 39,6% que experimentó un inicio agudo de los 672 pacientes de los que se conoce esta información.

Los síntomas prodrómicos presentados con mayor frecuencia (mayor al 4 %) se han agrupado en: *síntomas delirantes*, donde se incluyen ideación persecutoria y de perjuicio, ideas de referencia e ideación delirante; *síntomas desorganizados* formados por alteración de conducta, sociabilidad disminuida, conductas extrañas y agresividad, y *síntomas neuróticos* con depresión, insomnio y ansiedad. El resto de síntomas prodrómicos se presentan en un porcentaje menor al 4%.

Respecto al género, los síntomas prodrómicos más frecuentes coinciden y el porcentaje de frecuencia se muestra uniforme respecto a los síntomas delirantes y desorganizados. Las mujeres muestran porcentajes ligeramente mayores en los síntomas prodrómicos neuróticos (15,6%) frente a los hombres (11,9%).

Se observan diferencias entre el síntoma prodrómico más prevalente de los subtipos paranoide y no paranoide. Mien-

tras que en los no paranoides los síntomas desorganizados se presentan como los más frecuentes (25,8%), los paranoides muestran síntomas delirantes (26,8% de los casos).

Las formas insidiosas manifiestan pródromos diferenciados de los inicios agudos. En las formas agudas se observan, como más frecuentes, síntomas prodrómicos delirantes (21,8%), mientras que en los inicios insidiosos, aparecen síntomas desorganizados en un 27,5% de los casos.

Todos estos resultados se resumen en la **tabla 1**.

CONCLUSIONES

Los síntomas prodrómicos aparecidos con mayor frecuencia en nuestra muestra de pacientes esquizofrénicos son similares a los encontrados por otros autores: las ideas delirantes, ya sean de persecución o perjuicio, y de referencia o alusión informados por Häfner¹⁶, la alteración de conducta y conductas extrañas descritas por Jackson¹⁴, el aislamiento social observado por Jackson¹⁴, Yung y McGorry⁵ y Häfner¹⁶, y la depresión y la ansiedad que describen Kraepelin⁹, Strakowski¹⁵, Yung y McGorry⁵ y Häfner¹⁶.

Los síntomas prodrómicos que en nuestro estudio no aparecen y que también son citados en la literatura son: la tendencia a distraerse o disminución de la concentración y la apatía o falta de energía, por Yung y McGorry⁵ y el deterioro en el funcionamiento, por Koehler y Sauer¹², Jackson¹⁴, Yung y McGorry⁵ y Häfner¹⁶. Estas diferencias podrían deberse a diferencias muestrales o me-

todológicas, como es el deterioro del funcionamiento, que no aparece por el hecho de que no se valora como un síntoma en la exploración psicopatológica utilizada.

En cuanto a las diferencias entre hombres y mujeres destacan dos circunstancias: por un lado, los *síntomas desorganizados* que constituyen la constelación que podría englobarse, o bien bajo la inespecificidad sindrómica de lo esquizoide (sobre todo en el sentido de sintomatología negativa-conductual) o bien, incluso, con las características de alteración premórbida de personalidad; en ambos casos la literatura²⁶ muestra que la frecuencia es mayor en hombres que en mujeres. En este estudio ambas frecuencias son similares (24,9% en mujeres y 25,7% en hombres). No creemos que esto se deba a ningún patrón cultural específico de nuestra área geográfica; no obstante, creemos que es un tema interesante para seguir profundizando en el mismo en futuros estudios.

Por otro lado los *síntomas prodrómicos* neuróticos de las mujeres son un poco más frecuentes que los de los hombres. Esto también se observa en los estudios epidemiológicos comunitarios sobre trastornos psiquiátricos en los que las mujeres presentan mayores porcentajes de trastornos neuróticos (trastornos de ansiedad en un 12,3% en mujeres frente a un 4,5% en hombres)²⁷, por lo que puede que sea simplemente un reflejo de la propia psicopatología comunitaria en la esquizofrenia.

Los *síntomas delirantes* son iguales en ambos sexos y nuestra apreciación es que corresponderían a la mayoría de esquizofrenias paranoides que debutan directamente

TABLA 1. Porcentajes de los síntomas prodrómicos en cada variable

n de la variable (%)	Sexo n = 689		Subtipo n = 689		Tipo de inicio n = 672	
	Mujeres 257 (37,3)	Hombres 432 (62,7)	Paranoides 332 (48,2)	No paranoides 357 (51,8)	Insidiosos 406 (60,4)	Agudos 266 (39,6)
Síntomas prodrómicos (con porcentajes > 4%)						
<i>Síntomas delirantes</i>						
Ideas delirantes de persecución y perjuicio	10,5	9,7	13,0	7,3	7,6	13,2
Ideas delirantes de referencia	5,1	6,0	6,6	4,8	6,9	4,1
Ideas delirantes	3,5	4,6	7,2	1,4	4,2	4,5
Total de síntomas delirantes	19,1	20,3	26,8	13,5	18,7	21,8
<i>Síntomas desorganizados</i>						
Alteración de conducta	7,0	8,3	5,1	10,4	7,6	7,1
Sociabilidad disminuida	6,6	8,3	5,7	9,5	10,8	3,0
Conductas extrañas	6,6	5,6	6,0	5,9	5,4	6,8
Agresividad	4,7	3,5			3,7	4,5
Total de síntomas desorganizados	24,9	25,7	16,8	25,8	27,5	21,4
<i>Síntomas neuróticos</i>						
Depresión y tristeza	6,2	4,9	4,2	6,4	5,7	5,3
Insomnio	5,1	2,1				
Ansiedad y inquietud interna	4,3	4,9	4,5	4,8	4,2	5,3
Total de síntomas neuróticos	15,6	11,9	8,7	11,2	9,9	10,6
Total de síntomas prodrómicos con porcentaje > 4%	59,6	57,9	52,3	50,5	56,1	53,8
Total de síntomas prodrómicos con porcentaje < 4%	40,4	42,1	47,7	49,5	43,9	46,2
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

con sintomatología positiva y en las cuales no suele haber diferencias en el género.

Esta diferencia entre esquizofrenia paranoide y no paranoide queda claramente reflejada en mayor frecuencia de *síntomas delirantes* que, como era de esperar, aparecen duplicando el porcentaje del subtipo paranoide frente al no paranoide. Entre las formas no paranoides se han incluido subtipos hebefrénicos y simples cuyas características son precisamente los de una alteración de conducta y esto explicaría las diferencias respecto al segundo grupo de síntomas (*síntomas desorganizados*) que son más frecuentes en el subtipo no paranoide.

Aunque pensamos que los *síntomas neuróticos* tendrían que tener una distribución uniforme entre ambos subtipos, en este estudio aparece una ligera tendencia superior en el subtipo no paranoide y esto podría deberse a la inclusión del tipo esquizoafectivo que en otros estudios suele aparecer como categoría diferenciada. Aquí se ha optado por un concepto amplio de la esquizofrenia y por eso ha sido incluida.

Los inicios agudos debutan con *síntomas prodrómicos* más delirantes y los insidiosos presentan una *sintomatología más desorganizada*. Esto concuerda con el propio curso natural de los cuadros esquizofrénicos representados por los mencionados síntomas prodrómicos, es decir, los cuadros paranoides aparecen de forma más aguda que los subtipos desorganizados y/o esquizoafectivos.

Las limitaciones de este estudio están sujetas a las del propio diseño de estudio retrospectivo que pueden resumirse en:

1. Dificultad para determinar el período de tiempo y lo que en éste sucede.
2. El recuerdo puede estar influido y afectado por múltiples factores.
3. El límite entre los cambios prepsicóticos y los francamente psicóticos no está claramente delimitado.

Direcciones futuras

1. Es necesario definir operativamente los síntomas prodrómicos precursores de la esquizofrenia para establecer los factores de riesgo, y de acuerdo con la importancia que tengan determinar del inicio del tratamiento.
2. Relacionar los síntomas prodrómicos con variables clínicas y biológicas.
3. Estudiar los síntomas prodrómicos en todos los tipos de trastornos psicóticos y sin circunscribirse a la esquizofrenia.
4. Investigar sobre la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pichot P. DSM-III-R. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson, S. A., 1990.
2. Pichot P. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson, S. A., 1995.
3. López Ibor JJ. CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor, 1992.
4. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JMJ, Mayerhoff DL, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiat* 1992;149(9): 1183-8.
5. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bull* 1996;22;2:359-61.
6. Parnas J. From predisposition to psychosis: progression of symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99 Suppl 395:20-9.
7. Miller TJ, McGlashan TH. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psych Q* 1999;70(4):273-87.
8. Cuesta MJ, Peralta V. Síntomas prodrómicos en la esquizofrenia. En: Vallejo RJ, editor. *Update Psiquiatría*. Barcelona: Masson, 2000; p. 67-77.
9. Kraepelin E, Lange J. *Allgemeine Psychiatrie*. Leipzig, 1927.
10. Bumke O. *Lehrbuch der Geisteskrankheiten*, 4.ª ed. Munich: JF Bergmann, 1936.
11. Chapman J. The early symptoms of schizophrenia. *Brit J Psychiat* 1966;112:225-51.
12. Koehler K, Sauer H. Huber's basic symptoms: another approach to negative psychopathology in schizophrenia. *Compr Psychiat* 1984;25:174-82.
13. Klosterkötter J. The meaning of basic symptoms for the development of schizophrenic psychoses. *Neurol Psychiat Br* 1992;1:30-41.
14. Jackson HJ, McGorry PD. Prodromal symptoms of schizophrenia in first-episode psychosis: prevalence and specificity. *Compr Psychiat* 1995;36:241-50.
15. Strakowski SM, Keck PE. Chronology of comorbid and principal syndromes in first-episode psychosis. *Compr Psychiat* 1995;36:106-12.
16. Hafner H, Riecher-Rössler A. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1992;6(3):209-23.
17. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry* 1996;30(5):587-99.
18. Cameron DE. Early schizophrenia. *Am J Psychiat* 1996; 30(5):567-78.
19. Falloon IRH. Early intervention for first-episodes of schizophrenia: a preliminary exploration. *Psychiatry* 1992;55: 4-15.
20. Birchwood M, Macmillan JF. Early intervention in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1993;27:374-8.
21. Birchwood M, Smith J, Macmillan JF et al. Predicting relapse in schizophrenia: the development and implementation of an early signs monitoring system using patients and families as observers: a preliminary investigation. *Psychol Med* 1989;19: 649-56.
22. Malla AK, Norman RM. Prodromal symptoms in schizophrenia. *Brit J Psychiat* 1994;164:487-93.
23. Lopez-Ibor JJ. *El sistema AMDP*. Madrid: Garsi, 1980.
24. Phillips ML, Williams L, Senior C, et al. A differential neural response to threatening negative facial expressions in paranoid and non-paranoid schizophrenics. *Psychiat Res* 1999; 92:11-31.
25. Huang T, Wu S. Serum cholesterol levels in paranoid and non-paranoid schizophrenia associated with physical violence or suicide attempts in Taiwanese. *Psychiat Res* 2000; 96:175-8.
26. Kaplan HI, Sadock BJ. *Schizophrenia*. En: *Comprehensive textbook of Psychiatry*, 6.ª ed. Vol. 1. Baltimore, USA: Williams and Wilkins, 1995; p. 908.
27. Vázquez-Barquero JL. *Psiquiatría en Atención Primaria*. Madrid: Grupo Aula Médica, 1998.