



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD “ DR.
ENRIQUE ORTEGA MOREIRA ”**

SINTOMATOLOGÍA Y FACTORES PSICOSOCIALES EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA EN EL INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Artículo presentado como requisito para la obtención del título:

Médico General

Por los estudiantes:

Emilio Xavier Almeida Suárez

María Emilia Velasco Santos

Bajo la dirección de:

Carlos Enrique Orellana Román

Universidad Espíritu Santo
Carrera de Medicina
Samborondón - Ecuador
Mayo de 2024

Sintomatología y factores psicosociales en la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en el Instituto de Neurociencias

Symptoms and psychosocial factors in the clinical evolution of patients with diagnosis of schizophrenia in "Instituto de Neurociencias"

Emilio Xavier Almeida Suárez

emilioalmeida@uees.edu.ec

ORCID 0009 – 0007 – 8845 – 1170

María Emilia Velasco Santos

mevelasco@uees.edu.ec

ORCID 0009 – 0006 – 8913 – 7602

Carlos Enrique Orellana Román

coroman@uees.edu.ec

ORCID 0000 – 0002 – 8068 – 1605

Universidad Espíritu Santo. Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

La esquizofrenia es un desorden psicótico que causa un alto porcentaje de incapacidad en los pacientes que la padecen y un alto costo económico y social. Este estudio tiene como objetivo hallar influencia de los factores psicosociales como la pobreza, el trauma psicológico, el desempleo, entre otros, en la evolución de la esquizofrenia según los desenlaces de predominio clínico, número y duración de hospitalizaciones e intentos autolíticos. No se encontró una relación significativa con la presencia y número de factores psicosociales con ninguno de los desenlaces medidos. No obstante, se encontró una relación significativa del predominio clínico negativo con una mayor duración de hospitalizaciones, de acuerdo a lo observado en la literatura médica.

Palabras clave: esquizofrenia; factores psicosociales; evolución; hospitalizaciones; intentos autolíticos.

ABSTRACT

Schizophrenia is a psychotic disorder that causes a high percentage of disability in its patients and represents a major economic and social burden. This study aims to find the influence of psychosocial factors such as poverty, psychological trauma, unemployment, among others, on the evolution of schizophrenia according to the outcomes of clinical predominance, number and duration of hospital admissions and self-injury attempts. No significant relationship was found between the presence and number of psychosocial factors with any of the outcomes. However, a significant relationship was found between a negative clinical predominance with a longer duration of hospital stays, as observed in medical literature.

Key words: schizophrenia; psychosocial factors; evolution; hospital admissions; self-injury attempts.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia comprende un amplio espectro de condiciones con diferencias en su presentación clínica, respuesta al tratamiento y evolución de la enfermedad. (1) Sus signos y síntomas involucran cambios en la percepción, emoción, cognición, pensamiento y comportamiento, que se expresan con un alto grado de variabilidad entre cada paciente y suele tener un impacto severo y a largo plazo en la vida de cada uno de ellos. (1, 2, 3) La esquizofrenia suele empezar antes de los 25 años de edad y persiste durante toda la vida, por lo cual representa una carga importante para los sistemas de salud de todo el mundo, con un alto costo para su manejo adecuado, la necesidad de diversos grupos de especialistas altamente capacitados y de programas de rehabilitación. (1) A pesar de su muy baja prevalencia a nivel mundial, la esquizofrenia se encuentra dentro de las 25 principales causas de incapacidad y afecta no solamente a los pacientes, si no también a sus cuidadores, familiares y a la sociedad en la que vive, por lo que se puede deducir que sus costos indirectos son altos y muy frecuentemente infravalorados. (1,3)

La esquizofrenia ha sido objeto de interés en la investigación médica debido a la variabilidad en su presentación clínica y en la respuesta al tratamiento, por lo que se ha intentado determinar la significancia de distintos factores en su desarrollo, pronóstico y desenlaces. La influencia de los factores psicosociales como la pobreza, el desempleo, el abuso o

trauma psicológico, entre otros, en la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos ha sido estudiada en la literatura. Se ha encontrado una relación significativa en la presencia de determinados factores psicosociales como el abuso y el trauma psicológico infantil con la aparición de psicosis a edad temprana, presentación clínica más severa y peores resultados funcionales como desenlace. (4, 5, 6, 7) También se ha asociado al trauma psicológico como factor psicosocial con un peor funcionamiento neurocognitivo a lo largo de diversos trastornos psicóticos. (4,5) Se han realizado hallazgos similares con otros factores psicosociales como la pobreza, el desempleo, la discriminación étnica/racial y la situación de calle. (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)

La importancia de la caracterización clínica y su efecto en el pronóstico de la enfermedad según distintos desenlaces también ha sido objeto de estudio en el campo de la psiquiatría. Así, desde inicios del siglo XX se ha observado la importancia de la caracterización clínica en el pronóstico y desenlaces y se ha determinado que los síntomas negativos de la enfermedad como la alogia, inatención, anhedonia, aplanamiento emocional, entre otros, continúan siendo un desafío debido a su poca respuesta al tratamiento farmacológico y psicoterapéutico, sumado a que pueden ocurrir como efecto secundario del tratamiento. (15, 16) Su persistencia y dificultad de tratamiento ha sido relacionada consistentemente en la literatura con un peor funcionamiento y calidad de vida en general, así como con desenlaces como mayor frecuencia y duración de hospitalizaciones. (17, 18, 19, 20)

En base a lo expuesto, el objetivo de este trabajo es hallar una relación entre la presencia de factores psicosociales con el predominio clínico negativo de la esquizofrenia, y desenlaces relacionados a la evolución de la enfermedad en el tiempo como lo son las hospitalizaciones, su duración e intentos autolíticos, así como la relación del predominio clínico con dichos desenlaces.

MARCO TEÓRICO

Clínica

La amplia lista de características clínicas de la esquizofrenia puede dividirse en tres categorías: síntomas positivos, síntomas negativos y síntomas cognitivos. (1)

Los síntomas positivos se describen como la presencia de comportamientos anormales, típicamente presentes en episodios agudos de la enfermedad como alucinaciones, delirios, comportamiento bizarro y alteraciones en el pensamiento como descarrilamiento, taquipsiquia, taquilalia, pensamiento incoherente y tangencial, entre otros; suelen ser la presentación inicial de la enfermedad y el motivo del paciente o sus familiares para buscar ayuda médica. (1)

Los síntomas negativos se definen como la ausencia de comportamientos normales en el paciente. (1) Se asocian a una mayor morbilidad debido a que perturban las emociones y el comportamiento del paciente y su tratamiento es más complejo y a largo plazo. (1) Entre ellos se encuentran el aplanamiento emocional, la alogia, apatía y abolición, anhedonia e inatención. Estos pueden ser primarios (idiopáticos) o secundarios al tratamiento farmacológico u otros trastornos psiquiátricos concomitantes. (2)

Finalmente, los síntomas cognitivos pueden ser casi imperceptibles al inicio de la enfermedad, pero progresivamente se convierten en la principal causa de discapacidad de los pacientes esquizofrénicos e incluyen déficits de atención, de la memoria de trabajo y de la función ejecutiva. (2)

Desenlaces

En cuanto al pronóstico, se estima que existe una reducción de alrededor de 20% en la esperanza de vida con un diagnóstico de esquizofrenia. Entre un 20 al 40% experimenta síntomas de moderada intensidad y entre el 40-60% se mantienen con una discapacidad significativa por el resto de su vida. En el periodo de 5-10 años posteriores a la primera hospitalización, solo un 10 al 20% posee un pronóstico satisfactorio. Más del 50% tiene un mal pronóstico con múltiples hospitalizaciones, desarrollo de trastornos del ánimo, exacerbaciones clínicas e intentos de suicidio. (3)

Factores psicosociales

Tabla 1. *Factores psicosociales descritos en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Revised Text Revision del American Psychiatric Association, descritos en la Sección 2, capítulo “Otras condiciones que pueden ser foco de atención clínica”. (2)*

Abuso y negligencia	Problemas de maltrato y negligencia en adultos y niños, incluyendo abuso físico, sexual, psicológico y negligencia
Problemas relacionales	Problemas de relación padre-hijo, de hermanos, de pareja, separación o divorcio
Problemas de educación	Analfabetismo, inasistencia a la escuela, fallo de pruebas académicas, bajo desempeño académico
Problemas ocupacionales	Desempleo, cambio de empleo, amenaza de desempleo, horario laboral estresante, discrepancia con jefes o compañeros
Problemas de vivienda	Situación de calle, vivienda inadecuada, problemas con vecinos o arrendador
Problemas económicos	Carencia de alimentación adecuada o agua segura, pobreza extrema, bajos ingresos
Problemas legales	Convicción criminal, encarcelamiento, problemas relacionados a otras circunstancias legales
Problemas del entorno social	Dificultad de adaptación cultural, exclusión social o rechazo
Otros problemas del entorno personal o psicosocial	Problemas relacionados a embarazo no deseado, víctimas de crimen o terrorismo
Trauma	Historia personal de trauma psicológico

El rol de los factores sociales y del entorno en el desarrollo, evolución y desenlace de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos ya ha sido explorado en la literatura médica. A pesar de que la mayoría de trastornos psicóticos debutan en la adolescencia o adultez temprana, hay evidencia de que su desarrollo se ve influenciado por eventos clave en el neurodesarrollo que ocurren tan pronto como durante el desarrollo fetal (4). Se ha asociado a las complicaciones durante el periodo prenatal y adversidades durante el desarrollo postnatal con un incremento en el riesgo de desarrollar psicosis, edad de inicio más temprana y un peor pronóstico. (3) En un estudio del año 2020 con una muestra de pacientes con psicosis de aparición temprana, se encontró una asociación significativa entre la presencia de trauma psicológico en la infancia, en la forma de abuso físico, verbal, psicológico, emocional, sexual o negligencia, con una mayor severidad en la presentación

clínica y peores resultados funcionales. (5) Un artículo de revisión publicado en Schizophrenia Bulletin en el año 2023 acerca de diversos metaanálisis y revisiones sistémicas sobre los factores psicosociales en la esquizofrenia, concluyó que factores sociales como el abuso infantil, el bullying, estrato socioeconómico bajo, situación de migración o refugiado, entorno social reducido y situación de calle y encarcelamiento representan factores de riesgo importantes para una mayor incidencia de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, así como para peores desenlaces en pacientes ya diagnosticados. (6)

Un metaanálisis del año 2019 de 23 estudios encontró que la presencia de trauma psicológico en la infancia se asocia con una peor función neurocognitiva global a lo largo del espectro de los trastornos psicóticos, lo que se ve reflejado en un menor puntaje en tareas que valoran la función ejecutiva en pacientes con diagnóstico de psicosis. (5) Otras áreas que han sido reportadas en la literatura como afectadas por el trauma en la infancia en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia son la memoria de trabajo y la atención. (7)

La influencia del estrato socioeconómico en los desenlaces de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos también ha sido estudiada. Un estudio del año 2021 realizado en pacientes con esquizofrenia de 5 países de América Latina, una región con desigualdad económica variable y hasta un 32% de su población viviendo en pobreza según la Comisión Económica para América Latina y el Caribe, encontró que la puntuación obtenida en pruebas de medición cognitiva como la MATRICS Consensus Cognitive Battery fue significativamente menor en comparación con los controles (8). Sumado a esto, la presencia de otros factores sociales como la discriminación hacia minorías étnicas/raciales y que se asocian a un estrato económico bajo también se asocian en la literatura con un mayor riesgo de desarrollar psicosis y una mayor severidad en los síntomas. (7) Un estudio del año 2010 (9) realizado en Bombay, India, evaluó la presencia de factores sociales como el funcionamiento interpersonal, el empleo, educación, funcionamiento en la vida diaria y capacidad de vivir de manera independiente, a través de escalas validadas en un grupo de 200 pacientes psiquiátricos en un hospital público, así como la caracterización clínica por medio de la escala PANSS y se realizó un seguimiento de 10 años tras el inicio del tratamiento, donde se observó que entre los factores clínicos y sociales significativamente asociados a un mejor pronóstico se encuentran una prevalencia de síntomas positivos frente a negativos y un buen funcionamiento interpersonal y estatus de empleo al momento

del diagnóstico, al observarse una diferencia significativa entre la presencia inicial de estos factores y características clínicas entre los grupos con recuperación clínica vs no recuperación. (9)

En cuanto a los problemas del entorno social, un metaanálisis del año 2018 publicado en *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* encontró que el tamaño del entorno social es inversamente proporcional a un mejor desenlace en la esquizofrenia, con una relación moderada entre un entorno social reducido con una mayor prevalencia de síntomas negativos y mayor severidad sintomática. (10) Sobre la temática de exclusión social relacionada al racismo y discriminación étnica, un metaanálisis encontró una relación positiva entre la percepción de discriminación y mayor ocurrencia de síntomas psicóticos. (11)

En relación con los problemas sociales, los problemas legales como el encarcelamiento también influyen negativamente en los desenlaces de la esquizofrenia, como se evidencia en un estudio retrospectivo de cohortes del año 2021 de la población carcelaria de Canadá, donde se encontró que los reclusos con esquizofrenia liberados tienen una probabilidad 40% mayor de volver a la cárcel en comparación con los reclusos sin la enfermedad. (12)

Además, es importante mencionar la relación entre la esquizofrenia y la situación de calle debido a cómo se relaciona con otros factores como el desempleo, problemas económicos y exclusión social. Se ha encontrado una mayor prevalencia e incidencia de situación de calle en los pacientes con esquizofrenia, por lo que este factor representa en sí un factor de riesgo para otros factores cuya influencia en el pronóstico y desenlaces de la enfermedad ya se han estudiado. (13)

Se ha determinado a través de estudios entre varias naciones que la esquizofrenia es una enfermedad con un pronóstico heterogéneo entre países. Algunos datos apuntan a que el pronóstico de la enfermedad es mejor en países de primer nivel y que vivir en grandes urbes es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. (14) Una revisión sistemática realizada en el año 2021 (14) sobre el desenlace de la esquizofrenia en el siglo XXI concluye que los factores sociales son cruciales en el desenlace final de la enfermedad. El estudio tuvo como objetivo demostrar la influencia de factores sociales, económicos, políticos y culturales en el desenlace de la enfermedad, separada en primer episodio psicótico y

múltiples episodios psicóticos, utilizando estudios realizados en las últimas cuatro décadas. A pesar de que los estudios incluidos utilizaron definiciones heterogéneas para medir el desenlace clínico y social de la esquizofrenia, se observó una reducción en la tasa de mejoría de la enfermedad en los países de altos ingresos económicos y ninguna diferencia significativa en países de medianos-bajos ingresos a partir del crash del 2008, un evento financiero mayor con repercusiones económicas a nivel global en áreas como el empleo, educación, acceso a los servicios de salud y calidad de vida. (14)

Factores clínicos

Ha sido claramente estudiado y definido en la literatura el impacto que tiene la caracterización clínica inicial de la esquizofrenia en el pronóstico y desenlace de la enfermedad. En el año 1908 Eugene Bleuler expone que los síntomas negativos como la apatía, alogia y anhedonia conforman el núcleo de la enfermedad, mientras que los síntomas positivos, más dramáticos y llamativos, son simplemente accesorios. (15) Este primer grupo clave de síntomas son los primeros en aparecer en la evolución de la enfermedad durante la fase prodrómica y no levantan sospechas en el paciente ni sus allegados debido a que son confundidos como cambios transitorios en la personalidad o con otros trastornos psiquiátricos como la depresión. (15) Un estudio publicado en el año 2015 por el British Medical Journal (16) realizado sobre una base de 7678 pacientes encontró una relación de los síntomas negativos de la esquizofrenia con pacientes masculinos, jóvenes y solteros, así como una mayor frecuencia de readmisiones hospitalarias y mayor duración de hospitalización.

Los síntomas negativos pueden ser primarios o secundarios a varios factores, entre los que destacan la depresión, ansiedad, comorbilidades médicas, falta de estimulación ambiental, síndrome extrapiramidal, abuso de sustancias, entre otros. (1) Hasta un 70% de pacientes experimentan síntomas negativos durante su primer episodio psicótico y persisten en un 35-70% después del tratamiento. Se ha reportado que hasta un 61% de pacientes en manejo ambulatorio refieren al menos 1 síntoma negativo de severidad moderada o peor según el "Positive and Negative Symptoms Score" y hasta un 19% de ellos posee cada uno de los 5 síntomas negativos listados en dicha herramienta de medición. (15) En cuanto a la diferencia entre el impacto de los síntomas negativos primarios y secundarios en los desenlaces funcionales de la esquizofrenia, un estudio del año 2014 (17) con una base de

1427 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia encontró una relación significativamente mayor de los síntomas negativos primarios vs secundarios con un peor desenlace funcional, ya que los síntomas negativos asociados principalmente a efectos secundarios de los antipsicóticos y anticolinérgicos (utilizados en el manejo de efectos extrapiramidales) son más fácilmente manejables (17)

Si bien los síntomas positivos suelen tener una buena respuesta al tratamiento antipsicótico con antagonistas dopaminérgicos D2 de última generación, el manejo de los síntomas positivos continúa siendo complejo debido a una respuesta variable a los antipsicóticos y a la escasez de otros tratamientos basados en evidencia científica. (15) Su persistencia y dificultad de tratamiento ha sido relacionada consistentemente en la literatura con un peor funcionamiento en áreas como el desempeño académico, integración en el hogar, funcionamiento social, participación en actividades y calidad de vida en general. (15, 16, 17) Los síntomas negativos poseen una influencia mutua con los síntomas de disfunción cognitiva, otro grupo de síntomas que también se relaciona con un mal funcionamiento en los pacientes con esquizofrenia. Por ejemplo, la alteración de la función ejecutiva puede interferir en la motivación al impedir el comportamiento dirigido a objetivos necesarios para alcanzar una recompensa. (15) En base al funcionamiento como desenlace importante en el estudio de esta enfermedad, un estudio prospectivo de cohorte publicado en Nature en el año 2020 (18), donde se hizo seguimiento de 525 pacientes estables durante 5 años, se encontró que aquellos pacientes en remisión y que cuentan con un empleo adecuado exhiben una menor cantidad de síntomas negativos, menor excitabilidad, menor uso de medicamentos y presentan globalmente un mejor funcionamiento, mientras que se asoció el desempleo con una mayor presencia de síntomas negativos, psicosis, alteraciones cognitivas, entre otros. (18)

En un estudio retrospectivo no aleatorizado publicado en el año 2023 (19) en la revista española de psiquiatría con una muestra de 123 pacientes, se encontró una mayor prevalencia de mal funcionamiento premórbido, historial psiquiátrico, uso de sustancias y mayor severidad de síntomas negativos y positivos tanto basalmente como a los 12 meses de seguimiento en los pacientes masculinos en comparación con los pacientes femeninos. (19). La influencia de los factores sociales y del entorno en el desarrollo de esquizofrenia con predominio de síntomas negativos ha sido estudiada por algunos autores en la literatura. Un estudio del año 2022 (20) sobre los factores de riesgo en el desarrollo de

síndrome deficitario, una forma de esquizofrenia con predominio de dicha sintomatología, encontró una prevalencia significativamente menor de historia de abuso físico o sexual, uso de cannabis y exposición a eventos traumáticos en los pacientes sin síndrome deficitario en comparación al grupo con síndrome deficitario.

MÉTODO

Diseño de estudio y población

El presente estudio es de tipo observacional puesto que no se realizó ninguna intervención sobre la población de estudio, de carácter analítico puesto que se propuso determinar relaciones de asociación entre las variables. Asimismo se trata un estudio de corte transversal ya que las variables fueron recolectados en un mismo punto en el tiempo mediante una evaluación retrospectiva de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (CIE-10 F20, debido a que este sistema de codificación continua en uso en la República del Ecuador) que fueron tratados en el Instituto de Neurociencias en la ciudad de Guayaquil durante el periodo 2015-2022.

Tabla 2. Comparación de los códigos utilizados para el diagnóstico de esquizofrenia entre el CIE-10 y el CIE-11, utilizado desde mayo de 2019.

CIE-10	CIE-11
F20: Esquizofrenia paranoide	6A20: Esquizofrenia
F20.0: Esquizofrenia paranoide	6A20.Z: Esquizofrenia episodio no especificado
F20.1: Esquizofrenia hebefrénica	6A20.2: Esquizofrenia continua
F20.2: Esquizofrenia catatónica	6A20.1: Esquizofrenia, múltiples episodios
F20.3: Esquizofrenia indiferenciada	6A20.0: Esquizofrenia, primer episodio
F20.4: Depresión post-esquizofrénica	
F20.5: Esquizofrenia residual	
F20.6: Esquizofrenia simple	
F20.8: Otras esquizofrenias	
F20.9: Esquizofrenia no especificada	

Nota: en la actualidad se ha dejado de utilizar la subclasificación por subtipos de la enfermedad en favor de una clasificación basada en la cronicidad y actividad de la enfermedad.

Basado en un cálculo de tamaño de muestra con 80% de poder, 5% de alfa a dos colas, y una diferencia estimada de 0.28 entre las pendientes de regresión, se estimó que se necesitaban al menos 103 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Se incluyeron 104 pacientes tanto de sexo masculino como femenino a partir de los 20 años de edad. Dichos participantes fueron seleccionados al azar dentro de los pacientes que fueron atendidos dentro del periodo de estudio. Las historias clínicas de los pacientes fueron seleccionadas mediante la generación de números aleatorios utilizando el software gratis de calculator.io/es. Los criterios de exclusión que fueron tomados en cuenta para la realización de este estudio fueron: 1) Alguna comorbilidad psiquiátrica diagnosticada 2) Pacientes con historias clínicas incompletas. Dichos criterios de exclusión se establecieron puesto que la presencia de comorbilidades psiquiátricas podía modificar la evolución, severidad y pronóstico de la esquizofrenia, alterando los resultados del estudio. De igual manera debido a los objetivos planteados, la presencia de historias clínicas completas y detalladas fue necesaria para obtener mayores niveles de confiabilidad en el estudio.

Recolección de datos

Las características sociodemográficas de los pacientes como sexo, estado civil, edad fueron recolectadas de la ficha de admisión de los pacientes. De igual manera las variables clínicas de su cuadro esquizofrénico como edad de inicio de síntomas, subtipo de esquizofrenia, tiempo de evolución de la enfermedad, número de síntomas positivos presentes, número de síntomas negativos presentes, predominio clínico, número de fármacos antipsicóticos, y adherencia al tratamiento fueron tomados de las notas de evolución dentro de las historias clínicas. Los factores psicosociales de cada paciente también fueron tomados de las historias clínicas. Dichos factores psicosociales son: abuso y negligencia, problemas relacionales, problemas educativos, problemas ocupacionales, problemas económicos, problemas de vivienda, problemas legales y problemas en el entorno social. Todas estas variables antes mencionadas se clasificaron como variables independientes para el posterior análisis.

Finalmente, las variables asociadas con la evolución de su esquizofrenia, o también denominadas como variables dependientes fueron: número de hospitalizaciones por esquizofrenia, duración total de sus hospitalizaciones, e intentos autolíticos. Dichas

variables también fueron recolectadas por medio de la revisión de las notas de evolución presentes en las historias clínicas de los pacientes.

La recolección de los datos fue realizada de manera estandarizada para variables sociodemográficas. De igual manera se utilizó la revisión de notas libres para variables como factores psicosociales debido a la falta de uniformidad en la redacción de historias clínicas por parte de los diferentes profesionales de salud encargados del manejo de los pacientes. Sin embargo se elaboró una hoja de cálculo en el programa EXCEL con el fin de estandarizar la recolección de los datos así como el orden en que debían ser recabados.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el software estadístico STATA (versión 17.0SE, StataCorp, College Station, Texas 77845 USA). Las variables cualitativas fueron presentadas por medio de frecuencias y porcentajes. Mientras que las variables cuantitativas fueron presentadas como medianas con sus respectivos rangos intercuartiles, luego de que la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov determinara que todas las variables cuantitativas seguían una distribución no normal o no paramétrica. Se utilizaron regresiones lineales tanto univariadas como multivariadas para determinar los factores (o variables independientes) relacionadas con variables dependientes que representan la evolución de esquizofrenia (número de hospitalizaciones, duración de las hospitalizaciones). De igual manera se utilizó una regresión logística univariada y multivariada para determinar los factores asociados a un mayor riesgo de intentos autolíticos. Las variables incluidas en el modelo multivariado fueron las variables que presentaron significancia estadística en el modelo univariado, o que se esperaba que fueran predictoras en la hipótesis inicial del estudio (número de factores psicosociales, número de síntomas positivos, y número de síntomas negativos). La significancia estadística se determinó con un valor $p < 0.05$ a dos colas. El software STATA se eligió por la facilidad que brinda para realizar modelos de regresión. Aunque las variables dependientes de las regresiones lineales no siguen una distribución normal. Las regresiones lineales siguen siendo una opción válida puesto que la condición de normalidad de la regresión lineal hace referencia a la necesidad de distribución normal de los errores del modelo, mas no la de la variable en cuestión.

Consideraciones éticas

La presente investigación se realizó en concordancia con los estatutos de la declaración de Helsinki y recibió la aprobación para su desarrollo por parte del Instituto de Neurociencias en Guayaquil-Ecuador. Se aseguró la protección de los datos personales de los pacientes en todo momento mediante un código alfanumérico; lo cual permitió mantener la anonimidad y confidencialidad de los participantes. Además de la anonimización de los datos personales, el acceso a los datos fue limitado a los dos investigadores principales quienes se aseguraron de proteger dichos datos sensibles mediante el cifrado de la base de datos para evitar accesos de personas no autorizadas. Finalmente, la identificación de los participantes no es posible con los datos recolectados para el estudio.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio

De los 104 pacientes con esquizofrenia atendidos en el Instituto de Neurociencias que fueron incluidos dentro del estudio, se determinó que 57.7% de ellos eran de sexo masculino, y que la mayoría eran solteros (83.7%) según su estado civil. La mediana de edad de este grupo de pacientes fue de 38 (29-47) años. (Tabla 3)

Tabla 3. *Características Sociodemográficas y Clínicas de la población de estudio*

Variables	Frecuencia	Porcentaje %	Mediana (RIQ)
Sexo	Masculino	60	57.7%
	Femenino	44	42.3%
Estado Civil	Soltero	87	83.7%
	Casado	9	8.7%
	Divorciado	3	2.9%
	Viudo	5	4.8%
Edad			38 (29-47)
Edad de inicio de síntomas			22 (17-29)
Subtipo	Catatónico	2	1.9%
	Indiferenciada	6	5.8%
	Paranoide	91	87.5%
	Residual	5	4.8%
Tiempo de Evolución			12 (5-22)
Número de Hospitalizaciones			3 (2-6)
Duración de Hospitalización			32 (20-50)

Número de Síntomas Positivos	0 a 3	37	35.6%
	3 a 5	50	48.1%
	6 o más	17	16.3%
Número de Síntomas Negativos	0 a 1	77	74.0%
	2 o más	27	26.0%
Predominio Clínico	Negativo	13	12.6%
	Positivo	90	87.4%
Número de Fármacos	2 fármacos	26	25.2%
	3 fármacos	49	47.6%
	≥ 4 fármacos	28	27.2%
Adherencia al Tratamiento	Mala	79	90.8%
	Buena	8	9.2%
Intento Autolítico	No	78	77.2%
	Si	23	22.8%
Abuso o Negligencia	Ausente	74	71.2%
	Presente	30	28.8%
Relacionales	Ausente	32	30.8%
	Presente	72	69.2%
Educativos	Ausente	45	43.3%
	Presente	59	56.7%
Ocupacionales	Ausente	12	11.5%
	Presente	92	88.5%
Económicos	Ausente	22	21.2%
	Presente	82	78.8%
Vivienda	Ausente	102	98.1%
	Presente	2	1.9%
Legales	Ausente	99	95.2%
	Presente	5	4.8%
Sociales	Ausente	78	75.0%
	Presente	26	25.0%
Trauma	Ausente	23	22.1%
	Presente	81	77.9%
Número de Factores	0 a 3 factores	30	28.8%
	3 a 5 factores	54	51.9%
	≥ 6 factores	20	19.2%

Respecto a sus características clínicas, el subtipo de esquizofrenia más frecuente fue el tipo paranoide con un 87.5%. Los pacientes tenían una mediana de edad al diagnóstico de esquizofrenia de 22 (17-29) años, y una mediana de tiempo de evolución de 12 (5-22) años. La mayor parte de pacientes tenían un predominio clínico de síntomas positivos de la esquizofrenia con un 87.4%. Una mayoría del 48.1% de los pacientes tenían de 3 a 5 síntomas positivos, mientras que el 74% de los pacientes tenían de 0 a 1 síntomas negativos. El 47.6% de los pacientes tenían un esquema terapéutico de 3 fármacos

antipsicóticos para el control de su enfermedad. Sin embargo, un extenso grupo de pacientes (90.8%) tenían una mala adherencia al tratamiento.

Al determinar la prevalencia de factores psicosociales en este grupo de pacientes se determinó que el factor más frecuente fue el factor ocupacional presente en el 88.5% de los casos, seguido del factor económico en el 78.8% y el factor de trauma en un 77.9%. Los dos factores menos prevalentes en el grupo de estudio fueron el factor de vivienda (1.9%) y el factor legal (4.8%). La mayoría de los pacientes con esquizofrenia (51.9%) presentaban de 3 a 5 factores psicosociales.

Análisis de la relación de factores demográficos, psicosociales o clínicos con el número de hospitalizaciones en pacientes con esquizofrenia

Se realizaron los análisis de regresión lineal univariada para identificar posibles factores de riesgo asociados con el número de hospitalizaciones. Se encontró que la edad de inicio de asociaba significativamente y de manera inversa con el número de hospitalizaciones ($B = -0.12$; 95% IC = 2.70-25.51, $p: 0.003$). Es decir que por cada año que aumenta la edad de inicio de síntomas psicóticos, disminuye el número de hospitalizaciones a razón de 0.12. Ningún otro factor fue significativo (Tabla 4).

Tabla 4. *Análisis de regresión lineal univariado y multivariado de factores asociados al número de hospitalizaciones*

Variable	Univariado					Multivariado				
	B	Err Est.	IC 95%		Valor p	B	Err Est.	IC 95%		Valor p
			LI	LS				LI	LS	
Sexo Femenino	0.38	0.78	-1.17	1.93	0.626	-	-	-	-	-
Subtipo^a										
Indiferenciada	-0.33	3.21	-6.71	6.04	0.918	-	-	-	-	-
Paranoide	0.91	2.81	-4.68	6.49	0.748	-	-	-	-	-
Residual	-1.3	3.29	-7.84	5.24	0.694	-	-	-	-	-
Estado Civil^b										
Casado	0.39	1.37	-2.34	3.11	0.777	-	-	-	-	-
Divorciado	1.06	2.31	-3.52	5.63	0.647	-	-	-	-	-
Viudo	-2.68	1.81	-6.26	0.91	0.141	-	-	-	-	-
Edad de inicio	-0.12	0.04	-0.19	-0.04	0.003**	-0.12	0.04	-0.19	-0.04	0.004**
Número de factores psicosociales^c										
3 a 5 factores	1.43	0.89	-0.34	3.19	0.112	1.42	0.92	-0.42	3.25	0.129
6 o más factores	0.72	1.13	-1.52	2.95	0.527	0.58	1.18	-1.76	2.93	0.623
Número de Síntomas positivos^d										

3 a 5	0.38	0.85	-1.32	2.07	0.662	0.21	0.86	-1.51	1.92	0.811
6 o más	1.02	1.15	-1.27	3.31	0.380	1.82	1.26	-0.68	4.33	0.152
Síntomas negativos (≥ 2)^e	0.66	0.88	-1.07	2.40	0.451	0.45	0.96	-1.46	2.36	0.640
Predominio clínico negativo^f	0.45	1.17	-1.87	2.79	0.696	-	-	-	-	-
Número de fármacos^g										
3 fármacos	0.60	0.95	-1.29	2.49	0.530	-	-	-	-	-
4 o más fármacos	1.72	1.07	-0.40	3.84	0.111	-	-	-	-	-
Buena adherencia al tratamiento^h	-1.11	1.53	-4.15	1.93	0.470	-	-	-	-	-

Nota: Los valores son significativos al 0.05. B, coeficiente Beta; Err Est., error estándar; IC, intervalo de confianza; LI, límite inferior; LS, límite superior.

^a La referencia para *subtipo* es "catatónico"

^b La referencia para *estado civil* es "soltero"

^c La referencia para *número de factores psicosociales* es "0 a 3 factores"

^d La referencia para *número de síntomas positivos* es "0 a 3"

^e La referencia para *número de síntomas negativos* es "0 a 1"

^f La referencia para *predominio clínico* es "positivo"

^g La referencia para *número de fármacos* es "2 fármacos"

^h La referencia para *adherencia al tratamiento* es "mala"

** Estadísticamente significativo

Para el modelo multivariado se incluyó la variable de edad de inicio de síntomas, por ser significativa, y las variables número de factores psicosociales, número de síntomas positivos, y síntomas negativos (2 o más) ya que formaba parte del plan de análisis estadístico. En dicho modelo, ajustando para el número de factores psicosociales, el número de síntomas positivos y el número de síntomas negativos, la edad de inicio de síntomas se identificó como un predictor independiente y estadísticamente significativo del número de hospitalizaciones (B =-0.12; 95% IC = 2.70-25.51, p: 0.004).

Análisis de la relación de factores demográficos, psicosociales o clínicos con la duración de las hospitalizaciones en pacientes con esquizofrenia

La regresión univariada para determinar los posibles factores relacionado con la duración de las hospitalizaciones demostró que el subtipo de esquizofrenia residual se asociaba a un aumento de 418.5 días de hospitalización en comparación al subtipo de esquizofrenia catatónica (B =418.5; 95% IC = 44.4-792.6, p: 0.029). De igual manera los pacientes con un número de síntomas negativos de 2 o más esté asociado significativamente a un aumento de 150.66 días de hospitalización en comparación con los pacientes con 0 o 1 síntoma negativo catatónica (B =150.66; 95% IC = 49.8-251.51, p: 0.004). Finalmente, los

pacientes con predominio clínico negativo estaban significativamente asociados a un aumento de 251.11 días de hospitalización en comparación con los pacientes de predominio clínico positivo (B =251.11; 95% IC = 120.05-328.18, p: 0.001) (Tabla 5).

Tabla 5. *Análisis de regresión lineal univariado y multivariado de factores asociados a la duración de hospitalización*

Variable	Univariado					Multivariado				
	B	Err Est.	IC 95%		Valor p	B	Err Est.	IC 95%		Valor p
			LI	LS				L	LS	
Sexo femenino	-75.55	46.43	-1.67	16.54	0.107	-	-	-	-	-
Subtipo^a										
Indiferenciada	38.17	184.0	-326.92	403.25	0.836	296.05	179.5	-60.44	652.54	0.102
Paranoide	54.02	161.1	-265.61	373.64	0.738	318.62	162.2	-3.66	640.90	0.053
Residual	418.5	188.5	44.40	792.6	0.029	687.50	184.3	321.45	1053.5	0.001
Estado Civil^b										
Casado	-59.80	83.45	-225.36	105.76	0.475	-	-	-	-	-
Divorciado	-66.57	139.9	-344.22	211.08	0.635	-	-	-	-	-
Viudo	-42.84	109.6	-260.29	211.08	0.697	-	-	-	-	-
Edad de inicio	-1.52	2.12	-5.73	2.70	0.477					
Número de factores psicocociales^c										
3 o 5 factores	-13.16	54.06	-120.39	94.08	0.808	-51.80	48.60	-148.30	44.70	0.289
≥ 6 factores	-52.08	68.53	-188.02	83.86	0.449	-110.81	61.24	-232.44	10.80	0.074
Número de síntomas positivos^d										
3 a 5	-81.76	50.86	-182.65	19.13	0.111	-57.16	47.19	-152.47	38.15	0.237
6 o más	-91.67	68.72	-227.99	44.64	0.185	-19.66	64.26	-147.26	107.95	0.760
Síntomas negativos (≥ 2)^e	150.66	50.85	49.80	251.51	0.004	97.82	56.89	-15.15	210.80	0.089
Predominio clínico negativo^f	251.11	66.07	120.05	328.18	0.001	209.57	81.50	47.72	371.41	0.012
Número de fármacos^g										
3 fármacos	85.18	57.38	-28.68	199.03	0.141	-	-	-	-	-
≥ 4 fármacos	44.49	64.42	-83.32	-83.32	0.491	-	-	-	-	-
Buena adherencia al tratamiento^h	-66.24	95.63	-256.38	123.89	0.490	-	-	-	-	-

Nota: Los valores son significativos al 0.05. B, coeficiente Beta; Err Est., error estándar; IC, intervalo de confianza; LI, límite inferior; LS, límite superior.

^a La referencia para *subtipo* es "catatónico"

^b La referencia para *estado civil* es "soltero"

^c La referencia para *número de factores psicosociales* es "0 a 3 factores"

^d La referencia para *número de síntomas positivos* es "0 a 3"

^e La referencia para *número de síntomas negativos* es "0 a 1"

^f La referencia para *predominio clínico* es "positivo"

^g La referencia para *número de fármacos* es "2 fármacos"

^h La referencia para *adherencia al tratamiento* es "mala"

** Estadísticamente significativo

Con respecto al modelo multivariado se incluyó la variable de subtipo, síntomas negativos (2 o más, y predominio clínico negativo, por ser significativas. Además, las variables número de factores psicosociales, y número de síntomas positivos, también se incluyeron en el modelo ya que formaba parte del plan de análisis estadístico. Ajustando para el número de factores psicosociales, el número de síntomas positivos y síntomas negativos (2 o más), el subtipo residual ($B = 687.5$; 95% IC = 184.34-321.45, $p: 0.001$).y el predominio clínico negativo ($B = 209.57$; 95% IC = 47.72-371.41, $p: 0.012$) conservaron su significancia estadística y se identificaron como predictores independiente de la duración de la hospitalización al compararlos con el subtipo catatónico y pacientes con predominio clínico positivo, respectivamente.

Análisis de la relación de factores demográficos, psicosociales o clínicos con intentos autolíticos en pacientes con esquizofrenia

Finalmente, en la tabla 6 se presenta una regresión logística univariada y multivariada para identificar los potenciales factores asociados a un mayor riesgo de intento autolítico. Los modelos univariados determinaron que ninguna de las variables estaba asociada significativamente a un mayor riesgo de intento autolítico.

El modelo multivariado incluyó las variables número de factores psicosociales, número de síntomas positivos, y síntomas negativos (2 o más) ya que formaba parte del plan de análisis estadístico. Sin embargo, ninguna de estas variables fue significativamente asociadas a un mayor riesgo de intento autolítico en el modelo multivariado.

Tabla 6. *Análisis de regresión logística univariado y multivariado de factores asociados a intento autolítico*

Variable	Univariado					Multivariado				
	OR	Err Est.	IC 95%		Valor p	OR	Err Est.	IC 95%		Valor p
			LI	LS				LI	LS	
Sexo femenino	1.32	0.63	0.52	3.35	0.563	-	-	-	-	-
Subtipo^a										
Indiferenciada	0.6	0.67	0.07	5.42	0.649	-	-	-	-	-
Paranoide	1*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Residual	1*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estado civil^b										
Casado	1.95	1.51	0.43	8.89	0.388	-	-	-	-	-
Divorciado	1*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Viudo	1*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Edad de inicio	0.95	0.03	0.90	1.01	0.102	-	-	-	-	-
Número de factores psicosociales^c										
3 a 5 factores	1.00	0.57	0.32	3.07	0.994	0.97	0.56	0.31	3.03	0.963
≥ 6 factores	1.77	1.19	0.47	6.62	0.397	1.56	1.08	0.40	6.05	0.517
Número de síntomas positivos^d										
3 a 5	1.09	0.57	0.39	3.04	0.863	1.09	0.58	0.39	3.08	0.867
6 o más	0.72	0.54	0.17	3.16	0.667	0.77	0.60	0.17	3.52	0.735
Síntomas negativos (≥ 2)^e										
Predominio clínico negativo										
Número de fármacos^f										
3 fármacos	1.33	0.88	0.37	4.86	0.658	-	-	-	-	-
≥ 4 fármacos	3.06	2.05	0.82	11.40	0.096	-	-	-	-	-
Buena adherencia al tratamiento^h										
Buena	1.16	0.99	0.21	6.26	0.866	-	-	-	-	-

Nota: Los valores son significativos al 0.05. OR, Odds ratio; Err Est., error estándar; IC, intervalo de confianza; LI, límite inferior; LS, límite superior.

^a La referencia para *subtipo* es "catatónico"

^b La referencia para *estado civil* es "soltero"

^c La referencia para *número de factores psicosociales* es "0 a 3 factores"

^d La referencia para *número de síntomas positivos* es "0 a 3"

^e La referencia para *número de síntomas negativos* es "0 a 1"

^f La referencia para *predominio clínico* es "positivo"

^g La referencia para *número de fármacos* es "2 fármacos"

^h La referencia para *adherencia al tratamiento* es "mala"

*Categoría fue omitida del modelo de regresión porque predicen el fallo de manera perfecta

** Estadísticamente significativo

Discusión

Los resultados postulados en este trabajo no reflejan una influencia significativa de los factores psicosociales en los desenlaces establecidos de hospitalizaciones, duración de hospitalizaciones e intentos autolíticos. Sin embargo, se logró demostrar el rol significativo de la caracterización clínica del predominio sintomático negativo con una mayor duración de hospitalizaciones. Por lo tanto, en este modelo se puede hablar que son independientes el predominio clínico negativo y el número de factores psicosociales presentes. Llama la atención que los factores psicosociales más prevalentes, el factor ocupacional y el factor económico, son mencionados en la literatura como factores de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia y peores desenlaces ya que se encasillan dentro de un peor funcionamiento premórbido.

Una limitación importante de este trabajo es su diseño metodológico transversal, debido a que la esquizofrenia es una enfermedad crónica con una evolución variable, con diferentes respuestas a diferentes regímenes de tratamiento farmacológico y psicoterapéutico, además de caracterizarse clínicamente por periodos de actividad y remisión. Los factores psicosociales no son frecuentemente indagados por los médicos en la historia clínica psiquiátrica, por lo que es posible que exista un infraregistro de estos. Por lo tanto, concluimos que un diseño más apropiado y de mayor peso estadístico sería una metodología prospectiva y de cohortes, estandarizando la recolección de datos con los factores psicosociales mencionados en el DSM-5 TR. Así, se puede realizar el seguimiento de una muestra de pacientes para determinar la influencia en un periodo de tiempo determinado del número y categoría de factores psicosociales y del peso de cada uno de ellos sobre los diferentes desenlaces mencionados en este estudio, similar a lo realizado en el trabajo de Shrivastava et al. (9)

Otra de las limitaciones es la falta de uso estandarizado de una herramienta de valoración clínica de la enfermedad como la PANSS o test psicológicos de funcionamiento cognitivo y social en las historias clínicas de los pacientes utilizados en la muestra y que ha sido

utilizada en estudios similares con referencia a los desenlaces relacionados al predominio clínico de la enfermedad como Correl et al (15) y Patel et al (16) que han sido citados en este trabajo. Así, y al igual que con el estudio de la influencia de los factores psicosociales, en un estudio prospectivo se podrían utilizar estas escalas para hacer una comparación de la caracterización basal y final del estudio y poder hallar o no diferencias significativas en los desenlaces.

CONCLUSIONES

A pesar que la literatura ha demostrado en múltiples estudios la importancia de los factores psicosociales tanto para el desarrollo de la esquizofrenia en poblaciones vulnerables como en su evolución y desenlaces, en nuestro modelo de estudio no logró demostrar una relación significativa con desenlaces clínicos como las hospitalizaciones, su duración e intentos autolíticos, así como en la caracterización clínica de la enfermedad. Por otro lado, se logró demostrar la influencia significativa del predominio clínico negativo en la duración de hospitalizaciones, al relacionarse con la necesidad de un tratamiento integral más complejo y un menor funcionamiento social y cognitivo.

FINANCIAMIENTO

Este estudio fue autofinanciado en su totalidad por los autores. Se contó con un presupuesto de 300 dólares. Se utilizaron 200 dólares para las licencias del programa de estadística y 50 dólares para gastos de transporte.

REFERENCIAS

1. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock. Sinopsis de Psiquiatría. 11a ed. Baltimore, MD, Estados Unidos de América: Wolters Kluwer Health; 2016.
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 TR. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2022.
3. Patel K, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: Overview and Treatment Options. Pharmacy and Therapeutics . 2014 Sept.

4. Lipner E, O'Brien K, Pike M, Ered A, Ellman L. Environmental Risk Factors and Cognitive Outcomes in Psychosis: Pre-, Perinatal, and Early Life Adversity. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2023 Mar 1;63. doi:10.1007/7854_2022_378
5. Rosenthal A, Meyer MS, Mayo D et al. (2020) Contributions of childhood trauma and atypical development to increased clinical symptoms and poor functioning in recent onset psychosis. *Early Interv Psychiatry* 14:755–761. 10.1111/eip.12931
6. Jester DJ, Thomas ML, Sturm ET, Harvey PD, Keshavan M, Davis BJ, et al. Review of major social determinants of health in schizophrenia-spectrum psychotic disorders: I. clinical outcomes. *Schizophr Bull* 2023;49:837–50. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad023>.
7. Vargas T, Lam PH, Azis M et al. (2019) Childhood trauma and neurocognition in adults with psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 45:1195–1208. 10.1093/schbul/sby150
8. Comisión Económica para América Latina y el Caribe. Las tasas de pobreza en américa latina se mantienen en 2022 por [Internet]. Comisión Económica para América Latina y el Caribe; 2024 [citado 2024 Enero 10]. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/comunicados/tasas-pobreza-america-latina-se-mantienen-2022-encima-niveles-prepandemia-alerta-la>
9. Shrivastava A, Shah N, Johnston M, Stitt L, Thakar M. Predictors of long-term outcome of first-episode schizophrenia: A ten-year follow-up study. *Indian Journal of Psychiatry*. 2010 Oct; doi:<https://doi.org/10.4103%2F0019-5545.74306>
10. Bardol O, Grot S, Oh H, Poulet E, Zeroug-Vial H, Brunelin J, et al. Perceived ethnic discrimination as a risk factor for psychotic symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2020;50:1077–89. <https://doi.org/10.1017/s003329172000094x>.
11. Degnan A, Berry K, Sweet D, Abel K, Crossley N, Edge D. Social networks and symptomatic and functional outcomes in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2018;53:873–88. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1552-8>.
12. Mahentharan M, Kouyoumdjian FG, de Oliveira C, Iwajomo T, Simpson AIF, Jones R, et al. Prevalence and Predictors of Reincarceration after Correctional Center Release: A Population-based Comparison of Individuals with and without Schizophrenia in Ontario, Canada: Prévalence et prédicteurs de la réincarcération après la libération d'un centre correctionnel : une comparaison dans la population-de

- personnes souffrant ou non de schizophrénie en Ontario, Canada. *Can J Psychiatry* 2021;66:376–84. <https://doi.org/10.1177/0706743720953018>.
13. Ayano G, Tesfaw G, Shumet S. The prevalence of schizophrenia and other psychotic disorders among homeless people: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2019;19. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2361-7>.
 14. Huxley P, Kraye A, Poole R, Prendergast L, Aryal S, Warner R. Schizophrenia outcomes in the 21st century: A systematic review. *Brain and Behavior*. 2021 Jun 11; doi:<https://doi.org/10.1002/2Fbrb3.2172>
 15. Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: A review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2020;16:519–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.s225643>
 16. Patel R, Jayatilleke N, Broadbent M, Chang C-K, Foskett N, Gorrell G, et al. Negative symptoms in schizophrenia: a study in a large clinical sample of patients using a novel automated method. *BMJ Open* 2015;5:e007619. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007619>.
 17. Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2014;29:449–55. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.01.007>.
 18. Wang S-P, Wang J-D, Chang J-H, Wu B-J, Wang T-J, Sun H-J. Symptomatic remission affects employment outcomes in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry* 2020;20. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02630-z>.
 19. Mezquida G, Amoretti S, Bioque M, García-Rizo C, Sánchez-Torres AM, Pina-Camacho L, et al. Identifying risk factors for predominant negative symptoms from early stages in schizophrenia: A longitudinal and sex-specific study in first-episode schizophrenia patients. *Spanish Journal of Psychiatry and Mental Health*. 2023 Jul;16(3):159–68. doi:10.1016/j.rpsm.2023.01.004
 20. Alabaf S, Kirkpatrick B, Chen S, Cardinal RN, Fernandez-Egea E. Early versus late risk factors for deficit and nondeficit schizophrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 2022 Jan;15(1):38–46. doi:10.1016/j.rpsm.2021.03.002