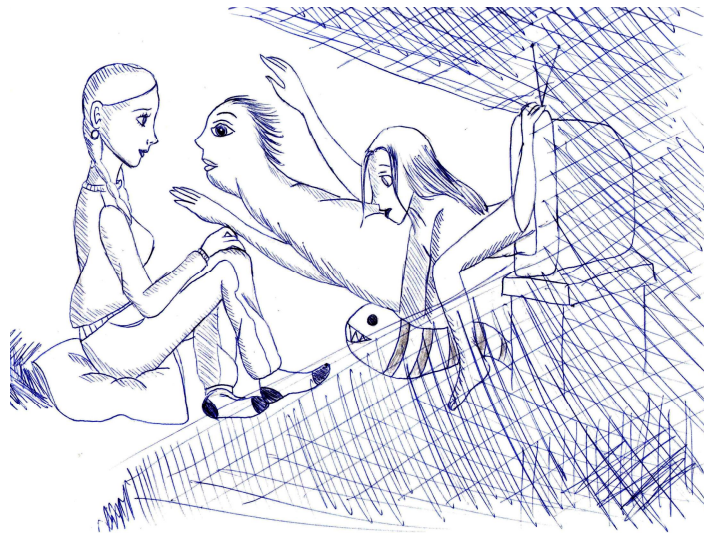


GUÍA CLÍNICA

Esquizofrenia en Niños y Adolescentes



ÍNDICE

Introducción	2
Definición	3
Epidemiología	4
Anatomía Patológica	5
Fisiopatología	5
Etiología	7
Cuadro Clínico	8
Clasificación	9
Historia Natural de la Enfermedad	10
Diagnóstico	11
Diagnóstico Diferencial	12
Comorbilidad	13
Manejo Integral	13
Pronóstico	22
Niveles de atención en Salud Mental	
Infantil y de la Adolescencia	23
Bibliografía	24

AUTORES

Rosa Elena Ulloa Flores

Médico Especialista en Psiquiatría
Doctora en Ciencias
Hospital Psiquiátrico Infantil
"Dr. Juan N. Navarro"

Tizbé Sauer Vera

Médico Especialista en Psiquiatría y en Psiquiatría
Infantil y de la Adolescencia
Servicios de Atención Psiquiátrica
Secretaría de Salud

Camilo Fernández Aguirre

Médico Especialista en Medicina de Rehabilitación
Maestro en Sistemas de Salud
Hospital Psiquiátrico Infantil
"Dr. Juan N. Navarro"

Rogelio Apiquian Guitart

Médico Especialidad en Psiquiatría
Dr. en Ciencias
Universidad de las Américas

SECRETARÍA DE SALUD, MÉXICO

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia constituye uno de los trastornos mentales más incapacitantes. El retardo en su diagnóstico y tratamiento dificulta el manejo del paciente y empobrece su pronóstico.

La presente guía clínica está dirigida a psiquiatras, paidopsiquiatras, psicólogos, personal de enfermería y trabajo social que atienden a los niños y adolescentes con esquizofrenia.

El objetivo general de esta guía es la elaboración de recomendaciones para la atención de pacientes pediátricos con esquizofrenia en los servicios de psiquiatría, esperando agilizar el proceso de diagnóstico e instalación de tratamiento, establecer algoritmos de tratamiento costo-efectivos para los pacientes, desarrollar modelos de atención multidisciplinaria que incluyan a los tres niveles de atención y reducir o prevenir los efectos a largo plazo de la enfermedad sobre el desarrollo y funcionamiento global de los pacientes.

La información incluida en la guía fue seleccionada siguiendo los lineamientos de la medicina basada en evidencia, considerando en primer lugar los resultados de estudios clínicos aleatorizados, controlados y la información de metanálisis; posteriormente se incluyeron los datos de estudios controlados no aleatorizados y finalmente los datos de estudios no controlados y consensos de especialistas. También se tomaron en cuenta las opiniones y necesidades de los pacientes y sus padres respecto a la atención que reciben, entre las que destaca la conformidad de la mayoría de los usuarios con la existencia de un sistema de atención homogéneo, sin importar que sean vistos por médicos diferentes a lo largo de su tratamiento. Las recomendaciones formuladas en la presente guía se establecieron por consenso entre los autores de la misma, después de revisar la evidencia. La actualización de la guía deberá seguir estos procedimientos, realizándose cuando exista información acerca de la eficacia de nuevos tratamientos.

DEFINICIÓN

La esquizofrenia es un trastorno psicótico que afecta la percepción, el pensamiento, el afecto y la conducta de los pacientes, deteriorando su funcionamiento familiar, escolar y social. Los síntomas de la esquizofrenia se han agrupado en tres categorías: síntomas positivos, negativos y desorganización.

Los criterios diagnósticos de la CIE-10¹ y del DSM-IV² son similares en muchos aspectos, pero no idénticos. Los Criterios Diagnósticos de Investigación de la CIE-10 proponen dos caminos distintos para cumplir los criterios diagnósticos de la esquizofrenia: La existencia de delirios o alucinaciones auditivas, o la presencia de al menos dos de los síntomas característicos (alucinaciones, trastorno del pensamiento, síntomas catatónicos y síntomas negativos). La definición de esquizofrenia de la CIE-10 establece duración de los síntomas de 1 mes, abarcando de esta forma las categorías diagnósticas del DSM-IV de esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme. Además, la definición de la CIE-10 no requiere afectación de la actividad del individuo, que se incluye en el DSM-IV.

Criterios de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF)

En la CIF, el funcionamiento del individuo con esquizofrenia se entiende como una interacción entre la condición de salud y los factores contextuales, determinando la condición de discapacidad como un proceso evolutivo. La tabla 1 menciona los principales códigos de clasificación en base a los signos y síntomas que con mayor frecuencia se presentan en esta enfermedad.³

Tabla 1. Códigos de clasificación de acuerdo a CIF.

B (Body)	Funciones corporales. Alteración en las funciones mentales b. 147 Funciones psicomotoras b. 156 Funciones de la percepción b. 160 Funciones del pensamiento b. 189 Funciones mentales específicas, otras especificadas y no especificadas b. 789 Funciones relacionadas con el movimiento, otras especificadas y no especificadas
S (Structures)	Estructuras corporales s. 110 Estructuras del cerebro
D (Domains)	Actividades y participación. Califica desempeño/ realización y capacidades. d. 129 Experiencias sensoriales intencionadas, otras especificadas o no especificadas d. 179 Aplicación del conocimiento, otra especificada y no especificada d. 298 Tareas y demandas generales especificadas y otras no especificadas d. 369. Alteración en las habilidades de comunicación, conversación y utilización de técnicas o dispositivos especificados y otros no especificados d. 410. Problemas en la movilidad. Cambiar las posturas corporales básicas d. 498 Problemas de movilidad especificado d. 598. Dificultades en el autocuidado, especificado d. 640. Vida doméstica, quehaceres de la casa d. 798. Interacciones y relaciones interpersonales especificadas inadecuadas d. 850 Participación en todos los aspectos de un trabajo remunerado d. 870 Autosuficiencia económica d. 920. Vida personal y social. Participar en juegos, actividades recreativas o de ocio d. 998 Participar en la vida comunitaria social y cívica especificada
E (Environment)	Factores ambientales. e. 465 Problemas con las normas y actitudes sociales e. 1101 Medicamentos. Integración al tratamiento farmacológico.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia a lo largo de la vida de la esquizofrenia se ha reportado de 0.3% a 1.6%.⁴ Su incidencia en poblaciones clínicas se ha reportado de 0.002% a 0.011%. Hasta 33% de los pacientes con esquizofrenia inician el padecimiento antes de los 18 años.⁵ En el caso de la esquizofrenia de inicio en la adolescencia, se ha reportado prevalencia de 1%, con proporción de 2:1 a favor de los hombres. No existen estudios sistemáticos de la prevalencia de esquizofrenia de inicio antes de los 13 años.⁶ En los últimos cinco años se ha reportado incidencia dentro del Hospital Juan N Navarro de 0.75% a 1.18%. Los patrones de síntomas de la esquizofrenia han exhibido consistencia a través de los diferentes países y culturas.⁷

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los estudios de imagen estructural han mostrado que los pacientes con esquizofrenia tienen menor volumen cerebral en comparación con sujetos sanos. Frazier y colaboradores compararon las resonancias magnéticas de 21 niños con inicio de la enfermedad antes de los 12 años con las de 33 controles, se encontró que el volumen total cerebral de los esquizofrénicos era 9.2% menor que el de los controles; aunque estructuras específicas como el núcleo caudado, putamen, globo pálido y los ventrículos laterales eran mayores.⁸

Otros estudios han reportado en forma sistemática la pérdida de sustancia gris en el lóbulo frontal de los adolescentes con esquizofrenia,⁹ este patrón se observa frecuentemente en adultos con esquizofrenia, lo cual aporta evidencia de la continuidad neurobiológica entre la esquizofrenia de inicio en la infancia y la de adultos. Un porcentaje de estos niños se estudió nuevamente dos años después y se encontró mayor agrandamiento de los ventrículos laterales; estos niños tenían peor funcionamiento premórbido, retardo en el desarrollo psicomotriz y mayor severidad de los síntomas psicóticos.¹⁰

Los estudios de neuroimagen funcional en adultos con esquizofrenia han podido relacionar la presencia de síntomas con aumento o disminución de la actividad metabólica en áreas cerebrales específicas, por ejemplo: la disminución en la actividad de la corteza prefrontal se ha asociado a la presencia de delirios y síntomas negativos, mientras que el incremento en la actividad de la corteza temporal se ha asociado a la presencia de alucinaciones.

FISIOPATOLOGÍA

En la fisiopatología de la enfermedad se ha evidenciado la participación de factores genéticos y ambientales que afectan el neurodesarrollo y se asocian con un proceso neurodegenerativo.

Existe una variedad de genes que se han involucrado en el desarrollo de la esquizofrenia (tabla 2), estos genes codifican proteínas que regulan procesos cognoscitivos, del neurodesarrollo y el funcionamiento de los neurotransmisores dopamina, serotonina, acetilcolina y glutamato, relacionados con la fisiopatología y el tratamiento de la enfermedad:

Tabla 2. Genes relacionados con la fisiopatología de la esquizofrenia

Gen	Función
DISC1	Regulación de la función del AMPc ^{11,12}
DTNBP1 (proteína de unión a la distrobrevina)	Cognición ¹³
NRG1 (Neuroregulina 1)	Migración neuronal y desarrollo ^{14,15}
DDR1 (receptor de doscoidina 1)	Síntesis de mielina ¹⁶
TGIF	Neurodesarrollo, supervivencia de neuronas y la expresión de receptores de dopamina ¹⁷
SVMT (Gen del transportador de vesículas sinápticas)	Transmisión de catecolaminas ¹⁸
Fyn	Interacción entre el factor neurotrófico y el receptor glutamatérgico en el lóbulo frontal ¹⁹
DRD2	Regulación del funcionamiento de dopamina ²⁰

La hipótesis que señala a la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo temprano^{21,22} postula que las anomalías cerebrales como la disminución en la sustancia gris de las áreas relacionadas a la esquizofrenia se originan durante el desarrollo temprano, pre o perinatal, quizá durante la segunda mitad de la gestación. Estudios postmortem sugieren una alteración en la citoarquitectura cortical que indica posibles errores en el fenómeno de la génesis o migración neuronal durante el desarrollo temprano.²³ El N-acetil aspartato (NAA), marcador de la viabilidad neuronal, se encuentra reducido en la corteza temporal de los pacientes con primer episodio, así como en los esquizofrénicos crónicos y en los niños de alto riesgo para esta enfermedad.²⁴ Además se asocian asimetrías craneofaciales, signos neurológicos blandos e irregularidades en los dermatoglifos. Estas alteraciones se pueden observar también en familiares sanos de pacientes con esquizofrenia.

Los datos que indican cambios sustanciales de la biología cerebral durante la adolescencia²⁵ proponen que la esquizofrenia puede ser el resultado de un proceso de poda neuronal (pruning) durante la periadolescencia. Durante la adolescencia normal se observan reducciones sustanciales en el sueño delta, en la síntesis de fosfatos en las membranas, del volumen de la sustancia gris cortical y del metabolismo prefrontal. Estos cambios se atribuyen al proceso de pruning y en pacientes esquizofrénicos son más pronunciados que en los sujetos sanos.

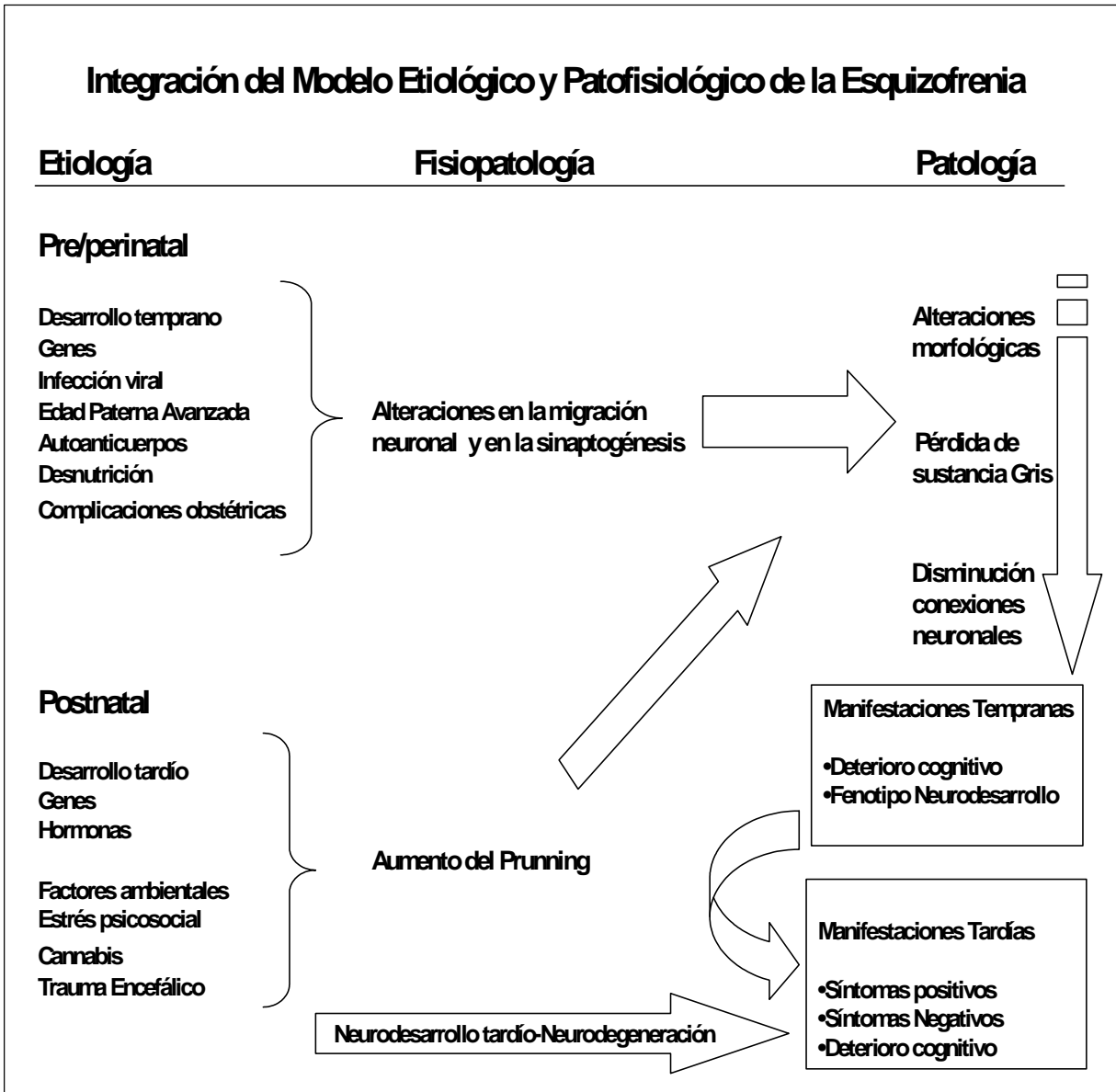
Respecto al proceso neurodegenerativo la evidencia es indirecta, ya que no hay cambios histopatológicos característicos; sin embargo el curso progresivo con los cambios morfológicos reportados, el deterioro cognitivo y respuesta al tratamiento actual sustentan la hipótesis del proceso neurodegenerativo.

ETIOLOGÍA

Los datos de estudios fenomenológicos, cognoscitivos, de neuroimagen y genética sugieren que la esquizofrenia de inicio pediátrico y la de inicio en la vida adulta comparten un perfil de características clínicas y neurobiológicas. Sin embargo, en los niños y adolescentes existe mayor número de anomalías premórbidas y citogenéticas y mayor frecuencia de antecedentes familiares de la enfermedad.²⁶

Los datos disponibles acerca de las causas y manifestaciones de la enfermedad se agrupan en la figura 1:

Figura 1. Etiología de la esquizofrenia



CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de la esquizofrenia se compone de una constelación de síntomas que se agrupan en las siguientes dimensiones: Positivos (delirios y alucinaciones), negativos (abulia, anhedonia, disminución en la fluidez y el contenido del discurso), afectivos (depresión o ansiedad que pueden acompañar a los síntomas positivos y negativos), cognoscitivos (déficits en la memoria, la capacidad de juicio, desorganización) y excitabilidad/hostilidad (agitación, agresividad).

En niños y adolescentes la aparición de los síntomas es frecuentemente precedida por trastornos en el desarrollo motor y del lenguaje, los pacientes que inician con la esquizofrenia antes de los 15 años tienen menor coeficiente intelectual, síntomas negativos más severos y mayor prevalencia de los subtipos indiferenciado y desorganizado de la enfermedad.²⁷

CLASIFICACIÓN

Las principales características de los tipos de esquizofrenia de acuerdo al DSM-IV se muestran en la tabla 3:

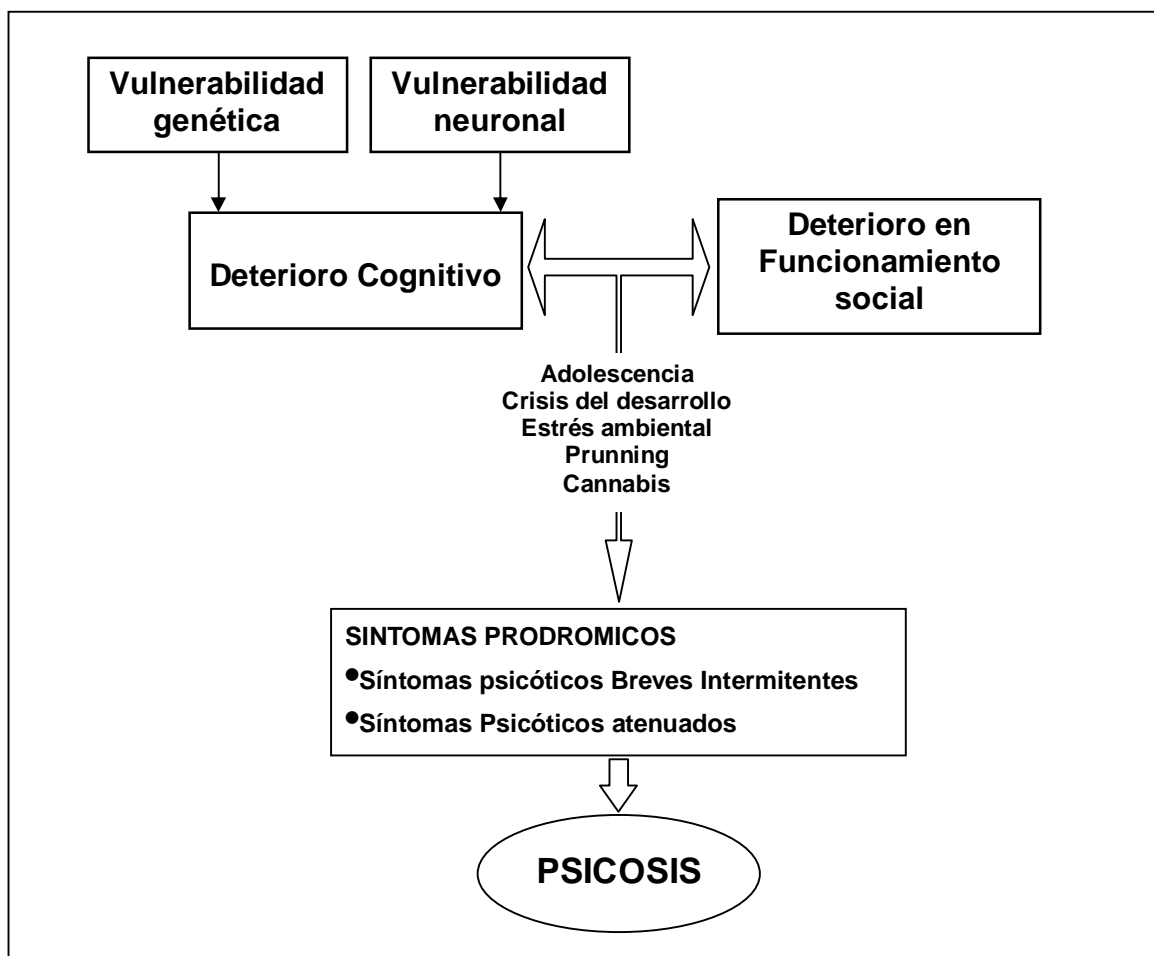
Tabla 3. Tipos de esquizofrenia

F20.0x Tipo paranoide [295.30]	<ol style="list-style-type: none"> 1) Preocupación por una o más ideas delirantes. 2) Alucinaciones auditivas frecuentes.
F20.1x Tipo desorganizado [295.10]	<ol style="list-style-type: none"> 1) Lenguaje desorganizado. 2) Comportamiento desorganizado. 3) Afecto aplanado o inapropiado.
F20.2x Tipo catatónico [295.20]	<ol style="list-style-type: none"> 1) Inmovilidad motora. 2) Actividad motora excesiva que carece aparentemente de propósito y no está influida por estímulos externos. 3) Negativismo (resistencia en apariencia sin motivo, a todas las órdenes o mantenimiento de una postura rígida en contra de los intentos de ser movido) o mutismo. 4) Peculiaridades del movimiento voluntario manifestado por la adopción de posturas extrañas, movimientos estereotipados, manierismos marcados o muecas llamativas. 5) Ecolalia o ecopraxia.
F20.3x Tipo indiferenciado [295.90]	No cumple los criterios para el tipo paranoide, desorganizado o catatónico.
F20.5x Tipo residual [295.60]	<ol style="list-style-type: none"> 1) Ausencia de ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado y comportamiento catatónico o gravemente desorganizado. 2) Hay manifestaciones continuas de alteración, como lo indica la presencia de síntomas negativos o de dos o más síntomas positivos o desorganizados en forma atenuada.

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Los factores prepatogénicos se conjuntan para incrementar la vulnerabilidad y favorecer la aparición de los síntomas psicóticos y la progresión de la enfermedad, como se muestra en la figura 2:

Figura 2. Prepatogénesis y Patogénesis de la esquizofrenia



Semanas o meses antes del primer episodio de síntomas psicóticos o de que un paciente presente una recidiva, aparecen los síntomas prodrómicos de la enfermedad: Disminución de la atención, concentración y motivación, anergia, alteraciones afectivas, alteraciones en el ciclo sueño vigilia, aislamiento, suspicacia y deterioro en el funcionamiento psicosocial.

La mayor parte de los estudios longitudinales en niños y adolescentes han mostrado que la edad promedio de inicio de la enfermedad es alrededor de los 12 años, su curso es variable con exacerbaciones y remisiones, y en una

pequeña parte de los pacientes persiste un estado psicótico grave de forma crónica.

Los estudios de seguimiento de pacientes en su primer episodio psicótico evidenciaron que el período de psicosis no tratada podía ser de hasta un año y se asociaba con pobre pronóstico de la enfermedad. Debido a ello, aunque no existen medidas preventivas para la esquizofrenia, se diseñaron programas de detección oportuna que se enfocan en el estudio y seguimiento de los sujetos con alto riesgo para la enfermedad, como son los familiares de pacientes esquizofrénicos que estén en edad de riesgo (15 a 30 años), a fin de disminuir el período de psicosis no tratada y con ello mejorar el pronóstico de los pacientes.

DIAGNÓSTICO

El proceso de evaluación diagnóstica debe incluir:

1. Historia clínica psiquiátrica y médica general, puede hacerse a través de una entrevista diagnóstica como el K-SADS-PL,²⁸ el MINI Kid²⁹ o la Entrevista Semiestructurada para Adolescentes.³⁰
2. Examen mental.
3. Evaluación física que incluya exploración neurológica.
4. Evaluación de la severidad de la enfermedad por medio de escalas específicas, como el Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)³¹ o la escala Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia (PANSS).³²
5. Valoración del riesgo de auto o heteroagresión.
6. Evaluación del riesgo suicida.
7. Evaluación de las habilidades para el autocuidado.
8. Estudios de laboratorio y gabinete: Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, perfil de lípidos, electrocardiograma, prueba de embarazo.

Aunque los exámenes de laboratorio y gabinete no son útiles para realizar el diagnóstico de esquizofrenia, lo son para tener información sobre el estado de salud de los pacientes antes de iniciar tratamiento farmacológico y para descartar patología somática que condicione los síntomas psicóticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la evaluación de un posible caso de esquizofrenia, es importante descartar otro tipo de trastornos, como se muestra en la tabla 4:

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la esquizofrenia en niños y adolescentes

Sospecha Diagnóstica	Procedimiento
Trastornos afectivos: Trastorno bipolar y depresión psicótica.	Reevaluación clínica por medio de entrevistas diagnósticas, considerar los antecedentes familiares de psicopatología, el funcionamiento premórbido y si el inicio de los síntomas fue insidioso o abrupto.
Psicosis por sustancias psicoactivas: cannabis, anfetaminas, cocaína, LSD, solventes, alucinosis alcohólica.	Reevaluación clínica por medio de entrevistas diagnósticas. Determinación de drogas en orina.
Trastornos del Desarrollo: Trastornos mixtos del desarrollo, trastornos del lenguaje, Síndrome de Asperger, autismo.	Reevaluación clínica por medio de entrevistas diagnósticas, considerar la duración de los síntomas y el funcionamiento premórbido.
Patología neurológica: epilepsia, tumores, malformaciones congénitas, traumatismo craneoencefálico, infecciones.	Interconsulta a neurología pediátrica.
Trastornos de conducta.	Reevaluación clínica por medio de entrevistas diagnósticas, considerar la duración de los síntomas y el grado de organización del pensamiento.
Trastorno por estrés postraumático.	Reevaluación clínica por medio de entrevistas diagnósticas, considerar si hay antecedentes de exposición a trauma, la duración de los síntomas y el funcionamiento premórbido.
Trastorno obsesivo compulsivo.	Reevaluación clínica por medio de entrevistas diagnósticas, considerar los antecedentes familiares de psicopatología y el funcionamiento premórbido.
Enfermedades médicas: Delirium, trastornos endócrinos y metabólicos.	Interconsulta a pediatría.
Trastorno de personalidad límite o esquizotípica.	Reevaluación clínica por medio de entrevistas diagnósticas, considerar el tipo y la duración de los síntomas.

33, 34

COMORBILIDAD

La comorbilidad se ha reportado en casi todos los casos; los trastornos más frecuentemente comórbidos son: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (84%), trastorno oposicionista desafiante (43%), depresión (30%), trastorno por ansiedad de separación (25%) y trastorno obsesivo compulsivo (26%). En adolescentes debe evaluarse también la comorbilidad con abuso o dependencia a sustancias.^{35,36,37}

MANEJO INTEGRAL

El manejo integral de la esquizofrenia incluye la prevención o detección temprana, el tratamiento farmacológico y el tratamiento psicosocial.

A Prevención:

Factores de riesgo asociados a la aparición de la patología

Existen factores de rasgo y de estado que se conjuntan para la aparición de los síntomas psicóticos, entre los factores más reportados están los antecedentes familiares de psicosis, alteraciones perinatales y del neurodesarrollo, abuso de sustancias, adolescencia y estrés. Estos factores se evalúan en sujetos con alto riesgo para la enfermedad.

Instrumentos de tamizaje para detección temprana

Existen instrumentos que evalúan la presencia de síntomas prodrómicos, como el cuestionario de tamizaje PRIME, que puede aplicarse en sujetos con alto riesgo genético y deterioro funcional para determinar si presentan síntomas prodrómicos. Posteriormente se recomienda aplicar una entrevista diagnóstica, como la entrevista estructurada para síntomas prodrómicos (SIPS), que puede discriminar entre sujetos con síntomas prodrómicos y sujetos que cursan con psicosis. La tasa de transición a psicosis en sujetos con síntomas prodrómicos (que no necesariamente involucra esquizofrenia y puede incluir sujetos con otros trastornos que incluyen síntomas psicóticos), es del 40% en poblaciones clínicas (sujetos con riesgo genético más deterioro funcional) y 16% en poblaciones sin riesgo genético.³⁸ Los criterios para aumentar la especificidad diagnóstica y realizar detección temprana de la enfermedad aún requieren investigación.

Programas de detección oportuna

En el mundo existen numerosos programas de detección oportuna de psicosis que son llevados a cabo por psiquiatras, psicólogos, enfermeras y trabajadores sociales.³⁹ Los componentes de estos programas son:

1.-INFORMACIÓN. A través de campañas a la población abierta y entrenamiento al personal de salud se dan a conocer los síntomas de la enfermedad y los lugares de atención de la misma. Los programas de detección temprana también incluyen a personas con algún factor de riesgo para la enfermedad. Es importante disminuir el estigma asociado e incrementar la referencia de pacientes con primer episodio psicótico para disminuir la duración de la psicosis no tratada y mejorar el pronóstico a largo plazo.

2.-REFERENCIA DE LOS PACIENTES A CENTROS DE ATENCIÓN A PROBLEMAS DE SALUD MENTAL.

3.-EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO.

4.-SEGUIMIENTO. Observación periódica del paciente para determinar el efecto de las intervenciones del personal de salud en la evolución y pronóstico de la enfermedad.

B Tratamiento Farmacológico:

Los antipsicóticos que han mostrado utilidad en el tratamiento de la esquizofrenia de niños y adolescentes se muestran en la tabla 5:

Tabla 5. Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia.

Clase	Nombre	Dosis inicial		Dosis mantenimiento		Efectos colaterales	Observaciones
		Niños mg	Adolescentes mg	Niños mg	Adolescentes mg		
Típicos	Clorpromazina			10-200 (0.5-3.0 mg/kg))	50-600	Sedación, síntomas extrapiramidales	No existen estudios doble ciego que corroboren su eficacia
	Haloperidol			0.25-6.0	1.0-10	Síntomas extrapiramidales, elevación de la prolactina, aumento de peso	
	Trifluoperazina			2-20		Síntomas extrapiramidales	No existen estudios doble ciego que corroboren su eficacia
	Risperidona	0.02mg/kg	0.02mg/kg	0.5-4	1-6	Aumento de peso, elevación de transaminasas	
	Quetiapina	12.5	25		300-750	Somnolencia, incremento en transaminasas	Aún no ha sido aprobado, existen estudios comparativos vs. risperidona que sugieren menor eficacia y menores efectos colaterales ⁴⁰
Atípicos	Olanzapina	2.5	2.5-5	7.5-12.5	5-20	Importante aumento de peso en los pacientes, somnolencia, incremento en transaminasas	Aún no ha sido aprobado, pero existen estudios controlados que han reportado eficacia ^{41,42}
	Aripiprazol		10		10-30	Síntomas extrapiramidales, temblor, somnolencia	Ha mostrado eficacia en estudios controlados ⁴³
	Clozapina	6.25-25	6.25-25	150-300	100-700	Neutropenia, convulsiones, aumento de peso somnolencia, sialorrea, incremento en transaminasas, hipotensión ortostática, taquicardia, fiebre	Ha mostrado eficacia en pacientes que no responden a otros tratamientos ⁴⁴

Observaciones

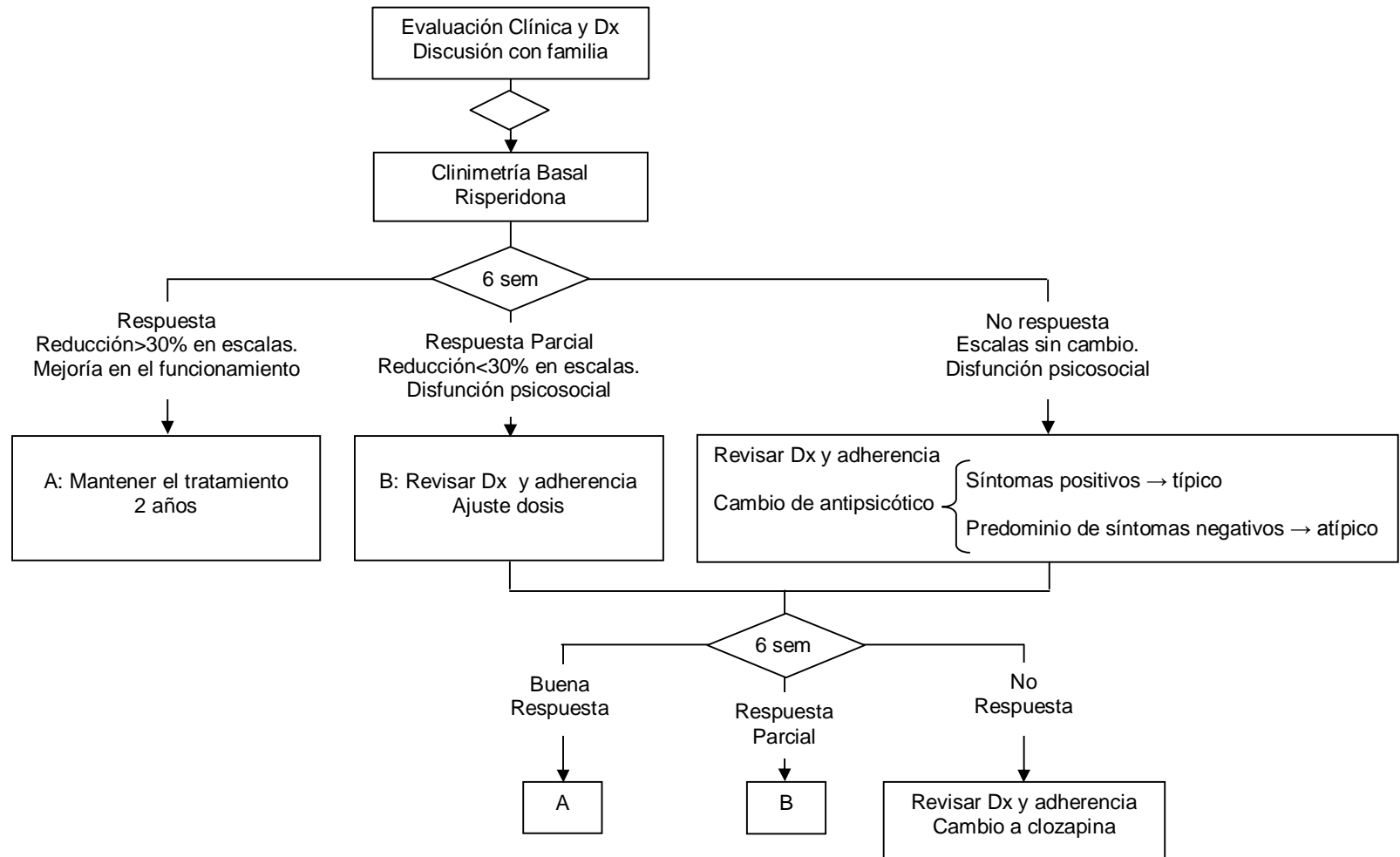
La disquinesia tardía y el síndrome neuroléptico maligno se han reportado con el uso de todos los antipsicóticos.^{5,45}

Los síntomas extrapiramidales y la hiperprolactinemia pueden presentarse con dosis altas de antipsicóticos atípicos.

El síndrome metabólico está asociado al uso de todos los antipsicóticos atípicos y se diagnostica cuando el paciente presenta tres de las siguientes características: Longitud de la cintura ≥ 90 cm., índice de masa corporal \geq percentil 95, niveles de triglicéridos en ayuno > 110 mg/dl, HDL < 40 mg/dl, TA \geq percentil 90 para edad y sexo, glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dl.⁴⁶

Aunque la agranulocitosis está principalmente asociada al uso de clozapina, puede presentarse con el uso de cualquier antipsicótico.⁴⁷

Algoritmo de tratamiento farmacológico



Observaciones

El uso de dosis altas de antipsicóticos no acelera la recuperación, sino que genera la aparición de efectos colaterales y el uso innecesario de medicamentos para su control. Utilizar la dosis mínima efectiva del medicamento.

Periodicidad de las consultas:

Durante la fase aguda se requieren visitas frecuentes o la hospitalización del paciente para confirmar el diagnóstico, evaluar el grado de psicosis y el potencial de daño a sí mismo o a otros. Una vez que el paciente ha iniciado tratamiento y se estabiliza, el seguimiento deberá ser semanal y posteriormente una vez al mes.

Seguimiento de los efectos colaterales. Este aspecto debe cubrirse por el personal médico y de enfermería. Se recomienda realizar exámenes de laboratorio cada 6 meses; es necesario monitorizar los signos vitales y el peso del paciente en cada visita. En la tabla 6 se muestra el manejo de los efectos colaterales más frecuentes:

Tabla 6. Manejo de los efectos colaterales de los antipsicóticos en niños y adolescentes

Sedación	Reducción de dosis, cambio de horario de las tomas, cambio de antipsicótico.
Parkinsonismo Medicamentoso	Reducción de dosis, trihexifenidilo 5 mg VO ó biperiden 2- 4mg al día VO.
Distonia Aguda	Biperiden 2.5 mg IM.
Acatisia	Propranolol 20 a 60 mg al día, diazepam 5-10 mg/día V.O.
Disquinesia tardía	Cambio a antipsicótico atípico o clozapina
Convulsiones	Interconsulta a neurología.
Síndrome Metabólico	Interconsulta a pediatría, modificaciones higiénico-dietéticas, cambio de antipsicótico.
Hiperprolactinemia clínicamente significativa	Reducción de dosis o cambio de antipsicótico.
Efectos hematológicos	Interconsulta a hematología.
Efectos cardiovasculares clínicamente significativos	Interconsulta a pediatría, cambio de antipsicótico.
Elevación de las transaminasas	Interconsulta a pediatría, cambio de antipsicótico.
Síndrome Neuroléptico Maligno	Envío a Hospital General.

Basado en Ministerio de Salud 2005.⁴⁸

Tratamiento de los trastornos comórbidos:

- Depresión u otros trastornos de ansiedad: Fluoxetina.
- Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad: Se ha recomendado el uso de estimulantes una vez que el paciente se ha estabilizado.
- Trastorno bipolar: Estabilizador del estado de ánimo (Litio, valproato).
- Trastorno obsesivo compulsivo: Inhibidores de recaptura de serotonina.
- Abuso de sustancias. El paciente comórbido con abuso de sustancias debe integrarse a un tratamiento multimodal basado en los siguientes puntos:
 1. Entrevistas motivacionales y desarrollo de metas.

2. Reforzamiento para la abstinencia.
3. Entrenamiento de habilidades sociales para rechazar las drogas cuando se le ofrecen y relacionarse con personas que no las consuman.
4. Psicoeducación acerca de la relación entre la psicosis y el consumo de sustancias.
5. Enseñanza de técnicas de afrontamiento para situaciones de alto riesgo.⁴⁹

C Tratamiento Psicosocial:

En esquizofrenia, el tratamiento psicosocial (psicoeducación, psicoterapia y rehabilitación) debe cumplir con los siguientes objetivos:

- Incrementar el conocimiento acerca de la enfermedad.
- Promover la adaptación a la enfermedad.
- Mejorar la autoestima, enseñanza de estrategias de afrontamiento y funcionamiento adaptativo.
- Reducir la comorbilidad.
- Prevenir las recaídas.

a) Psicoeducación

Puede llevarse a cabo por: trabajadores sociales, psicólogos, enfermeras y psiquiatras y debe incluir al paciente, sus familiares y miembros de la comunidad, cubriendo las siguientes áreas:

Psicosis	Síntomas y consecuencias de la enfermedad. Causas de la enfermedad de acuerdo al modelo de vulnerabilidad-estrés. Expectativas de la recuperación.
Tratamiento	Eficacia y efectos colaterales de los medicamentos.
Recuperación	Factores que favorezcan o dificulten la recuperación, incluyendo estilo de vida, socialización, uso de sustancias, salud física, actividades.
Manejo del estrés	Recursos personales, familiares y ambientales para manejo del estrés. Métodos de afrontamiento para síntomas psicóticos persistentes para el paciente y su familia.
Prevención de las recaídas	Discutir la posibilidad de recaídas y los factores asociados a las mismas. Informar acerca de los signos tempranos de alerta. Desarrollar un plan de acción para tratar la recaída.
Educación para la salud	Conductas de alto riesgo. Medidas higiénico-dietéticas. Abuso de sustancias.

Adaptado de Ehmann 2004.⁵⁰

b) Psicoterapia

Existen varias modalidades terapéuticas que pueden utilizarse en el manejo de los pacientes con esquizofrenia (autoayuda, cognitivo conductual, interpersonal, etc). Se recomienda el uso de los siguientes tipos de psicoterapia:

Individual

Se basa en las necesidades, preferencias, valores y estado clínico del paciente.

Sus objetivos son reducir la vulnerabilidad y el estrés, optimizar las capacidades de adaptación y funcionamiento del paciente y evitar el deterioro.

Grupo

Se recomienda para pacientes que tienen estabilidad clínica, sin sintomatología positiva o problemas para el control de impulsos.

Sus objetivos son mejorar el apego al tratamiento, potenciar la resolución de problemas, planificar objetivos, favorecer interacciones sociales y prevenir recaídas.

Familiar

Todo programa debe incluir la intervención familiar, especialmente en pacientes con discapacidad moderada o grave y en aquellos con evolución larga. La intervención debe ser mínimo de 6 meses para lograr eficacia.

Sus objetivos son construir alianzas con los familiares, potenciar la capacidad de la familia para anticipar y resolver problemas, reducir las expresiones de angustia y culpa, mantener expectativas realistas sobre el funcionamiento del paciente, enseñar a la familia a mantener límites y distancia adecuados cuando es necesario y clarificar su sistema de creencias y conducta.

c) Rehabilitación

Entrenamiento de habilidades sociales

Las habilidades sociales son conductas o destrezas cognitivo-perceptivas que posibilitan un adecuado funcionamiento interpersonal. El entrenamiento en

habilidades sociales puede llevarse a cabo por trabajadores sociales, psicólogos, enfermeras o psiquiatras e incluye:

- Conductas expresivas verbales (contenido del habla, volumen de voz, ritmo, entonación) y no verbales (contacto visual, postura, expresiones faciales, movimientos corporales y distancia interpersonal).
- Conductas de percepción social (atención e interpretación de pistas relevantes y reconocimiento de emociones).
- Conductas interactivas (momento de respuesta, turnos de conversación y uso de reforzadores sociales).
- Factores situacionales (conocimiento de los factores culturales y las demandas específicas del contexto).⁵¹

Rehabilitación motora

El ejercicio físico constante ha sido recomendado por los especialistas de la salud mental para pacientes con esquizofrenia. La mejoría mostrada en la medición de pruebas bioquímicas de rutina de los que hacen ejercicio cuando se le compara con sujetos que muestran actividad habitual favorece la implementación de programas de ejercicio para prevenir alteraciones metabólicas.

Daley describió que la terapia de ejercicio en pacientes con esquizofrenia ayuda a la pérdida de peso y reduce el riesgo de patología cardiovascular. Recomienda realizar una actividad de moderada intensidad como caminar, jardinería y trabajo en casa durante 30 minutos por lo menos 5 días a la semana.⁵²

Pelham & Campagna investigaron los efectos fisiológicos, psicológicos y sociales del ejercicio en pacientes con esquizofrenia, con un programa de ejercicio que consistía en utilizar un biciergómetro 4 días a la semana por 30 minutos cada sesión. Los resultados indicaron una tendencia general a reducir la depresión, incremento del bienestar general y de la capacidad aeróbica.⁵³

Faulkner & Sparkes reportaron que un programa de ejercicio 2 veces por semana durante 10 semanas ayudaba a reducir la percepción de alucinaciones, aumentaba la autoestima y producía mejoría en el patrón de sueño y el comportamiento general.⁵⁴

En el Servicio de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital Psiquiátrico Infantil se inicia este manejo a pacientes con diagnóstico de esquizofrenia a través de una rehabilitación que favorece el acercamiento al ejercicio acorde a las necesidades del menor en forma individual y grupal cuando es factible su integración, evitando grandes fluctuaciones en el tipo y cantidad de ejercicio. Este acercamiento ha probado ser útil en numerosos estudios, entre los cuales se encuentra el reportado por Barry y colaboradores.⁵⁵ Adicional al manejo a través de ejercicio físico se pueden utilizar el masaje terapéutico y la hidroterapia, que permiten disminuir la excitación psicomotriz observada con frecuencia en pacientes esquizofrénicos.

Rehabilitación cognitiva

Se recomienda que en cuanto el paciente sea estabilizado se evalúe por el servicio de psicología a fin de determinar su perfil cognoscitivo y hacer seguimiento semestral o anual. De esta evaluación se obtendrá información indirecta acerca de la adherencia al tratamiento o de la existencia de deterioro si hay comorbilidad con depresión, ansiedad o abuso de sustancias. Los pacientes que experimentan un primer episodio psicótico pueden continuar sus estudios cuando se han estabilizado. Los resultados de sus pruebas cognitivas (procesos de atención, memoria y procesamiento de la información) pueden ser usados como indicadores del mejor momento para volver a la escuela.⁵⁶

La implementación de un sistema de manejo integral incluiría la conformación de un programa de detección temprana, donde el personal del hospital trabaje con otras instituciones de salud y la comunidad para información y canalización oportuna de los sujetos en alto riesgo para psicosis o que cursen con primer episodio psicótico; así como la formación de un grupo de psicoeducación para los pacientes diagnosticados con esquizofrenia y sus familiares. Asimismo, se requerirá la capacitación continua del personal en la aplicación de entrevistas diagnósticas y escalas de severidad.

PRONÓSTICO

El funcionamiento a largo plazo de los individuos con esquizofrenia de inicio temprano es pobre, ya que no concluyen su escolaridad, cuentan con pocas habilidades sociales, son dependientes financieramente y presentan alta

comorbilidad con síntomas depresivos, abuso de sustancias y conducta suicida^{57,58}. Existen pocos estudios que hayan examinado en forma sistemática los factores asociados a un mal pronóstico de la enfermedad en niños y adolescentes; en ellos se han identificado pobre funcionamiento premórbido,⁵⁹ mayor duración de psicosis no tratada,⁶⁰ mayor severidad de la enfermedad y mayor número de recaídas.⁶¹

NIVELES DE ATENCIÓN EN SALUD MENTAL INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA

Los pacientes con esquizofrenia pueden ser vistos en los tres niveles de atención, de acuerdo a la etapa de la enfermedad, como sigue:

Primer nivel de atención (servicios básicos de salud a nivel comunitario, consulta externa de medicina general): Atención a los pacientes estables con discapacidad relativamente poco importante.

Segundo nivel de atención (intervenciones ambulatorias y hospitalarias por especialidades básicas; centros comunitarios de salud mental): Atención a pacientes estables con pobre funcionamiento y/o pobre apego al tratamiento.

Tercer nivel de atención (Hospitales psiquiátricos, servicios de psiquiatría en hospitales generales y de pediatría): Atención a pacientes con recaídas frecuentes y los que requieren hospitalización.

Los criterios para hospitalizar a los pacientes con esquizofrenia son: Pobre respuesta o ser refractarios a tratamiento, psicosis aguda con pobre contención en el lugar donde viven, riesgo suicida u homicida, agresión auto o heterodirigida.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Organización Mundial de la Salud. CIE-10 Trastornos Mentales y del Comportamiento: Criterios Diagnosticos de Investigación. Madrid. 1993.
- 2.- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, IV Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association. 1994.
- 3.- Organización Mundial de la Salud. Lista de la CIF. Versión 2.1a, Forma para el Clínico para la Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud. 2001.
- 4.- Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: The global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250:274-285.
- 5.- Kumra S, Oberstar J, Sikich L, Findling R, McClellan J, Vinogradov S, Schulz S. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34(1):60-71.
- 6.- Werry J, McClellan J, Chard L. Childhood and adolescence schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders: A clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:457-465.
- 7.- Jablensky A, Sartorius G, Ernberg M, Anker A, Korten J, Cooper R, Day R, Bertelsen A. Schizophrenia: manifestations, incidence, and course in different cultures: A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 1992;20:1-97.
- 8.- Frazier J, Giedd J, Hamburger S, Albus K, Kaysen D, Vaituzis A, Rajapakse J, Lenane M, McKenna K, Jacobsen L, Gordon C, Breier A, Rapoport J. Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(7):617-624.
- 9.- Gogtay N. Cortical brain development in schizophrenia: insights from neuroimaging studies in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34(1):30-36.
- 10.- Rapoport J, Giedd J, Kumra S, Jacobsen L, Smith A, Lee P, Nelson J, Hamburger S. Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(10):897-903.
- 11.- Blackwood D, Pickard B, Thomson P, Evans K, Porteous D, Muir W. Are some genetic risk factors common to schizophrenia, bipolar disorder and

depression? Evidence from DISC1, GRIK4 and NRG1. *Neurotox Res* 2007;11(1):73-83.

12.- Arnsten A. Catecholamine and second messenger influences on prefrontal cortical networks of "Representational Knowledge": A rational bridge between genetics and the symptoms of mental illness. *Cereb Cortex* 2007;17(Suppl 1):16-15.

13.- Zinkstok J, De Wilde O, Van Amelsvoort T, Tanck M, Baas F, Linszen D. Association between the DTNBP1 gene and intelligence: A case-control study in young patients with schizophrenia and related disorders and unaffected siblings. *Behav Brain Funct* 2007;3:19.

14.- Sei Y, Ren-Patterson R, Li Z, Tunbridge E, Egan M, Kolachana B, Weinberger D. Neuregulin1-induced cell migration is impaired in schizophrenia: Association with neuregulin1 and catechol-o-methyltransferase gene polymorphisms. *Mol Psychiatry* 2007;12(10):946-957.

15.- Britsch S. The neuregulin-I/ErbB signaling system in development and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2007;190:1-65.

16.- Roig B, Virgos C, Franco N, Martorell L, Valero J, Costas J, Carracedo A, Labad A, Vilella E. The discoidin domain receptor 1 as a novel susceptibility gene for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007;12(9):833-841.

17.- Chavarria-Siles I, Walss-Bass C, Quezada P, Dassori A, Contreras S, Medina R, Ramirez M, Armas R, Salazar R, Leach R, Raventos H, Escamilla M. TGFB-induced factor (TGIF): A candidate gene for psychosis on chromosome 18p. *Mol Psychiatry* 2007;12(11):1033-1041.

18.- Gutierrez B, Rosa A, Papiol S, Arrufat F, Catalan R, Salgado P, Peralta V, Cuesta M, Fananas L. Identification of two risk haplotypes for schizophrenia and bipolar disorder in the synaptic vesicle monoamine transporter gene (SVMT). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B(4):502-507.

19.- Rvbakowski J, Borkowska A, Skibinska M, Hauser J. Polymorphisms of the Fyn kinase gene and a performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia. *Psychiatric Genet* 2007;17(3):201-204.

20.- Parsons M, Mata I, Beperet M, Iribarren-Iriso F, Arroyo B, Sainz R, Arranz M, Kerwin R. A dopamine D2 receptor gene-related polymorphism is associated with schizophrenia in a Spanish population isolate. *Psychiatr Genet* 2007;17(3):159-163.

- 21.- Murray R, Lewis S. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295(6600):681-682.
- 22.- Weinberger D. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44(7):660-669.
- 23.- Weinberger D. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 1995;346(8974):552-557.
- 24.- Keshavan M, Stanley J, Pettegrew J. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings--part II. *Biol Psychiatry* 2000;48(5):369-380.
- 25.- Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1982-1983;17(4):319-334.
- 26.- Kumra S, Charles Schulz S. Editorial: research progress in early-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34(1):15-17.
- 27.- Volkmar F. Childhood schizophrenia: developmental aspects. In Remschmidt H (Ed.), *Schizophrenia in children and adolescents* Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
- 28.- Ulloa R, Ortiz S, Higuera F, Fresán A, Apiquian R, Cortés J, Arechavaleta B, Foullieux C, Martínez P, Hernández L, Domínguez E, De la Peña F. Estudio de fiabilidad interevaluador de la versión en español de la entrevista Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age children- Present and Lifetime versión (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34(1):36-40.
- 29.- Sheehan D, Lecrubier Y, Colón-Soto M. MINI KID. Mini International Neuropsychiatric Interview para niños y adolescentes. Versión en español. www.medical-outcomes.com, 2000.
- 30.- De la Peña F, Patiño M, Mendizábal A, Cortés J, Cruz E, Ulloa R, Villamil V, Lara M. La Entrevista Semiestructurada para Adolescentes (ESA). Características del instrumento y estudio de confiabilidad interevaluador y temporal. *Salud Mental* 1998;21:11-18.
- 31.- Bech P, Kastrup M, Rafaelsen O. Mini-compendium of rating scales for states of anxiety, depression, mania, schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73(suppl 326):1-37.
- 32.- Kay S, Fiszbein A, Vital-Herne M, Fuentes L. The Positive and Negative Syndrome Scale--Spanish adaptation. *J Nerv Ment Dis* 1990;178(8):510-517.

- 33.- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(7 Supplement):4S-23S.
- 34.- Hollis C. Diagnosis and differential diagnosis. In Remschmidt H (Ed.), *Schizophrenia in children and adolescents* Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
- 35.- San Emeterio M, Aymerich M, Faus G, Guillamón I, Illa J, Lalucat L, Martínez C, Sánchez I, Teixidó M. Guía de práctica clínica para la atención al paciente con esquizofrenia. Versión breve para la aplicación en la práctica clínica. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya., 2003.
- 36.- Ross R, Heinlein S, Tregellas H. High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;88(1-3):90-95.
- 37.- Nechmad A, Ratzoni G, Poyurovsky M, Meged S, Avidan G, Fuchs C, Bloch Y, Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in adolescent schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2003;160(5):1002-1004.
- 38.- Yung A, Nelson B, Stanford C, Simmons M, Cosgrave E, Killackey E, Phillips L, Bechdolf A, Buckby J, McGorry P. Validation of "prodromal" criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophr Res* 2008;105(1-3):10-17.
- 39.- Ehmann T, Hanson L. Rationale for early intervention. In Ehmann T, MacEwan G, Honer W (Eds.), *Best care in early psychosis intervention global perspectives* United Kingdom: Taylor & Francis; 2004.
- 40.- Jensen J, Leitten W, Wozniak J, et al. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics in adolescents with psychosis. *Schizophr Bull* 2007;33:434.
- 41.- Sikich L, Hamer R, Bashford, et al. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:133-145.
- 42.- Gothelf D, Apter A, Reidman J, et al. Olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of adolescents with schizophrenia. *J Neural Transm* 2003;110:545-560.

- 43.- Findling R, Robb A, Nyilas M, et al. Tolerability of aripiprazole in the treatment of adolescents with schizophrenia, Presented at the 160 th Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Boston, 2007.
- 44.- Sporn A, Vermani A, Greenstein D, Bobb A, Spencer E, Clasen L, Tossell J, Stayer C, Gochman P, Lenane M, Rapoport J, Gogtay N. Clozapine Treatment of Childhood-Onset Schizophrenia: Evaluation of Effectiveness, Adverse Effects, and Long-Term Outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(10):1349-1356.
- 45.- Correll C. Antipsychotic use in children and adolescents: Minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(1):9-20.
- 46.- Weiss R, Diura J, Burget T, Tamborlane W, Taksali S, Yeckel C, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin R, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-2374.
- 47.- Ernst M, Malone R, Rowan A, George R, Gonzalez N, Silva R. Antipsychotics (neuroleptics). In Werry J, Aman M (Eds.), *Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents* (2nd ed.). New York: Plenum; 1998.
- 48.- Ministerio de Salud. *Guía Clínica Primer Episodio Esquizofrenia* 1st Ed. Santiago: Minsal. 2005.
- 49.- Bellack A, Bennett M, Gearon J, cols. A randomized clinical trial of a new behavioral treatment for drug abuse in people with severe and persistent mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:426-432.
- 50.- Ehmann T, Hanson L. Social and psychological interventions. In Ehmann T, MacEwan G, Honer W (Eds.), *Best care in early psychosis intervention global perspectives* United Kingdom: Taylor & Francis; 2004.
- 51.- Vallina O, Lemos S. Tratamientos psicológicos eficaces para la esquizofrenia. *Psicothema* 2001;13(3):345-364.
- 52.- Daley A. Exercise therapy and mental health in clinical populations: is exercise therapy a worthwhile intervention? *Advances in Psychiatric Treatment* 2002;8:262-270.

- 53.- Pelham T, Campagna P. Benefits of exercise in psychiatric rehabilitation of persons with schizophrenia. *Can J Rehab* 1991;4:159-168.
- 54.- Faulkner G, Sparkes A. Exercise as therapy for schizophrenia. *J Sport Exerc Psychol* 1999;21:52-69.
- 55.- Wright B, Partridge I, Williams C. Management of chronic fatigue syndrome in children. *Advances in Psychiatric Treatment* 2000;6:145-152.
- 56.- Norman R, Townsend L. The significance of cognitive functioning in first episode psychosis. In Ehmann T, MacEwan G, Honer W (Eds.), *Best care in early psychosis intervention global perspectives* United Kingdom: Taylor & Francis; 2004.
- 57.- Remschmidt H, Martin M, Fleischhaker C, Theisen F, Hennighausen K, Gutenbrunner C, Schulz E. Forty-two-years later: the outcome of childhood-onset schizophrenia. *J Neural Transm* 2007;114(4):505-512.
- 58.- Reichert A, Kreiker S, Mehler-Wex C, Warnke A. The psychopathological and psychosocial outcome of early-onset schizophrenia: Preliminary data of a 13-year follow-up. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2(1):6.
- 59.- Fleischhaker C, Schulz E, Tepper K, Martin M, Hennighausen K, Remschmidt H. Long-term course of adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31(3):769-780.
- 60.- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(9):975-983.
- 61.- Merry S, Werry J. Course and prognosis. In Remschmidt H (Ed.), *Schizophrenia in Children and Adolescents* (Cambridge: Cambridge University Press; 2001.