

# FACTORES MODIFICABLES ASOCIADOS A HOSPITALIZACIÓN EN PACIENTES PSICÓTICOS

<sup>1</sup>IBÁÑEZ M., <sup>2</sup>VANEGAS C., <sup>3</sup>VILLALBA S.

1. Estadístico. Instituto de Investigaciones Fundación Universitaria Sanitas.
2. Médica Psiquiatra, Clínica La Paz y Hospital Santa Clara
3. Ingeniera, estadística. Especialista en docencia universitaria.

## RESUMEN

**Objetivo:** determinar los factores modificables de tipo personal, familiar, de tratamiento, de autoagresión y de los servicios de salud asociados con hospitalización en pacientes psicóticos. **Métodos:** estudio analítico de casos (hospitalizado) y controles (no hospitalizado), pareado por diagnóstico psiquiátrico, edad y género, con una relación caso control de 1:2, se tomaron pacientes psicóticos de la clínica de prestación de atención psiquiátrica en Bogotá en 2008 - 2009, con previo consentimiento informado. Se recolectó la información por entrevista directa con el paciente o el cuidador en un cuestionario de factores modificables de hospitalización del paciente psicótico, donde se evaluaron los factores de tipo personal, familiar, de tratamiento, la utilización de los servicios y de autoagresión y se verificaron con la historia clínica sistematizada de la institución y por vía telefónica cuando fue necesario. **Resultados:** el promedio de edad del grupo en general fue de  $41.1 \pm 12.2$  años; la distribución por género fue muy similar y el diagnóstico más frecuente fue la esquizofrenia (54.3%), siendo similar entre casos y controles. En el factor personal, se encontró asociado el bajo estrato socioeconómico (H-I) (OR=2.37, 1.48,3.81), el bajo nivel educativo (OR=1.95, 1.06,3.61), el consumo de sustancias psicoactivas ilegales y legales (alcohol y cigarrillo). Con respecto a la enfermedad, cuando el paciente no reconoce la enfermedad mental, menor edad de diagnóstico de la enfermedad mental y cuando la madre del paciente tiene una enfermedad mental se encontró asociado a hospitalización. En el acceso al tratamiento, el tener todos los medicamentos psiquiátricos a tiempo, la entrega de la totalidad de medicamentos en el último mes y en el último año por la EPS. En la adherencia, el consumo de dosis completas formuladas por el médico tratante y no dejar de tomar los medicamentos, se mostraron como factores de protección. Los eventos adversos relacionados con el no consumo de los medicamentos psiquiátricos se asoció significativamente a hospitalización del paciente psicótico. En el acceso a los servicios, el incumplimiento de las citas psiquiátricas en el último año, la poca frecuencia de citas psiquiátricas en el último año y últimos tres meses y las hospitalizaciones por la enfermedad mental fueron significativamente mayor en el grupo de pacientes hospitalizados ( $7.12 \pm 7.0$ , med=5) que en el grupo control ( $3.9 \pm 6.0$ , med=2) ( $p < 0.001$ ) y la última hospitalización fue más reciente significativamente en los casos que en los controles. En el factor familiar y

- \*Correspondencia: René Javier Sotelo Noguera: renesotelo@mac.com, renesotelo@cantev.net  
Fecha de recepción: 30 de junio de 2010 - Fecha de aceptación: 28 de agosto de 2010

de socialización, vivir solo, no relacionarse con otras personas diferentes a su familia, menor frecuencia de acompañamiento a las citas psiquiátricas se encontraron asociados significativamente. El intento de suicidio se encontró asociado notablemente con la hospitalización en el paciente psicótico (OR=2.1, IC 95%: 1.28, 3.33,  $p=0.003$ ) y el número de intentos de suicidio fue mayor en el grupo de casos que en los controles ( $p=0.003$ ). Los factores en conjunto por medio de la regresión logística condicional que explicaron la hospitalización en el paciente psicótico fueron el estrato socioeconómico bajo (OR=2.67, IC 95%:1.29,5.52, la convivencia con familiares que tengan enfermedad mental (OR=4.71, IC 95%:1.39,16.07), la frecuencia de hospitalizaciones psiquiátricas previas ( $\geq 6$  hospitalizaciones, OR=7.55, IC 95%:3.03,18.85), la alta frecuencia de dejar de consumir los medicamentos en el último mes ( $\geq 6$  días, OR=13.29, IC 95%:4.30,41.11), no relacionarse con personas diferentes a su familia (OR=8.80, IC 95%:1.99,38.95), y el poco acompañamiento de los familiares a las consultas psiquiátricas (OR=4.55, IC 95%:1.63,13.66) se encontraron asociados significativamente a hospitalización. Con efecto de protección se obtuvo la frecuencia de asistencia a consultas psiquiátricas en el último año ( $\geq 11$  citas, OR=0.127 (0.045,0.353). **Conclusiones:** los factores modificables de tipo personal (bajo estrato socioeconómico, bajo nivel educativo, no reconocer su enfermedad, la madre con problemas psiquiátricos), el poco acceso al tratamiento (el no tener los medicamentos a tiempo y en su totalidad), la poca adherencia al tratamiento (consumo incompleto de dosis, dejar de tomar medicamentos y eventos adversos), el poco acceso a los servicios psiquiátricos por parte del paciente (incumplimiento y poca frecuencia de asistencia a citas psiquiátricas, frecuentes hospitalizaciones), los problemas de relación familiar y socialización (vivir solo, infrecuente acompañamiento al paciente, poca relación con las personas) y autoagresión (intentos suicidas), están asociados con hospitalización en el paciente psicótico.

**Palabras clave:** psicosis, factores modificables, hospitalización, tratamiento, acceso a los servicios.

### ABSTRACT

**Objective:** to determine modifiable factors, personal, family, treatment, self-harm and health services associated with hospitalization in psychotic patients. Methods: analytical study of cases (hospitalized) and controls (not hospitalized), matched for psychiatric diagnosis, age, and gender, with a ratio of 1:2 case-control, psychotic patients were taken to the psychiatric care hospital: Clínica de Psiquiatria in Bogotá during 2008-2009. Previous informed consent, information was collected through interviews with the patient or caregiver in a questionnaire about modifiable factors for hospitalization of psychotic patients, personal factors, family, treatment, service use and self-injury and checked with the clinical systematized history of the institution and by telephone when necessary. **Results:** the average age of the group was  $41.1 \pm 12.2$  years, the gender distribution was similar and the most frequent diagnosis was schizophrenia (54.3%), being similar between cases and controls. In the group of personal factors hospitalization (cases) was associated with low socioeconomic status (I-II) (OR = 2.37, 1.48,3.81), low educational level (OR = 1.95, 1.06,3.61), consuming legal and illegal psychoactive substances (alcohol and cigarettes). Regarding disease variables, association was found with when patient does not recognize mental illness, younger age at diagnosis of mental illness, and when the patient's mother had a mental illness. In regard to access to treatment, protective factors were: to get on time all psychiatric medications delivery of all drugs in the last month and the last year by the mental health service (EPS, Spanish abbreviation), full compliance with prescribed drugs. Adverse events related to non-consumption of psychiatric drugs was significantly associated with hospitalization of psychotic patients. Regarding access to health services the failure of attending the psychiatric appointments in the past year, low frequency of psychiatric appointments in both the last year and in the last three months, and hospitalizations for mental illness were significantly higher in the patient group ( $7.12 \pm 7.0$ , med = 5) than in the control group ( $3.9 \pm 6.0$ , med = 2) ( $p < 0.001$ ). In the family and socialization factors, living alone, relationships only with relatives, and accompanying less frequent psychiatric appointments were found significantly associated.

The suicide attempt was found significantly associated with hospitalization in psychotic patients (OR = 2.1, 95% CI: 1.28, 3.33,  $p = 0.003$ ) and number of suicide attempts was significantly higher in the case group than in the controls ( $p = 0.003$ ). Multiple conditional logistic regression showed associated to hospitalization low socioeconomic status (OR = 2.67, 95% CI: 1.29,5.52), living with relatives who have mental illness (OR = 4.71, 95% CI 1.39,16.07), frequency of previous psychiatric hospitalizations ( $> = 6$  hospitalizations, OR = 7.55, 95% CI 3.03,18.85), high frequency to stop using drugs in the last month ( $> = 6$  days, OR = 13.29, 95% CI 4.30,41.11), relationships only with members of their family (OR = 8.80, 95% CI 1.99,38.95), and some family members accompanying psychiatric consultations (OR = 4.55, 95% CI 1.63,13.66). In addition frequency of attendance at psychiatric consultations in the past year ( $> = 11$  citations, OR = 0,127 (0.045,0.353) was inversely associated to cases. **Conclusions:** the modifiable factors of personal (low income, low education, not to recognize his illness, his mother with psychiatric problems), limited access to treatment (not having the medication on time and in full), poor adherence to treatment (incomplete consumption of doses, stop taking drugs, and adverse events), limited access to psychiatric services by the patient (and Infrequently breach appointments psychiatric care, frequent hospitalizations), family relationship problems and socialization ( living alone, accompanying the patient infrequently, poor relationships with people) and self-harm (suicide attempts) are associated with hospitalization in a psychotic patient.

**Keywords:** psychosis, modifiable factors, hospitalization, treatment, access to services.

## INTRODUCCIÓN

Una característica prominente de la esquizofrenia y la de psicosis en general es el deterioro que ocasiona en el largo plazo, condición asociada con altas tasas de recaída. Un estudio en una cohorte de seguimiento durante 13 años encontró que el 82% de los casos con primer episodio recae y el 75% tiene al menos un reingreso a hospitalización psiquiátrica (1). La evolución de la esquizofrenia es variable y para algunas personas puede ser relativamente leve; algunos pacientes sufren un solo episodio (16%) y otros varios episodios (32%), con poca o ninguna alteración permanente (2). Sin embargo, la mayoría experimenta episodios repetidos con pobre evolución. Se sabe que el 9% de los pacientes sufre alteraciones duraderas y el 43% padece síntomas graves, crecientes, perdurables sin periodos de remisión completa (3). Estudios recientes sugieren que el riesgo de recaída en los pacientes con esquizofrenia es aproximadamente del 3.5% por mes (4).

Los costos directos asociados a enfermedad mental son un porcentaje significativo en el total de los costos de salud y se estima un costo de 1.605 dólares por personas al año (5). Aproximadamente el 63% de estos gastos se deberá a pérdida de respuesta a la medicación y el 37% a la no adherencia a los medicamentos (6). Es una enfermedad muy costosa para los pacientes, sus familias, la comunidad, los servicios de salud y la sociedad (7). Un hecho obvio en el tratamiento

de los pacientes ambulatorios de psicosis y esquizofrenia es el riesgo de recaídas y rehospitalizaciones y su costo asociado (6).

En relación con el componente psicosocial, se han identificado áreas específicas en las cuales los pacientes tienen dificultades para tener un desempeño efectivo de roles e incapacidad para desarrollar actividades que tienen que ver con el aspecto ocupacional, con el manejo del dinero, los vínculos de pareja, las relaciones sociales y familiares estables (8).

Se han identificado los factores asociados a rehospitalización de pacientes esquizofrénicos que incrementan el uso de los servicios de salud y se han clasificado en personales, familiares, relacionados con el tratamiento y asociados a la utilización de servicios (9).

Con referencia a las recaídas, a pesar de seguir las indicaciones de medicación de mantenimiento, se hace necesaria la identificación de otros factores que contribuyen a la aparición de las mismas y a nuevas hospitalizaciones, factores sobre los que en la actualidad no hay consenso. Cuáles son estos factores, cómo funcionan y cuáles intervenciones son efectivas son algunos de los interrogantes planteados en diversos estudios (4,9,11,12,15,17).

Identificar e intervenir los factores del riesgo modificables de hospitalización en pacientes psicóticos tenderá a disminuir las hospitalizaciones y rehospitalizaciones e igualmente favorecerá una evolución más satisfactoria de los pacientes,

disminuirá el grado de deterioro y cronificación y mejorará la calidad de vida de los pacientes. Para los pacientes colombianos es de vital importancia determinar los factores modificables, de tipo personal, familiar, del tratamiento, la autoagresión y con respecto a la utilización de los servicios que se encuentran asociados a la hospitalización de los pacientes psicóticos.

## METODOLOGÍA

Estudio de casos y controles pareado por diagnóstico, género y edad ( $\pm 5$  años), tomados de una base hospitalaria (base secundaria), en el mismo tiempo, con una relación de 2 controles por un caso (25,28). Los casos se definieron como paciente psicótico: paciente hospitalizado durante el periodo de estudio en la institución psiquiátrica, con edad entre los 18 y 65 años y sin hospitalizaciones psiquiátricas en los 6 meses previos a su hospitalización. El control se definió como paciente no hospitalizado durante el periodo de estudio y sin hospitalizaciones en los 6 meses previos, con edad entre los 18 y 65 años. No se incluyeron pacientes con retardo mental o que suministraron información incompleta o inconsistente, pacientes cuya historia clínica estuviera incompleta o cuyo origen estuviera en la información del cuidador.

El tamaño de muestra se determinó con la prueba de McNemar obtenida por Machin, D., Campell, M.J. Fayers P.M., y Pinol. A.P.Y., 1997; Lachin J.M., 1992 (30), con una confiabilidad del 95% y un poder del 90%, para un OR mínimo de 2 (9), con una relación 2:1, dando como resultado un tamaño de muestra de 226:113. Las variables de estudio incluyeron la hospitalización del paciente psicótico que cumpliera los criterios de selección; las variables independientes y de confusión se establecieron por los siguientes factores:

- **Factores personales:** características demográficas, como escolaridad, ocupación y estado civil, consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas (modificable), actitud del paciente frente a la enfermedad, edad de inicio de la enfermedad, historia laboral, factores desencadenantes de la crisis actual (problemas relacionados con el grupo de apoyo primario, con el ambiente social, académico, ocupacional, económico, acceso a los servicios).
- **Factores familiares:** antecedentes psiquiátricos familiares, relaciones familiares.
- **Factores relacionados al tratamiento:** estado clínico (grado de síntomas aumentados, modificable), medicación de mantenimiento (tipos y dosis, modificable), adherencia al

tratamiento (modificable), uso de medicamentos no psiquiátricos.

- **Factores asociados con la utilización de los servicios:** número de hospitalizaciones previas, percepción de los servicios, comorbilidades, número de consultas en el último año.
- **Factor relacionado con la autoagresión:** intento de suicidio, número de intentos suicidas, tiempo del último intento suicida.

Para registrar la información se diseñó un cuestionario estructurado (fuente primaria) que fue utilizado durante las entrevistas y se verificó tanto la información de la historia clínica del paciente (fuente secundaria) como la del cuidador (fuente secundaria). Finalmente, se diseñó una base de datos en el programa SPSS versión 15.0 para el registro y el posterior procesamiento en Epi-info 3.5.1 y STATA 10.

En la validez del diseño analítico de casos y controles se tuvieron en cuenta los principios de comparabilidad; el primero de la base de estudio de los controles que fue secundaria y se tomaron de la consulta externa de las IPS psiquiátrica. El principio de desconfusión o confusión, donde se tuvieron en cuenta los diferentes factores y sus respectivas variables asociadas reportadas en la literatura y se controló en dos formas: una en el diseño, pareando por las variables de confusión, diagnóstico, edad y género, y otra en el análisis, controlando la confusión por medio del análisis multivariado.

Los factores de riesgo y protectores de hospitalización se midieron de la misma forma en el grupo de casos y controles mediante la entrevista directa utilizando el mismo cuestionario con el paciente directamente y/o cuidador (exactitud comparable) (25-27).

El sesgo de clasificación se controló con un instrumento basado en los estudios reportados en literatura previa prueba piloto y la información faltante se completó con la historia clínica sistematizada o vía telefónica con el cuidador. Se utilizaron preguntas de control para tener mayor evidencia en las respuestas. La depuración se realizó cruzando dos bases de datos previamente digitadas y posteriormente se realizaron cruces lógicos para detectar errores en la transcripción de los datos. Se generaron correlaciones esperadas entre las variables para medir consistencia en la información obtenida y se obtuvo la reproducibilidad del instrumentos en 20 pacientes en dos momentos, con diferencia entre uno y dos meses ( $> = 95\%$ ).

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto de investigación es de tipo observacional sin ninguna intervención para el paciente y de acuerdo con lo establecido en la resolución 008430 de 1993 (“*Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud*”). Este estudio se clasificó como una “*investigación con riesgo mínimo*”. Se aplicó el consentimiento informado para la firma respectiva del paciente o cuidador. El presente trabajo se presentó al comité de ética de investigación de la clínica psiquiátrica y obtuvo su respectiva aprobación.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cuantitativas se evaluó la normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro Wilks. En el análisis bivariante se utilizó el odds ratio (OR) y su respectivo intervalo de confianza del 95% con estimaciones de máxima verosimilitud. Las pruebas de asociación fueron la asintótica ji-cuadrado de McNemar sin corrección y con corrección por continuidad (valores esperados  $> = 5$ ) o el test exacto de Fisher para diseño pareados (29). En los factores asociados con variable multinomial se usó la regresión logística condicional para casos y controles pareados con relación 1:2, mediante contrastes para variables indicadoras, tomando una de las k categorías como base y originando k-1 variables indicadoras. También se evaluó para factores con variable de tipo cuantitativo con la regresión logística condicional. Se evaluó la interacción o modificación del efecto de los factores en el modelo de regresión logística. Previamente se evaluó el supuesto de multicolinealidad entre las variables de adherencia y los antecedentes de hospitalización. Teniendo en cuenta los factores asociados significativamente en el análisis bivariante o con valores de probabilidad  $< 0.10$ , se construyó el modelo final organizado por jerarquía de acuerdo con las variables por importancia clínica. Se utilizó el modelo de regresión logística condicional con una relación 1:2. El nivel de significancia utilizado fue del 5% ( $p < 0.05$ ).

## RESULTADOS

### 1. Características generales

El grupo de estudio estuvo conformado por 339 pacientes psicóticos, de los cuales 113 fueron hospitalizados y 226 controles seleccionados del servicio de consulta externa, con una relación 1:2. Se estableció una relación muy similar por género, hombre: mujer (51% vs.49%). La edad mínima fue de

18 años y la máxima de 65, con un promedio de  $41.4 \pm 12.2$  años y mediana de 42 años. El estado civil que se registró con mayor frecuencia fue “soltero” (59.3%) y 30.4% de los pacientes tenía pareja estable.

El nivel educativo más frecuente fue secundaria (60.5%), aunque con formación universitaria se presentó un 18.3% de los pacientes. Por estrato socioeconómico fue frecuente el estrato 3 (45.4%), seguido del estrato 2 (39.8%) y fue muy común que los pacientes vivieran con sus familias. Los pacientes del estudio en su gran mayoría (97.3%) pertenecía al régimen contributivo.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico psiquiátrico del grupo general más frecuente fue esquizofrenia (54.3%), seguido de trastorno afectivo bipolar con síntomas psicóticos (19.5%), trastorno esquizoafectivo (13.3%), trastorno psicótico agudo (4.4%), depresión y síntomas psicóticos (5.0%), otras enfermedades relacionadas con psicosis (2.7%), y 3 pacientes con diagnósticos combinados. La distribución por diagnóstico del grupo de casos y de controles fue similar. El promedio de edad de inicio de síntomas en el grupo de los casos fue de  $24.1 \pm 10.3$  años (mediana = 22 años) y en el grupo de controles el promedio fue de  $25.6 \pm 10.7$  años (mediana = 22.5), sin mostrar diferencias significativas ( $p = 0.189$ ); la edad promedio de diagnóstico de la enfermedad mental en el grupo de pacientes hospitalizados fue de  $26.2 \pm 10.2$  años (mediana = 24 años) y en el grupo de controles fue de  $28.5 \pm 10.9$  años (mediana = 25) ( $p = 0.044$ ). Las enfermedades orgánicas más frecuentes en los pacientes fueron hipertensión arterial e hipotiroidismo.

### Factor sociodemográfico asociado a hospitalización del paciente psicótico

En el grupo de los casos el promedio de edad fue de  $41.8 \pm 11.5$  años, similar al grupo control con  $41.1 \pm 12.5$  años. El tiempo promedio para tener pareja estable no mostró diferencias entre el grupo de casos y de controles ( $4.89 \pm 10.05$  vs.  $4.74 \pm 9.98$  años,  $p = 0.886$ ); las medianas del desempeño laboral fueron iguales en ambos grupos (med = 3,  $p = 0.843$ ), siendo más frecuente el nivel de buen desempeño. En las variables estado civil actual, tener pareja estable y ocupación remunerada no se encontraron diferencias significativas. El estrato socioeconómico I-II, nivel educativo de primaria - secundaria y vivir solo fue mayor en el grupo de casos que en los controles. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Asociación del factor sociodemográfico con hospitalización del paciente psicótico.

Variables	Casos	Controles	OR	IC 95% OR	Sig.
Casado - Unión libre	30 (26.5%)	57 (25.2%)	1.074	0.630,1.818	0.8928
Soltero - Separado - Viudo			1.000		
Pareja estable +	37 (32.7%)	66 (29.2%)	1.186	0.720,1.948	0.5828
-			1.000		
Estratos I - II +	70 (61.9%)	92 (40.7%)	2.373	1.479,3.808	<0.001
III - VI -			1.000		
Primaria - Secundaria	96 (85.0%)	169 (74.8%)	1.925	1.064,3.612	0.034
Universitaria			1.000		
Ocupación remunerada +	52 (46.0%)	97 (42.9%)	1.146	0.712,1.852	0.6576
-			1.000		
Vivir solo +	14 (12.4%)	10 (4.4%)	3.439	1.271,10,220	0.0062 (f)
-			1.000		

f: Test pareado exacto de Fisher

### Factor de consumo de sustancias psicoactivas asociado a hospitalización del paciente psicótico

El consumo de sustancias psicoactivas ilegales (marihuana, basuco y/o cocaína) en el último mes se encontró asociado a hospitalización en los pacientes psicóticos y específicamente el consumo de marihuana mostró una asociación significativa (OR = 6.3051, IC 95%:1.9521, 26.5418). En el consumo de sustancias psicoactivas legales, el consumo de alcohol mostró una asociación significativa con hospitalización y el tener dificultad de dejar de consumir alcohol (OR = 2.5841, IC 95%:1.0058, 7.0758,  $p=0.0423$ ); también el consumo de cigarrillo mostró cierta asociación, aunque en forma menos fuerte que las otras sustancias psicoactivas. (Tabla 2)

cativo. (Tabla 3). El consumo de dosis completas formuladas por el médico tratante, no dejar de tomar los medicamentos también se mostraron como un factor de protección para la hospitalización de los pacientes psicóticos.

El único medicamento que mostró relación con la hospitalización fue haloperidol (OR = 1.794, IC 95%:1.0706, 2.8552,  $p=0.0235$ ) y de los eventos adversos estuvieron cerca de mostrar asociación los problemas sexuales (OR = 1.97,  $p=0.0611$ ) y la visión borrosa (OR = 1.56,  $p=0.0874$ ).

La presencia de los eventos adversos cuando llevan a dejar de consumir los medicamentos psiquiátricos se asoció significativamente con la hospitalización del paciente psicótico. (Tabla 3)

**Tabla 2.** Asociación del factor consumo de sustancias psicoactivas con hospitalización del paciente psicótico.

Variables	Casos	Controles	OR	IC 95% OR	Sig.
Consumo de alcohol	32 (28.3%)	39 (17.3%)	2.000	1.1302,3.5392	0.0117
Consumo de cigarrillo	39 (34.5%)	57 (25.2%)	1.5867	0.9574,2.6360	0.0466 (f)
Consumo de sustancias psicoactivas ilegales	16 (14.2%)	8 (3.5%)	6.8014	2.2394,20.6562	0.0004 (f)

f: Test pareado exacto de Fisher

### Factor de acceso y adherencia al tratamiento farmacológico asociado a hospitalización del paciente psicótico

El acceso a los medicamentos en lo que se refiere a tener todos los medicamentos psiquiátricos a tiempo, la entrega de la totalidad de medicamentos en el último mes, la mayor frecuencia con que la EPS ha entregado los medicamentos en el último año se mostró como un factor protector signifi-

### Factor relacionado con la enfermedad asociado a hospitalización del paciente psicótico

Cuando el paciente no reconoce la enfermedad mental hay asociación con la hospitalización (OR = 2.06, IC 95%: 1.09, 3.92,  $p=0.0130$ ). De igual forma, si la madre del paciente tiene una enfermedad mental también hay relación para que el paciente se hospitalice (OR = 2.50, IC 95%: 1.13,



**Tabla 3.** Asociación de adherencia al tratamiento con hospitalización del paciente psicótico.

Variables	OR	IC 95% OR	Valor p
Medicamentos psiquiátricos a tiempo en el último mes	0.2045	0.1018,0.3885	<0.0001 (f)
Entrega total de medicamentos psiquiátricos a tiempo, en el último mes	0.5396	0.3017,0.9613	0.0178 (f)
Frecuencia de entrega de medicamentos (último año) Siempre	0.4153	0.2467,0.6891	0.0003
Consumo diario de dosis completas formulada por médico tratante - Siempre	0.3163	0.1933,0.5082	<0.0001
Número de días que dejó de consumir los medicamentos (30 días) - Ninguno	0.1849	0.1045,0.3140	<0.0001
Dejar de tomar medicamentos por eventos adversos	3.1078	1.7827,5.5425	<0.0001 (f)

f: Test pareado exacto de Fisher

5.65,  $p = 0.0184$ ). Cercano de diferencias significativas asociadas a la hospitalización, se presentó el paciente que convive con familiares que tienen patologías mentales (OR = 1.82,  $p = 0.0737$ ).

#### Factor relacionado con las citas y hospitalización asociado a hospitalización del paciente psicótico

El incumplimiento de las citas psiquiátricas en el último año se mostró como factor asociado para la hospitalización del paciente psicótico. Se demostró que aumentar el número de citas a los pacientes disminuye la probabilidad de hospitalización. Este resultado concordó con el número de citas en los últimos tres meses. (Tabla 4) El promedio de hospitalizaciones por la enfermedad mental fue mayor en el grupo de pacientes hospitalizados ( $7.12 \pm 7.0$ , med = 5) que en el grupo control ( $3.9 \pm 6.0$ , med = 2) ( $p < 0.001$ ). La última hospitalización se realizó en forma más reciente en los casos que los controles (medianas: 12 meses vs. 16 meses,  $p = 0.040$ ) y

el tiempo de duración de la última hospitalización no mostró diferencias significativas ( $p = 0.058$ ). El tener enfermedad de tipo orgánico no mostró asociación con la hospitalización (OR = 1.1692, IC 95%: 0.7257, 1.8712,  $p = 0.5191$ ).

#### Factor relacionado con la familia asociado a hospitalización del paciente psicótico

La menor relación de los pacientes con otras personas diferentes a su familia se encontró asociado significativamente con la hospitalización ( $p < 0.001$ ) y entre menor frecuencia de acompañamiento a las citas psiquiátricas, se halló una relación significativamente mayor con la hospitalización del paciente psicótico ( $p = 0.032$ ). (Tabla 5)

#### Factor de autoagresión asociado a hospitalización del paciente psicótico

El intento de suicidio se encontró asociado notoriamente con la hospitalización en el paciente psicótico (OR = 2.1, IC

**Tabla 4.** Asociación del factor relacionado con las citas y hospitalizaciones con la hospitalización del paciente psicótico.

Variables	OR	IC 95% OR	Sig.
Incumplimiento de citas en el último año	3.4083	1.9829,6.0168	<0.0001 (f)
Intento suicida	2.0607	1.2478,3.4526	0.0021 (f)
<i>Consultas psiquiátrica último año (<math>p &lt; 0.0001</math>, ji - cuadrado de tendencia)</i>			
< 3	1.000		
3 - 5	0.3490	0.1691, 0.7202	0.004
6 - 10	0.3759	0.1851, 0.7635	0.007
> = 11	0.1821	0.0946, 0.3507	<0.001
<i>Consultas psiquiátricas último 3 meses (<math>p &lt; 0.0001</math>, ji - cuadrado de tendencia)</i>			
Ninguna	1.0000		
1	0.1023	0.0329, 0.3185	<0.001
2	0.0710	0.0231, 0.2316	<0.001
> = 3	0.0540	0.0183, 0.1599	<0.001

f: Test pareado exacto de Fisher

**Tabla 5.** Asociación del factor relacionado con la familia con la hospitalización del paciente psicótico.

Variables	OR	IC 95% OR	Sig.
<i>Relacionarse con otras personas diferentes a su familia (p&lt;0.0001, ji - cuadrado de tendencia)</i>			
Siempre - Casi siempre	1.000		
Algunas veces	2.022	1.174, 3.484	0.011
Casi nunca	1.859	0.882, 3.918	0.103
Nunca	6.457	2.527, 16.496	<0.001
<i>Acompañamiento a consultas por los familiares (p=0.001, ji - cuadrado de tendencia)</i>			
Siempre - Casi siempre - Algunas veces	1.0000		
Casi nunca	1.726	0.865, 3.443	0.122
Nunca	3.040	1.492, 6.194	0.002

f: Test pareado exacto de Fisher

95%: 1.28, 3.33,  $p = 0.003$ ) y el número de intentos de suicidio fue mayor en el grupo de casos ( $3.85 \pm 5.62$ , med = 2) que en los controles ( $2.18 \pm 1.85$ , med = 1) ( $p = 0.003$ ), aunque en el tiempo de ocurrencia del último evento de intento de suicidio no se encontró diferencias significativas ( $p = 0.863$ ).

## ANÁLISIS MULTIVARIADO

Los factores en conjunto que explicaron la hospitalización de los pacientes psicóticos fueron: el estrato socioeconómico bajo, la convivencia con familiares que tengan enfermedad mental, el registro de hospitalizaciones psiquiátricas previas, la poca asistencia a consultas psiquiátricas en el último año, el dejar de consumir los medicamentos en el último mes, la poca relación del paciente psicótico con personas diferentes a su familia y el poco acompañamiento de los familiares a las consultas de psicóticos. (Tabla 6)

## DISCUSIÓN

En los estudios realizados con regularidad se reportan factores de rehospitalización en los pacientes con esquizofrenia y los clasifican como de tipo personal, familiar, relacionados con el tratamiento y con la utilización de servicios; en forma concordante en este estudio los factores analizados fueron muy similares en la hospitalización de pacientes psicóticos en una IPS psiquiátrica en Bogotá entre 2008 y 2009, encontrándose 25 variables asociadas significativamente en el análisis bivalente. En concordancia con el estudio realizado en Suiza, aunque en pacientes esquizofrénicos, los factores asociados significativamente fueron el número de hospitalizaciones previas, la poca adherencia a los medicamentos y el riesgo suicida (12). Con el estudio en Baltimore, USA, aunque éste se llevó a cabo en pacientes con enfermedad mental severa y persistente, se encontró concordancia

entre las rehospitalizaciones previas (que en nuestro estudio se midió como el número de hospitalizaciones previas) y la insatisfacción familiar, definida para nuestro estudio como el poco acompañamiento de los familiares a sus consultas psiquiátricas y/o convivir solo. Estos dos aspectos mostraron relación tanto en el análisis bivalente como el multivariante (13). En un estudio realizado en la República de Alemania se encontró que la situación social, la terapéutica y la atmósfera emocional familiar eran predictores de riesgo de recaída. Al realizar la comparación con nuestro estudio, los factores relacionados con la situación social fueron el bajo estrato socioeconómico y el bajo nivel educativo. Con relación a los factores familiares y de socialización se encontraron como predictores la poca relación del paciente psicótico con personas diferentes a su familia, el vivir solo, el poco acompañamiento y convivir con familiares con enfermedad mental. Otro factor predictor fue la terapéutica que se relacionó con la poca adherencia al tratamiento; en factores como el curso previo de la enfermedad (en este estudio) y la edad de aparición de los síntomas no se encontró asociación, pero sí se halló con la edad del diagnóstico, donde fue menor el promedio de edad del diagnóstico de la enfermedad psiquiátrica en los pacientes hospitalizados. (14) En el estudio realizado en el sur de Australia se identificaron 15 factores de rehospitalización, que fueron concordantes con los observados en este estudio, entre ellos la negación de la enfermedad, los problemas en las relaciones del paciente, el suicidio y la no adherencia a los medicamentos, que fueron clasificados en 4 factores (social, relacionado con la enfermedad psiquiátrica y físicos, autoagresión y abuso de sustancias) (11).

En un estudio analítico de casos y controles en Japón, pareado por edad y género, se analizaron factores concordantes entre no realizar controles médicos en el segundo



**Tabla 6.** Modelo de regresión logística condicional para la hospitalización del paciente psicótico, para estimaciones ajustadas y análisis bivariante con estimaciones crudas o sin ajuste, para las variables del modelo final.

Variables	OR	OR ajus. IC 95% OR	Significancia
<i>Estratos socioeconómico</i>			
I - II +	2.37 ( 1.48,3.81)	2.67 (1.29,5.52)	0.008
III - VI -	1.00	1.00	
<i>Convive con familiares con enfermedad mental</i>			
+	1.82 (0.83,4.02)	4.73 (1.39,16.07)	0.013
-		1.00	
<i>Número de hospitalizaciones psiquiátricas</i>			
< = 3	1.00	1.00	
4 - 5	2.42 (1.16,5.07)	4.72 (1.63,13.66)	0.004
> = 6	5.27 (2.89,9.59)	7.55 (3.03,18.85)	<0.001
<i>Número de consultas psiquiátricas en el último año</i>			
<3	1,000	1.00	
3 - 5	0.349 (0.169, 0.720)	0.217 (0.074,0.634)	0.005
6 - 10	0.376 (0.185, 0.764)	0.242 (0.076,0.776)	0.017
> = 11	0.182 (0.095, 0.351)	0.127 (0.045,0.353)	<0.001
<i>Número de días que dejó de tomar medicamentos psiquiátrico, último mes</i>			
Ninguno	1.00	1.00	
1 - 5 días	2.75 (1.46,5.19)	3.34 (1.37,8.18)	0.008
> = 6 días	13.78 (6.32,30.03)	13.29 (4.30,41.11)	<0.001
<i>Relación del paciente con personas diferentes a su familia</i>			
Frecuente	1.00	1.00	
Alguna frecuencia	1.97 (1.20,3.23)	1.47 (0.70,3.12)	0.31
Nunca	6.49 (2.54,16.56)	8.80 (1.99,38.95)	0.004
<i>Acompañamiento a consultas psiquiátricas por los familiares</i>			
Frecuente	1.00	1.00	
Alguna frecuencia	1.73 (0.86,3.44)	1.09 (0.33,3.63)	0.891
Nunca	3.04 (1.49,6.19)	4.55 (1.63,13.66)	0.012

f: Test pareado exacto de Fisher

mes previo al evento, menor nivel educativo y bajo número de controles médicos, lo que coincide con la poca frecuencia de asistencia a citas psiquiátricas en el último año y en los últimos 3 meses y el bajo nivel educativo en pacientes de primaria y secundaria, mostrando una tendencia lineal significativa en el número de citas en el último año y en los últimos tres meses en este estudio. En el último año mostró un efecto protector muy similar entre 3 y 5 citas y entre 6 y 10 citas y muy superior cuando se realizaron 11 y más citas psiquiátricas en el último año y el nivel de protección en la asistencia a una sola cita en los últimos tres meses fue muy alto y aumentó significativamente si la asistencia fue de 2 a 3 citas o más (9). En otro estudio de casos y controles en California dentro de las conductas extrañas o peligrosas la de mayor grado de asociación fue el intento suicida y en este estudio también se encontró asociada a la hospitalización del paciente psicótico (17).

Entre las variables predictoras de recaídas y rehospitalización de una investigación en Austria se encontraron factores similares en el inicio y el curso previo en hospitalizaciones en el año anterior, intentos de suicidio y en adaptación social. En este estudio la variable fue vivir solo. El factor de tipo psicopatológico no es comparable debido a que este estudio se pareó por diagnóstico psiquiátrico, tampoco el biológico con la edad y género. El factor que fue explicativo para los australianos y que no se midió en el nuestro consistió en las experiencias previas traumáticas y psiquiátricas o desórdenes desarrollados en la niñez (15).

El uso de sustancias psicoactivas, como la marihuana y el alcohol, en enfermedades psiquiátricas severas han demostrado estar relacionadas a mayores tasas de violencia, suicidio, no adherencia al tratamiento, recaídas y rehospitalización. En este estudio también se encontraron asociadas a la hospitalización el uso de sustancias ilegales (marihua-

na, basuco y cocaína) y el consumo de cigarrillo (22). En una cohorte con seguimiento de 18 meses en México, un resultado relevante fue que los pacientes sin medicación y rehospitalizaciones previas comparado con pacientes con medicación y sin hospitalizaciones previas, mostraron un funcionamiento social más bajo. Estos dos factores de exposición de esta cohorte en nuestro estudio se encontraron asociadas significativamente a la hospitalización y se obtuvieron como el número de hospitalizaciones previas y el no consumo de los medicamentos en forma completa y por varios días ( $\geq 6$  días en el último mes); probablemente el estar expuesto afecta el funcionamiento social del paciente psicótico (18).

En nuestro estudio el consumo de haloperidol se encontró asociado a hospitalización en el paciente psicótico y, aunque es un medicamento antipsicótico y ha mostrado efectividad para disminuir recaídas, actualmente los medicamentos de segunda generación como clozapina, risperidona y olanzapina (que han mostrado en los estudios mayor efectividad y menos efectos adversos) llevan a mayor adherencia y menos hospitalizaciones en este estudio. También fue mayor el consumo de clozapina en pacientes que no se hospitalizaron y su consumo se encontró asociado con mayor estrato socioeconómico (estrato  $> = 3$ ), por lo que resulta importante evaluar individualmente al paciente y asignarle el tratamiento más efectivo independiente del estrato socioeconómico (4).

De la misma forma, los efectos adversos de los medicamentos influyen en las recaídas del paciente psicótico. Algunos estudios han reportado extrapiramidalismo, disforia, acatisia, disfunción sexual y ganancia de peso, pero en nuestro estudio los efectos adversos revelaron ser significativos fueron los problemas sexuales y la visión borrosa (21).

Un estudio chileno mostró que las personas con trastorno psicótico presentan altos niveles de uso de servicios de salud, en relación a atención psiquiátrica, de hospitalización y ambulatoria e incluso a medicina general, en nuestro estudio se encontró que los pacientes hospitalizados (casos) se hospitalizaban con una frecuencia de 3 hospitalizaciones más que los pacientes de consulta externa (controles) (10). La primera línea de tratamiento en los pacientes psicóticos es la farmacoterapia, que reduce los síntomas psicóticos y las recaídas, aunque el problema es la poca adherencia a estos tratamientos que lleva al aumento de costos económicos para el sistema de salud por estancias hospitalarias más largas y mayor uso de servicios en relación con la frecuencia de

rehospitalización. Este factor terminó siendo uno de los que presentan mayor riesgo para la hospitalización del paciente psicótico de nuestro estudio (6,19,20).

Los costos de salud mental han mostrado ser altos con relación a los costos directos de salud, con una estimación de 1605 dólares por persona al año (4). Es por esto que en enfermedades con alta prevalencia, como la esquizofrenia, se deben revisar aspectos como la prevención de recaídas, el cuidado comunitario y el uso de nuevos medicamentos antipsicóticos. Estas pueden ser alternativas para disminuir los costos y aumentar la calidad de vida y el funcionamiento social (23). Por esto, es importante tener en cuenta que los costos son muy altos en las personas que recaen como ocurrió en este estudio, donde los pacientes se han internado con un promedio de  $7.12 \pm 7.0$  hospitalizaciones y una mediana de 5, hospitalización de mayor frecuencia que en el grupo control con promedio de  $3.9 \pm 6.0$  y mediana de 2 hospitalizaciones (24).

En nuestros pacientes es de vital importancia desarrollar servicios de salud comunitaria, los cuales ofrecen efecto protector como redes de apoyo de los pacientes como se ha reportado en otros estudios (16); por lo tanto, en los pacientes psicóticos es importante evaluar la efectividad y seguridad de los medicamentos antipsicóticos, elegir el mejor de primera o segunda generación, que se entreguen en la totalidad requerida para el tratamiento con el fin de tener menor riesgo de recaídas y de eventos adversos.

También hay que proteger a los pacientes de los estratos socioeconómicos I y II. Otros factores modificables se centran en que cuenten con asistencia periódica del médico psiquiatra suministrado por parte de las IPS y EPS, el mejoramiento de las relaciones familiares con el paciente y la posibilidad de que interactúe con personas de la comunidad que puedan servir como redes de apoyo, aspectos que en conjunto aumentarán la adherencia de los tratamientos por parte del paciente y, por lo tanto, disminuirán las hospitalizaciones, las rehospitalizaciones y los costos de atención de los pacientes psicóticos.

También es importante resaltar que algunos factores que evaluaron otros investigadores no se tuvieron en cuenta para evitar sesgos de clasificación relacionada con la información, como fueron las experiencias traumáticas y psiquiátricas o trastornos desarrollados en la niñez que presentan dificultad por el recuerdo en los pacientes psiquiátricos o los cuidadores. Una de las limitantes fue la medición de la frecuencia

de consumo de las sustancias psicoactivas legales e ilegales que llevó a la exclusión de esta variable en los resultados finales.

Las conclusiones fueron: los factores asociados significativamente a la hospitalización en pacientes psicóticos en la IPS psiquiátrica más grande en Bogotá, entre diciembre de 2008 y junio del 2009, en el aspecto personal fueron el bajo nivel educativo (primaria y secundaria); el bajo estrato socioeconómico (1-2); el consumo de sustancias psicoactivas ilegales (marihuana, basuco y cocaína) y en legales, el alcohol y cigarrillo. Los relacionados con la enfermedad fueron la menor edad de diagnóstico de la enfermedad psiquiátrica y el no reconocimiento de la enfermedad mental. Los factores modificables asociados significativamente a la hospitalización en pacientes psicóticos en el acceso al tratamiento encontrados en este estudio fueron no tener medicamentos psiquiátricos a tiempo y la baja frecuencia con la que la EPS entrega al paciente los medicamentos psiquiátricos.

Frente a la adherencia al tratamiento están tanto el escaso consumo diario de dosis completas por parte del paciente como el dejar de consumir medicamentos por varios días por eventos adversos y finalmente, el uso de haloperidol. Los factores modificables asociados significativamente a la hospitalización en pacientes psicóticos en el aspecto familiar son: el mínimo acompañamiento de los familiares del paciente al psiquiatra, que la madre del paciente tenga enfermedad mental y otros problemas de socialización (vivir solo, mínima relación con personas diferentes a su familia). Los factores modificables asociados significativamente a la hospitalización en pacientes psicóticos son: el factor relacionado con la utilización de los servicios, el incumplimiento a las citas psiquiátricas solicitadas por el paciente, el mínimo uso de las citas psiquiátricas en el último año y en los últimos tres meses, el aumento del número de hospitalizaciones psiquiátricas previas y el menor tiempo de la última hospitalización.

Un indicador significativo de protección de hospitalización del paciente psicótico en el último año fue la asistencia mensual a las citas psiquiátricas o por lo menos a una cita psiquiátrica en los últimos tres meses, aunque es muy significativo poder asistir a 3 o más citas psiquiátricas. Los factores modificables asociados significativamente a la hospitalización en pacientes psicóticos en el factor de autoagresión son el intento suicida y la mayor frecuencia de intentos suicidas. Los factores modificables asociados conjuntamente en forma

significativa a la hospitalización en pacientes psicóticos en el aspecto personal son el bajo estrato socioeconómico y la poca adherencia al tratamiento. En la utilización de los servicios se tiene la poca asistencia a las consultas psiquiátricas en el último año y las hospitalizaciones psiquiátricas previas repetidas. En el factor familiar y de socialización del paciente están la poca relación del paciente psicótico con personas diferentes a su familia, el poco acompañamiento de los familiares a las consultas psiquiátricas y la convivencia con familiares que tengan enfermedad mental.

Las recomendaciones se centran en que las EPS deben garantizar los tratamientos farmacológicos del paciente psicótico en forma completa y las citas psiquiátricas al paciente psicótico para disminuir el riesgo de hospitalización, pues la mayor frecuencia de controles ambulatorios está relacionada con la menor frecuencia de hospitalización. El indicador de eficacia no debería ser la frecuencia ambulatoria, sino la de hospitalización al año. La familia es un factor importante en el estado de salud del paciente psicótico; por lo tanto, hay que tratar de mejorar las relaciones del paciente con los miembros de la familia, que le acompañen a sus citas psiquiátricas y promover que el paciente conviva con su familia, así como la posibilidad de que el paciente interactúe con las personas de su comunidad para que sirvan de red de apoyo. La familia y las redes de apoyo del paciente deben garantizar el cumplimiento de las citas psiquiátricas y el consumo completo de sus medicamentos.

El servicio de salud mental debería brindar educación psicológica a la familia del paciente psicótico para garantizar lo anteriormente expuesto.

## AGRADECIMIENTOS

A la Clínica Psiquiátrica Nuestra Señora de La Paz por permitir realizar el estudio en su institución. Al doctor Ricardo De Laspriella, Director de Educación de la Clínica la Paz, por suministrar todos los medios posibles para realizar este trabajo de investigación.

A la doctora Isabel Pérez por sus aporte en el área de psiquiatría y en la investigación.

Al doctor Gabriel Carrasquilla por la dirección del trabajo de investigación.

Al doctor Julio Arboleda Flórez por su revisión y aportes en esta investigación.

A nuestros hijos, Adriana Yinneth y Rafael Alejandro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mason P, Harrison G, Glazebrook C, Medley I, Croudace T. The course of schizophrenia over 13 years. *Br J Psychiatry* 1996; 169:580-586.
2. Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N. The natural History of schizophrenia: A five year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med. Monogr Suppl* 1989; 15:1-44.
3. Watt D.C, Katz K, Shepherd M. The natural History of schizophrenia: a five-year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychol Med* 1983; 13(3):663-670.
4. Csernansky JG, Schuchart EK. Relapse and rehospitalization rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics. *CNS Drugs* 2002; 16(7):473-484.
5. Williams R, Dickson RA. Economics of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1995 Sep;40 (7 Suppl 2):S60-7.
6. Weiden J, Olsson M. Cost of relapse in Schizophrenia. *Boletín de Esquizofrenia Instituto Nacional de Salud Mental* 1995;21:3.
7. Genduso LA, Haley JC. Cost of illness studies for schizophrenia: components, benefits, results, and implications. *Am J Manag Care* 1997; 3(6): 873-877.
8. Torres de Galvis Y, Montoya Bl. El estudio mental y consumo de sustancias psicoactivas. Colombia, 1997. Ministerio de salud. 1998.
9. Susuki Y, Yasumura S, Fukao A, Otani K. Associated factors of rehospitalization among schizophrenic patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2003; Dec 57(6):555-561.
10. Carr V, Patrick J, Johnston P, Terry J, Rajkumar S, Carter G, Issakidis C. Patterns of service use among persons with Schizophrenia and Other Psychotic Disorder. *Psychiatric Services* 2003; 54:226-235.
11. Kent S, Yellowlees P. Psychiatric and social reasons for frequent rehospitalization. *Hosp Community Psychiatry* 1994 Apr;45(4):347-350.
12. Hoffmann H. Age and other factors relevant to the rehospitalization of schizophrenic outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1994 Mar; 89(3): 205-210.
13. Postrado LT, Lehman AF. Quality of life and clinical predictors of rehospitalization of persons with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 1995 Nov;46(11):1161-5.
14. Buchkremer G, Stricker K, Holle R, Kuhs H. The predictability of relapses in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;240(4-5): 292-300.
15. Doering S, Muller E, Kopcke W, Pietzcker A, Gaebel W, Linden M, Muller P, Muller-Spahn F, Tegeler J, Schussler G. Predictors of relapse and rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Bull* 1998;24(1):87-98.
16. Faccincani C, Mignolli G, Platt S. Service utilisation, social support and psychiatric status in a cohort of patients with schizophrenic psychoses. A 7 year follow-up study. *Schizophr Res* 1990 Mar-Apr;3(2):139-46.
17. Sullivan G, Young AS, Morgenstern H. Behaviors as risk factors for rehospitalization: implications for predicting and preventing admissions among the seriously mentally ill. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1997 May;32(4):185-90.
18. Valencia M, Saldivar G, Rivera E. [18-month follow-up of patients with schizophrenia.] *Salud Pública Mex* 1994 Nov-Dec;36(6):662-9.
19. Hale A. Will the new antipsychotics improve the treatment of schizophrenia?. *BMJ* 1993 Sep;307(6907):749-750.
20. Thieda P, Beard S, Richter A, Kane J. An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2003 Apr;54(4):508-16.
21. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002 Dec; 63(12):1121-8.
22. Tamayo M. Marihuana y Esquizofrenia: ¿Un diagnóstico dual inocuo y terapéutico?. Vol. XXVII. *Rev. Col. Psiquiatría* 1998.
23. Wasylenki DA. The cost of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1994 Nov;39(9 Suppl2):S65-9.
24. Alpont S, Knapp M, Francois C, Toumi M, Brugha T. Relapse in Schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life *Br Psychiatry* 2004 Apr; 184:346-51.
25. Schlesselman J.J. *Case-Control: Studies, Design, Conduct, Analysis*. Nueva York: Oxford University Press; 1982.
26. Wacholder S, McLaughlin J K, Silverman D T, Mandel S M. Selection of controls in case - control studies: I principles. *American Journal of Epidemiology* 1992; 135: 1019-1028.
27. Wacholder S, Silverman D T, McLaughlin J K, Mandel S M. Selection of controls in case - control studies: II Types de control. *American Journal of Epidemiology* 1992; 135: 1019-1028.
28. Wacholder S, Silverman D T, McLaughlin J K, Mandel S M. Selection of controls in case - control studies: III Design options. *American Journal of Epidemiology* 1992; 135: 1042-1050.
29. Rothman K J. *Epidemiologia Moderna*. Madrid: Diaz de Santos; 1987.
30. Lachin J.M. Power and Sample Size Evaluation for the McNemar Test With Application to Mached Case-Control Studies. *Statistics in Medicine*. Vol. 11, 1239-1251;1992.