



Capítulo 28/94

Tratado de psiquiatría clínica
Massachusetts General Hospital
2017 - 2018

PSICOSIS Y ESQUIZOFRENIA

Trabajamos para su tranquilidad...

Psicosis y esquizofrenia

Oliver Freudenreich, MD

Hannah E. Brown, MD

Daphne J. Holt, MD, PhD

Puntos clave

- La esquizofrenia es un diagnóstico clínico basado en la combinación de síntomas característicos de la gravedad necesaria (en ausencia de otros factores que puedan explicarlos) que comienza típicamente en la adolescencia o inicio de la etapa adulta.
- Aunque se trate eficazmente, el funcionamiento suele mantenerse alterado; además, existe un riesgo elevado de recidiva de los síntomas psicóticos.
- Además de la psicosis, los pacientes con esquizofrenia sufren síntomas cognitivos y negativos: ambos son elementos principales del mal funcionamiento psicosocial.
- La esquizofrenia es una enfermedad genética compleja; su expresión depende de múltiples genes de susceptibilidad frecuentes con efectos pequeños, o genes infrecuentes con efectos grandes, que interactúan con agresiones ambientales. Es posible que algunas de esas agresiones tengan lugar durante el desarrollo encefálico intrauterino.
- El volumen de los tejidos encefálicos es de media menor en personas con esquizofrenia que en individuos sanos de una edad similar. Los estudios de anatomía patológica han encontrado anomalías sutiles en las interneuronas y células piramidales de regiones corticales, con pérdida de neuropilos (es decir, atrofia), sin pérdida de células.
- La esquizofrenia puede considerarse un trastorno de la conectividad encefálica en el que parece estar alterado el acoplamiento coordinado de la actividad del encéfalo entre regiones dentro de redes encefálicas a gran escala.
- Los antipsicóticos son el tratamiento fundamental de la esquizofrenia; resultan eficaces sobre todo en el tratamiento de la psicosis aguda y la prevención de recaídas.
- Como la esquizofrenia es una enfermedad crónica, la rehabilitación centrada en optimizar la función laboral y social es tan importante como el control de los síntomas.
- El pronóstico de la esquizofrenia oscila desde la recuperación completa (tras un período de enfermedad aguda) hasta síntomas graves mantenidos que requieren institucionalización. Para la mayoría de los pacientes, tener esquizofrenia significa vivir en la comunidad (y no en un hospital psiquiátrico) con cierto grado de síntomas residuales.
- La prevención del suicidio y de la morbilidad asociada con los antipsicóticos, las enfermedades cardiovasculares especialmente, son objetivos importantes del tratamiento.

Perspectiva general

La psicosis, a grandes rasgos, significa conciencia de realidad alterada. Los síntomas más importantes de la psicosis son delirios y alucinaciones, aunque otros signos y síntomas (como lenguaje o comportamiento desorganizados y catatonía) también se consideran fenómenos psicóticos.

Psicosis no es un diagnóstico específico porque puede aparecer en una amplia gama de contextos clínicos. El prototipo de los trastornos psicóticos es la esquizofrenia. En la

esquizofrenia los síntomas psicóticos son crónicos, sin anomalías orgánicas macroscópicas del encéfalo (de ahí el término de psicosis funcional) ni una alteración médica grave (como sucede en el síndrome confusional). Además, puede aparecer psicosis con un estado de ánimo normal, lo que la diferencia del trastorno bipolar o la depresión psicótica. Aunque la psicosis es una característica clínica definitoria (y a menudo la más aparente) de la esquizofrenia, otros grupos de síntomas (p. ej., síntomas negativos y cognitivos) son los responsables principales de la discapacidad psicosocial que suele acompañar a este trastorno.

La esquizofrenia fue descrita por primera vez a finales del siglo XIX por Emil Kraepelin (quien dividió la locura en trastornos afectivos episódicos y enfermedades psicóticas crónicas; denominó a estas últimas demencia precoz, que después Eugen Bleuler pasó a llamar esquizofrenia). En los más de 100 años transcurridos desde la identificación de la enfermedad se han hecho grandes progresos (en buena medida gracias al descubrimiento del primer antipsicótico, la clorpromacina), de tal forma que la esquizofrenia ha pasado de ser una enfermedad tratada en manicomios (hospitales psiquiátricos estatales) a un trastorno tratado en entornos comunitarios ([fig. 28-1](#)).¹ El descubrimiento de que la esquizofrenia y la enfermedad maniaco-depresiva (trastorno bipolar y otros síndromes psiquiátricos),² comparten factores de riesgo genéticos podría conducir eventualmente a una nueva nosología basada en la genética y la fisiopatología. Mientras tanto, la dicotomía kraepeliniana fundamental entre esquizofrenia (y trastornos psicóticos relacionados) y trastorno bipolar sigue siendo una pieza primordial del diagnóstico psiquiátrico.

Figura 28-1 Cronología de la esquizofrenia en EE. UU. (Tomado de Shorter E. A history of psychiatry: from the era of the asylum to the age of Prozac, New York, 1997, John Wiley & Sons; Geller JL. The last half-century of psychiatric services as reflected in psychiatric services, *Psychiatr Serv* 51:41–67, 2000.)

Epidemiología y factores de riesgo

La esquizofrenia es un síndrome que aparece en todas las culturas y zonas del mundo. Los estudios epidemiológicos han encontrado tasas de incidencia de entre 7,7 y 43 (mediana: 15,2) casos nuevos por cada 100.000 habitantes.^{3,4} La prevalencia puntual es aproximadamente 5 por 1.000 y el riesgo de morbilidad a lo largo de la vida está en torno al 1%. La tasa de mortalidad es 2,5 veces mayor que la correspondiente a la población general, y esta brecha en la mortalidad sigue aumentando.⁵ También hay diferencias de sexo; los hombres tienen un riesgo vital un 30-40% mayor que las mujeres,⁶ y la edad de inicio es unos 3-4 años antes en los hombres.⁷

El antiguo dogma que aseguraba que las tasas de incidencia y prevalencia de la esquizofrenia eran idénticas en todo el mundo no es del todo cierto. Existen claras diferencias geográficas, si bien es cierto que en un intervalo bastante estrecho de diferencias del doble o triple. El hecho de que existan estas pequeñas variaciones en las tasas entre las culturas, y en los subgrupos de una misma cultura, probablemente refleje los distintos factores de riesgo para la esquizofrenia en las distintas poblaciones (p. ej., más infecciones en un caso, más consumo de drogas en otro).

Los factores de riesgo mejor establecidos no son genéticos, sino ambientales ([cuadro 28-1](#)). Las poblaciones inmigrantes tienen un riesgo mayor,⁸ y las cifras más altas corresponden a

los hijos de los inmigrantes de primera generación, seguidos de los propios inmigrantes.⁹ Vivir en ciudades aumenta el riesgo respecto a la residencia rural.¹⁰ Las agresiones etiológicas durante el desarrollo encefálico incluyen infecciones intrauterinas, especialmente la gripe, tras la exposición en la primera mitad de la gestación,¹¹ y carencias nutricionales, como concentraciones maternas bajas de folato y elevadas de homocisteína.^{12,13} La inanición materna ha recibido un respaldo sólido de dos estudios epidemiológicos de hambrunas (el invierno del hambre holandés de 1944-1945¹⁴ y la hambruna china de 1959-1961¹⁵). Ambos estudios encontraron que el riesgo de esquizofrenia se duplicaba en los hijos de las madres que pasaron hambre en el primer trimestre. Otros factores de riesgo ambiental precoces son complicaciones obstétricas.¹⁶ Los factores de riesgo ambiental tardíos incluyen traumatismo craneal¹⁷ y consumo de drogas (especialmente cannabis).¹⁸ El consumo premórbido frecuente de cannabis (es decir, más de 50 consumos) multiplica por seis el riesgo de desarrollar esquizofrenia.¹⁹

Cuadro 28-1 Factores de riesgo de la esquizofrenia

No genéticos (ambientales)

- Inanición e infección prenatal (p. ej., rubéola, gripe, *Toxoplasma gondii*)
- Complicaciones obstétricas (p. ej., incompatibilidad Rh, preeclampsia, hipoxia)
- Estación de nacimiento (nacimiento en invierno)
- Lugar de nacimiento (urbano)
- Inmigración
- Traumatismo craneal
- Consumo de drogas (p. ej., LSD, cannabis, anfetaminas)

Genéticos

- Antecedentes familiares (familiares de primer y segundo grado)
- Edad del padre
- Síndromes genéticos (p. ej., SVCF, síndrome de Klinefelter)
- Genes de susceptibilidad específicos (v. [tabla 28-1](#))

SVCF, síndrome velocardiofacial.

La mayoría de los pacientes con esquizofrenia carecen de antecedentes familiares del trastorno. A pesar de todo, el hecho de que los genes cuentan quedó demostrado en los estudios ya clásicos de gemelos y adopción de la década de los sesenta. En los gemelos monocigóticos el riesgo de desarrollar esquizofrenia se acerca al 50% para el gemelo no afectado si el otro tiene esquizofrenia. Tener hermanos o padres (es decir, familiares de primer grado) con esquizofrenia multiplica aproximadamente por 10 el riesgo de una persona respecto al de la población general. Con mayor distancia genética, el riesgo de esquizofrenia se reduce al doble del riesgo de la población para los familiares de segundo grado.²⁰

La edad paterna aumenta el riesgo de esquizofrenia de forma lineal. Comparado con los hijos de padres menores de 25 años, el riesgo relativo para los hijos aumenta progresivamente con la edad paterna, a cerca de 2 para los padres de 45 a 49 años, y casi 3 en aquellos mayores de

50 años.²¹ Este aumento del riesgo con la edad paterna es compatible con la hipótesis de que las mutaciones de novo contribuyen al riesgo genético en la esquizofrenia.²² Las mutaciones nuevas podrían explicar por qué un trastorno asociado con tasas de fertilidad menores no ha desaparecido; en los hombres, a diferencia de las mujeres, las células de la línea germinal, las espermatogonias, continúan dividiéndose toda la vida, lo que permite que se acumulen errores de replicación y se transmitan a la descendencia.

No es probable que encontremos un solo gen con un efecto significativamente grande que pueda causar esquizofrenia. Es más posible que la esquizofrenia se parezca a otros trastornos complejos no mendelianos, en los que muchas variantes frecuentes y distintas de los genes realizan de forma individual una contribución pequeña, aunque importante, a la vulnerabilidad a la enfermedad, o en ocasiones variantes más infrecuentes de los genes aportan contribuciones mayores. Esas variantes génicas de vulnerabilidad confieren susceptibilidad sin causar directamente la enfermedad: solo se expresa la enfermedad cuando se combinan con otros genes o ciertos factores ambientales (p. ej., infección o consumo de drogas). El número de genes de susceptibilidad es desconocido; no obstante, muchos genes pueden conferir riesgo en una población. Desde 2007, cuando se publicó el primer estudio de asociación en todo el genoma (GWAS, genome-wide association studies) para la esquizofrenia, los GWAS de muestras cada vez mayores han añadido genes de susceptibilidad que confieren riesgo de esquizofrenia (en la [tabla 28-1](#) se muestra una lista parcial).²³ Los candidatos más prometedores están implicados en el desarrollo encefálico, la función de los lóbulos frontales, la mielinización, la función sináptica y la transmisión glutamatérgica. Además, parece probable que la mayoría de las variantes génicas no son específicas de esquizofrenia, sino que confieren riesgo de trastornos neuropsiquiátricos que se expanden por los diagnósticos clínicos actuales.² Varios trastornos genéticos, como el síndrome de deleción 22q11 (síndrome velocardiocfacial [SVCF] o de DiGeorge) o el síndrome de Klinefelter (síndrome XXY) aumentan el riesgo de psicosis en las personas afectadas.^{24,25} Además, ciertas variantes estructurales infrecuentes, incluidas microdeleciones y microduplicaciones (variantes del número de copias [CNV, copy number variants]), podrían contribuir también a la fisiopatología de la enfermedad al alterar vías de señales importantes en el neurodesarrollo.²⁶ La interacción entre genes de susceptibilidad y ambiente forma la base de la hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia, que plantea que una propensión latente clínicamente silente hacia la esquizofrenia (p. ej., vulnerabilidad genética o agresión durante el desarrollo del encéfalo, como infecciones intrauterinas o inanición materna) se descubre cuando el encéfalo madura (p. ej., durante la poda natural de las sinapsis excesiva) o más agresiones (p. ej., consumo de cannabis) empujan a un encéfalo vulnerable hacia la psicosis.²⁷ Como el cuadro clínico (fenotipo) no está determinado exclusivamente por la secuencia de genes (genotipo) sino por qué genes se expresan (epigenotipo), es posible que ciertas interacciones entre genes y ambiente tengan lugar a través de modificaciones epigenéticas del genoma. Funcionalmente, se ha propuesto que la alteración de la actividad coordinada entre regiones, dentro (y entre) varias redes distintas del encéfalo explicaría la aparición de los síntomas clínicos en este modelo del desarrollo.

Tabla 28-1

Ejemplos de genes de susceptibilidad para la esquizofrenia

Gen	Función del gen/función biológica
NRG1 (neurregulina 1)	Factor de crecimiento con una función polimorfa en el desarrollo y funcionamiento encefálico
Disbindina o DTNBP1 (proteína de unión a distrobrevina 1)	Asociada con síntomas negativos; implicada en la función sináptica
DISC1 (alterado en la esquizofrenia 1)	Interacciona con proteínas clave en vías de señales y migración neuronal
RGS4 (regulador de la señalización de la proteína G 4)	Modulador de la señalización intracelular para el receptor acoplado a proteínas G, incluido el receptor de dopamina
GRM3 (gen del receptor metabotrópico del glutamato tipo 3)	Implicado en la neurotransmisión glutamatérgica y la función prefrontal
G72 (complejo génico G72/G30)	Afecta indirectamente a la neurotransmisión glutamatérgica, posiblemente a través de la interacción con la D-aminoácido oxidasa (DAAO)
CACNA1C (subunidad $\alpha 1c$ del tipo L controlado por voltaje)	Canal de calcio, media la entrada de iones calcio a las células
ZNF804A (factor de transcripción en dedo de cinc)	Regula al alza la COMT, a la baja los receptores D ₂ , afecta a la conectividad neuronal en la corteza prefrontal dorsolateral
MIR 137 (micro-ARN)	Regulador postranscripción del ARN mensajero
Gen de la MTHFR	Enzima clave del metabolismo del folato
HLA-DQB1	Gen del sistema inmunitario

Selección de genes basada en Zhang J-P, Malhotra AK: Genetics of schizophrenia: what do we know?, Curr Psychiatry 12(3):25–33, 2013.

Fisiopatología

Los indicios procedentes de la neuroquímica, la neuropatología celular y los estudios de neuroimagen respaldan la idea de que la esquizofrenia es una enfermedad del encéfalo: es decir, una enfermedad manifestada por anomalías en la estructura del encéfalo, su función o ambas. Las anomalías observadas son hasta ahora de una especificidad y sensibilidad limitadas, y aún no han alcanzado relevancia clínica para el diagnóstico y tratamiento, y solo tienen un valor limitado en el pronóstico. Además, no hay ninguna teoría universalmente aceptada sobre la disfunción encefálica observada en la esquizofrenia, sino que existen multitud de modelos antagónicos y superpuestos.

Alteraciones neuroquímicas

La idea de que un desequilibrio en la química interna podría resultar en locura (una noción existente desde las teorías humorales de la Antigüedad) encontró su expresión moderna en la «hipótesis dopaminérgica» de la esquizofrenia.²⁹ La hipótesis dopaminérgica se construyó sobre dos pilares de indicios científicos: 1) las anfetaminas, agonistas conocidos del receptor dopaminérgico, pueden producir un estado similar a la esquizofrenia en adultos sanos, y 2) el descubrimiento de que el efecto antipsicótico de las fenotiacinas estaba asociado con su capacidad de bloquear el receptor D₂ de la dopamina. Los trabajos siguientes establecieron la íntima relación entre la potencia clínica de los fármacos antipsicóticos y su afinidad por los receptores D₂. Esta confluencia de hallazgos apuntaba a que la esquizofrenia se asocia con un estado hiperdopaminérgico en el sistema mesolímbico, reducido con el uso de la medicación antipsicótica. Las técnicas de neuroimagen modernas (como la tomografía por emisión de positrones [PET] y la tomografía computarizada con emisión de fotón único [SPECT]) han demostrado directamente un aumento de la síntesis y liberación presináptica de dopamina en pacientes con esquizofrenia.²⁹ Los estudios han encontrado además alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica en personas con riesgo genético o clínico de esquizofrenia—aquellos con un familiar de primer grado con esquizofrenia o con síntomas psicóticos subumbrales—.³⁰ Una síntesis elevada de dopamina en personas con riesgo de esquizofrenia podría ser predictiva del desarrollo posterior de psicosis.³¹ Aunque la hipótesis dopaminérgica sigue siendo nuclear para nuestro conocimiento de la acción terapéutica de los antipsicóticos, la hiperdopaminergia parece explicar tan solo la vertiente psicótica de la esquizofrenia.³² Para explicar la ausencia de acción terapéutica de los fármacos antidopaminérgicos sobre otros grupos de síntomas de la esquizofrenia, especialmente los síntomas negativos y cognitivos, se postuló un estado hipodopaminérgico en el que se produciría una falta de estimulación de los receptores D₁ prefrontales.³³ Además, se han presentado modelos de esquizofrenia que implican a otros sistemas de neurotransmisores distintos de la dopamina. El empujón de la «hipótesis glutamatérgica» de la esquizofrenia (con hipofunción del sistema glutamatérgico) proviene fundamentalmente de los efectos inductores de psicosis de dos antagonistas del glutamato, la fenciclidina (PCP) y la ketamina.³⁴ Por la ubicuidad de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) en el encéfalo y la relación entre la hiperactividad del NMDA y la excitotoxicidad, no es factible potenciar sin más la liberación de glutamato para tratar la esquizofrenia; en vez de esto, se ha intentado aumentar la actividad en el lugar modulador de la glicina sobre el receptor de NMDA, o incrementar la actividad en los receptores glutamatérgicos de ácido α -amino-3-hidroxil-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA). La acetilcolina, especialmente en sus acciones sobre los receptores intracerebrales de nicotina, podría ser un sistema neurotransmisor diana para la mejora de las deficiencias cognitivas y los síntomas negativos.³⁵ Esto se relaciona con el hecho de que un porcentaje elevado de pacientes con esquizofrenia fuman tabaco,³⁶ compatible con la hipótesis de la «automedicación» referente al uso de nicotina. Además, la nicotina parece tener efectos positivos sobre la atención y otros dominios cognitivos que se sabe que están afectados en estos pacientes. En la actualidad se están llevando a cabo los trabajos iniciales sobre el desarrollo de tratamientos agonistas nicotínicos para la esquizofrenia.

Alteraciones neurocelulares

Aunque hoy en día no tenemos una explicación neuropatológica unificadora en forma de un equivalente para la esquizofrenia de las «placas y ovillos» de la demencia de Alzheimer (es decir, no hay muestras de neurodegeneración en forma de gliosis reactiva), la investigación estereomorfométrica moderna ha descubierto varias anomalías más sutiles, principalmente en la corteza prefrontal dorsolateral, la circunvolución cingulada anterior, el tálamo y el lóbulo temporal medial. No hay una pérdida clara de neuronas, sino que aparece una desorganización discreta en la citoarquitectura cortical y un volumen menor de neurópilo (compuesto por terminaciones axodendríticas, glía y vasculatura cerebral).^{37,38} Se han descrito anomalías en el funcionamiento de varios tipos de interneuronas corticales de ácido γ -aminobutírico (GABA), que tal vez representen reacciones compensadoras ante el mal funcionamiento de las células piramidales,³⁹ o efectos de anomalías en el funcionamiento del receptor de NMDA,⁴⁰ y podrían conducir a una comunicación alterada entre los centros de la emoción y la memoria.⁴¹ Otros estudios realizados en tejidos obtenidos de autopsias que han medido la expresión y los efectos moleculares anterógrados de variantes génicas ligadas al riesgo de esquizofrenia han empezado a arrojar luz sobre los circuitos nerviosos afectados y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al riesgo asociado con esas variantes génicas.^{42,43}

Alteraciones en la estructura del encéfalo

Desde que se obtuvieron las primeras imágenes del encéfalo humano se ha medido el tamaño del encéfalo y de su sistema ventricular en la esquizofrenia, inicialmente con el método indirecto de la neumocencefalografía, y después con tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). Poco después de que la TC pasara a ser una prueba generalizada, el estudio pionero de Johnstone et al.⁴⁴ reveló que los pacientes con esquizofrenia tienen volúmenes ventriculares más grandes que los controles sanos equiparables demográficamente. Este hallazgo, que ha sido replicado después en numerosas ocasiones con RM, ha ejercido un impacto mantenido sobre el campo y la percepción pública del trastorno, porque aportó el primer dato incontrovertible, visualmente obvio, de que la esquizofrenia es una enfermedad del encéfalo ([fig. 28-2](#)). Sin embargo, en las décadas que siguieron a ese hallazgo inicial quedó claro que el aumento de tamaño ventricular carece de la sensibilidad y especificidad necesarias para emplearse como herramienta diagnóstica; hay un alto grado de solapamiento en la distribución del tamaño ventricular de los pacientes con esquizofrenia y personas sanas (una persona con esquizofrenia puede tener el volumen ventricular totalmente en el intervalo normal). Además, el incremento del volumen ventricular encontrado en la esquizofrenia es relativamente difuso (es decir, todo el sistema ventricular está ligeramente afectado). Por este motivo, no hay una alteración claramente localizable en la estructura encefálica asociada con esta anomalía.

Figura 28-2 RM del aumento de tamaño ventricular en la esquizofrenia. Ejemplo de ventriculomegalia en un paciente con esquizofrenia. Imágenes de resonancia magnética de alta resolución de un hombre de 42 años sin enfermedad mental (izquierda) y un hombre de 46 años diagnosticado de esquizofrenia (derecha). Obsérvense el volumen expandido del cuerpo (flecha larga) y el asta temporal (flecha corta) del ventrículo lateral; este último hallazgo es indicativo de atrofia del hipocampo.

Los trabajos posteriores han intentado identificar alteraciones estructurales específicas en la corteza cerebral y los núcleos subcorticales de pacientes con esquizofrenia. Los estudios con RM estructural han detectado reducciones anómalas en el volumen regional del encéfalo o del espesor cortical en un gran número de áreas en la esquizofrenia,^{45,46} lo que concuerda con los hallazgos de autopsias de volúmenes reducidos de regiones corticales y subcorticales, y mayor densidad en la organización de las células piramidales.^{38,47} Por ejemplo, los metaanálisis de análisis volumétricos de datos de imagen indican que, de media, los volúmenes del hipocampo son un 4% más pequeños en pacientes con esquizofrenia que en controles equiparables.⁴⁸ Otras técnicas de imagen que miden la integridad de los haces de fibra del encéfalo, como la imagen por tensor de difusión (ITD), han encontrado alteraciones en haces de sustancia blanca en la esquizofrenia,⁴⁹ lo que indica que podría haber anomalías moleculares que afectan a las conexiones de fibras entre regiones encefálicas en esta enfermedad. Los estudios de imagen longitudinales han encontrado que, aunque normalmente se producen reducciones progresivas del volumen encefálico durante la maduración del encéfalo humano, la velocidad de cambio de volumen (pérdida de tejido encefálico) en pacientes con esquizofrenia es más del doble de la correspondiente a individuos sanos.⁵⁰ Parte de esas variaciones de volumen podrían producirse durante el desarrollo de psicosis o en las recaídas de la psicosis,^{51,52} y algunas (incluidos volúmenes menores de la corteza cingulada anterior, insular, temporal y parahipocámpica) quizás estén presentes antes del inicio de la enfermedad (en los pródromos) y predigan el desarrollo posterior de la psicosis florida (full-blown psychosis).⁵³ Sin embargo, algunas de esas reducciones progresivas del volumen encefálico observadas en pacientes con esquizofrenia tal vez representen los efectos de una salud física peor, fumar tabaco o ser tratado con antipsicóticos.⁵⁴ Diferenciar las alteraciones del encéfalo que resultan de los cambios en el estilo de vida y tratamientos asociados con padecer la enfermedad de aquellas relacionadas con la fisiopatología fundamental de la esquizofrenia sigue siendo un reto para la investigación actual.

Alteraciones del funcionamiento encefálico

El electroencefalograma (EEG) relacionado con eventos (potenciales relacionados con eventos [PRE]) y la resonancia magnética funcional (RMf) son dos técnicas usadas para estudiar la función encefálica que poseen claras ventajas: los PRE tienen una resolución temporal excelente, mientras que la resolución espacial (anatómica) de la RMf es mayor. Con el uso de PRE se han replicado bien varios efectos fisiológicos anómalos, en ocasiones denominados endofenotipos (si también se observan en familiares de primer grado y parecen ser heredables), en pacientes con esquizofrenia.⁵⁵ La P₅₀, por ejemplo, es una onda de PRE que mide la capacidad de suprimir información irrelevante (control de la entrada sensitiva). La P₅₀ suele estar atenuada en pacientes con esquizofrenia, así como en sus familiares clínicamente sanos. Este endofenotipo está relacionado con polimorfismos genéticos del receptor nicotínico $\alpha 7$, una diana potencial de tratamiento para las deficiencias cognitivas de la esquizofrenia.⁵⁶ Otra medida del control de la entrada sensitiva, la inhibición prepulso (IPP), ha sido relacionada con la insuficiencia haploide del gen Tbx1. Este gen es uno de los afectados en el síndrome de la deleción 22q11 que se asocia con un riesgo mayor de esquizofrenia.⁵⁷ También se han detectado constantemente anomalías en otras mediciones de PRE, como la P300⁵⁸ y el «potencial de disparidad»⁵⁹ en pacientes con esquizofrenia.

Los estudios de neuroimagen funcional han descubierto que las regiones corticales frontales, incluidas las cortezas prefrontal dorsolateral y cingulada anterior, funcionan anómalamente en la esquizofrenia, lo que concuerda con los hallazgos de volúmenes frontales reducidos y alteración de los dominios cognitivos (funcionamiento ejecutivo, planificación, intercambio de tareas) dependientes de esas áreas en la esquizofrenia. Sin embargo, la dirección de los hallazgos ha resultado variable; algunos estudios encuentran reducciones de las respuestas prefrontales,⁶⁰ mientras que otros detectan aumentos anómalos.⁶¹ Estas discrepancias dependen aparentemente del grado de dificultad de la tarea cognitiva realizada, lo que indica que la corteza prefrontal en la esquizofrenia es en realidad «ineficiente» en su uso de recursos nerviosos para ejecutar tareas cognitivas.⁶² Las anomalías en la función de otras regiones, como el hipocampo o la corteza temporal lateral o parietal, que reciben proyecciones de la corteza prefrontal, han llevado a la proposición de que las redes distribuidas de regiones (en vez de una o dos áreas encefálicas específicas), así como las conexiones entre esas regiones, están alteradas en la esquizofrenia. Así pues, aunque el deterioro cognitivo de la esquizofrenia ha sido relacionado con la disfunción de regiones conocidas por mediar los procesos ejecutivos y de memoria, la alteración de la función emocional en la esquizofrenia (p. ej., valoraciones anómalas de la relevancia o el significado emocional en estados psicóticos y la motivación reducida observada en pacientes con síntomas negativos) ha sido ligada a alteraciones en las redes implicadas en la generación de respuestas emocionales y del aprendizaje y la memoria emocional.⁶³⁻⁶⁵ Además, hay indicios de anomalías en el procesamiento sensitivo básico en la esquizofrenia.^{66,67} Así pues, en esta enfermedad están comprometidos múltiples dominios del funcionamiento encefálico en un grado variable, lo que indica que uno o más procesos fisiológicos fundamentales están alterados en varias redes. La conceptualización teórica de la esquizofrenia como «síndrome de desconexión»⁶⁸ ha recibido recientemente el respaldo de los estudios de conectividad funcional –una medida de RMf del grado en la que las regiones dentro de una red muestran actividad coordinada (es decir, correlacionada)–. Se cree que este tipo de actividad correlacionada o acoplamiento funcional dentro de una red refleja en parte la integridad estructural de las conexiones anatómicas asociadas.⁶⁹ Los pacientes con esquizofrenia muestran anomalías generalizadas (aumentos y reducciones, en comparación con individuos sanos) en la conectividad funcional.⁷⁰⁻⁷² También se han encontrado alteraciones de la conectividad funcional en un circuito frontotemporal en personas sanas y pacientes con esquizofrenia que tienen una variante de un gen asociado con riesgo de esquizofrenia.^{73,74} Además, varios estudios han puesto de manifiesto que una red más activa durante los estados «de reposo» (llamada red de modo por defecto [v. [capítulo 72](#)]), que incluye las cortezas prefrontal medial, cingulada posterior y temporoparietal lateral, así como estructuras del lóbulo temporal medial, podría resultar alterada al inicio de la esquizofrenia y en personas con factores de riesgo genéticos para la enfermedad.^{72,75} Por ejemplo, la [figura 28-3](#) muestra que la conectividad funcional entre dos núcleos centrales de la red del modo por defecto, las cortezas prefrontal medial y cingulada posterior, ambas implicadas en el pensamiento autorreferencial y otros tipos de cognición social,⁷⁶ está notablemente reducida en pacientes con esquizofrenia, en comparación con controles sanos equiparables demográficamente. Los estudios futuros determinarán la naturaleza de la relación entre las alteraciones de las medidas de conectividad funcional y estructural en la esquizofrenia y los mecanismos moleculares subyacentes que dan origen a esas anomalías.⁷⁷

Figura 28-3 RMf que muestra una reducción de la conectividad funcional en la red del modo por defecto en la esquizofrenia. Vistas sagitales de mapas de la conectividad funcional media (valores r de Pearson) de un área de la corteza cingulada posterior (CCP). En el grupo control (n = 19, imagen izquierda), la CCP muestra una conectividad funcional sólida con la corteza prefrontal dorsal y medial ventral (CPFm). Por el contrario, en el grupo con esquizofrenia (n = 18) no hay conectividad entre la CCP y la CPFm (las flechas blancas indican el área prefrontal medial que muestra la mayor diferencia en conectividad entre los dos grupos). La CCP y la CPFm son dos núdulos clave de la red del modo por defecto, que podría estar especialmente afectada en la esquizofrenia (v. texto). (Adaptado de la figura 2 de Holt DJ, Cassidy BS, Andrews-Hanna JR, et al. An anterior-to-posterior shift in midline cortical activity in schizophrenia during self-reflection, Biol Psychiatry 69[5]:415–423, 2011.)

Características clínicas y diagnóstico

El diagnóstico de esquizofrenia se establece clínicamente, basándose en una combinación típica de síntomas (presentes transversal y longitudinalmente) en ausencia de otras enfermedades psiquiátricas o médicas que expliquen los síntomas (v. más adelante). El número exacto y la combinación de síntomas, así como la duración de los síntomas necesaria para establecer el diagnóstico de esquizofrenia, varían según el sistema de clasificación usado ([tabla 28-2](#); el [cuadro 28-2](#) contiene los criterios diagnósticos completos del DSM-5). Diagnosticar de acuerdo con la sintomatología clínica y la evolución únicamente, sin la ayuda de marcadores genéticos ni biomarcadores, puede conducir a diagnósticos diferentes a lo largo del tiempo (incluso en el mismo paciente si cambia el cuadro clínico).

Tabla 28-2

Características diagnósticas clave de la esquizofrenia en la CIE-10 y el DSM-5

CIE-10	DSM-5
SÍNTOMAS DE LA FASE ACTIVA	
Un síntoma característico de esta lista:	
Eco, inserción, retirada o difusión del pensamiento*	
Delirios de control, influencia, pasividad; percepción delirante*	
Alucinaciones típicas (p. ej., comentario al pasar; voces que conversan entre sí)*	
Delirios culturalmente inapropiados y completamente imposibles	
O	
Dos síntomas de esta lista:	Dos síntomas de esta lista (uno debe ser un síntoma psicótico*):
Otras alucinaciones con delirios o ideas sobrevaloradas	Delirios*

CIE-10	DSM-5
	Alucinaciones*
Trastorno de la forma del pensamiento significativo	Lenguaje desorganizado*
Catatonía	Comportamiento totalmente desorganizado o catatónico
Síntomas negativos	Síntomas negativos
DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS	
1 mes de síntomas agudos	6 meses de enfermedad (pródromos incluidos); 1 mes de síntomas agudos
DETERIORO FUNCIONAL	
No es necesario	Necesario
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
La psicosis solo aparece en presencia de un trastorno afectivo significativo	Trastorno esquizoafectivo, depresión con características psicóticas, trastorno bipolar psicótico
Psicosis relacionadas con alcohol o drogas	Trastornos por consumo de sustancias
Enfermedad orgánica del encéfalo	Enfermedades médicas
	Trastorno generalizado del desarrollo (a menos que la psicosis sea prominente)
SUBTIPOS	
Paranoide (principalmente delirios y alucinaciones)	No hay subtipos
Hebefrénica (trastorno del pensamiento prominente)	
Catatónica	
Indiferenciada (sindrómica pero con mezcla)	
Residual (sin gravedad de síntomas sindrómicos)	
Simple (inicio insidioso de síntomas negativos exclusivamente)	
Depresión postesquizofrénica	

Basado en Diagnostic and statistical manual of mental disorders. ed 5. Arlington, VA, 2013, American Psychiatric Association; y World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva, 1993, World Health Organization.

* Estos síntomas alucinatorios y paranoides se basan en los síntomas de primer rango de Schneider.

Cuadro 28-2 Criterios diagnósticos del DSM-5: esquizofrenia (295.90 [F20.9])

A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3):

1. Delirios.
2. Alucinaciones.
3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente).
4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico.
5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia).

B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).

C. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este período de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el Criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales).

D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes sólo durante una mínima parte de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad.

E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.

F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro del autismo o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).

Especificar si:

Los siguientes especificadores del curso de la enfermedad sólo se utilizarán después de un año de duración del trastorno y si no están en contradicción con los criterios de evolución diagnósticos.

Primer episodio, actualmente en episodio agudo: La primera manifestación del trastorno cumple los criterios definidos de síntoma diagnóstico y tiempo. Un episodio agudo es el período en que se cumplen los criterios sintomáticos.

Primer episodio, actualmente en remisión parcial: Remisión parcial es el período durante el cual se mantiene una mejoría después de un episodio anterior y en el que los criterios que definen el trastorno sólo se cumplen parcialmente.

Primer episodio, actualmente en remisión total: Remisión total es el período después de un episodio anterior durante el cual los síntomas específicos del trastorno no están presentes.

Episodios múltiples, actualmente en episodio agudo: Los episodios múltiples se pueden determinar después de un mínimo de dos episodios (es decir, después de un primer episodio, una remisión y un mínimo de una recidiva).

Episodios múltiples, actualmente en remisión parcial.

Episodios múltiples, actualmente en remisión total.

Continuo: Los síntomas que cumplen los criterios de diagnóstico del trastorno están presentes durante la mayor parte del curso de la enfermedad, y los períodos sintomáticos por debajo del umbral son muy breves en comparación con el curso global.

No especificado.

Especificar si:

Con catatonia (para la definición véanse los criterios de catatonia asociada a otro trastorno mental, págs. 65-66).

Reproducido con autorización a partir de Diagnostic and statistical manual of mental disorders. ed 5. (Copyright 2013). American Psychiatric Association.

La esquizofrenia es un trastorno de inicio al final de la adolescencia o principios de la etapa adulta. La mayoría de los pacientes (80%) debutan con esquizofrenia entre los 15 y los 45 años de edad. El inicio en la infancia o etapas tardías de la vida es posible, pero infrecuente. El inicio en los extremos del intervalo de edad muestra continuidad con la esquizofrenia de inicio típico, aunque una psicosis que comience después de los 50 años debería suscitar la sospecha de psicosis secundaria (es decir, secundaria a un trastorno médico no psiquiátrico). El inicio de la esquizofrenia puede ser agudo (los síntomas se desarrollan en unos días) o subagudo (los síntomas se desarrollan a lo largo de 1 mes), aunque habitualmente se observa un comienzo más insidioso, con signos de la enfermedad que empiezan muchos meses o incluso años antes de la psicosis declarada (fig. 28-4). Con frecuencia es posible determinar retrospectivamente una fase prodrómica inespecífica. Los síntomas prodrómicos consisten en síntomas psicóticos atenuados (p. ej., suspicacia, distorsiones perceptivas o perplejidad), depresión y posibilidad de suicidio, pensamiento obsesivo y problemas para dormir. El fracaso del rol y la pérdida de competencia social son características típicas.⁷⁸ Sin embargo, la progresión al síndrome completo de esquizofrenia para los pacientes en un presunto estado prodrómico (también conocido como «estado de riesgo ultraelevado») no es inevitable, con tasas de conversión medias del 18% tras 6 meses, del 22% después de 1 año, del 29% a los 2 años y del 36% a los 3 años.⁷⁹ Curiosamente, muchos pacientes que acuden a consulta y no pasan a sufrir psicosis siguen experimentando síntomas leves y dificultades psicosociales.⁸⁰

Figura 28-4 Evolución temporal típica de los síntomas en un primer episodio de esquizofrenia con período prodrómico y síntomas residuales psicóticos. (Basado en Hafner H, Loffler

W, Maurer K, et al. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia, *Acta Psychiatr Scandinavica* 100[2]:105–118, 1999; Malla AK, Norman RM, Takhar J, et al. Can patients at risk for persistent negative symptoms be identified during their first episode of psychosis? *J Nerv Ment Dis* 192[7]:455–463, 2004; Malla AK, Takhar JJ, Norman RM, et al. Negative symptoms in first episode non-affective psychosis, *Acta Psychiatr Scandinavica* 105[6]:431–439, 2002; y Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria, *Biol Psychiatry* 56[5]:301–307, 2004.)

Desafortunadamente, incluso después del desarrollo de una psicosis declarada, el paciente y su familia y amigos a menudo no la detectan. Incluso cuando la reconoce, la persona afectada suele resistirse al tratamiento. Esto resulta en una psicosis no tratada que dura de promedio casi 2 años.⁸¹ La duración de la enfermedad sin tratamiento, que incluye el período prodrómico y la duración de la psicosis no tratada (DPNT), puede ser de varios años, y resulta típicamente en alteración del desarrollo psicológico y social y función de rol deteriorada. Una DPNT menor se asocia con mejor respuesta sintomática a los antipsicóticos y menos deterioro en el funcionamiento global y mayor calidad de vida.⁸² El período prodrómico es un área de investigación activa, puesto que el deterioro funcional y el declive cognitivo observados en la esquizofrenia aparecen antes del inicio de la psicosis y permanecen estables incluso después de la recuperación de la psicosis.⁸³ Sigue siendo incierto el punto exacto en que comienza el declive cognitivo, pero los primeros signos de alteración (así juzgados por el historial académico) apuntan hacia el inicio en torno a los 12-15 años o incluso antes, posiblemente con mayor empeoramiento alrededor del momento de la psicosis y con daño acumulativo debido a las recaídas.^{52,84}

Las marcas distintivas de la esquizofrenia aguda son alucinaciones y delirios, que en ocasiones se agrupan conjuntamente como síntomas positivos. Las alucinaciones son percepciones sin estímulo externo y pueden producirse en todas las modalidades sensitivas ([cuadro 28-3](#)). Sin embargo, el tipo más frecuente de alucinaciones son, con diferencia, las auditivas, que aparecen al menos en dos terceras partes de los pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad. A menudo se encuentran ciertos tipos de alucinaciones en tercera persona (schneiderianas): varias voces hablando sobre el paciente, a menudo de forma despectiva; una voz que comenta lo que está haciendo el paciente, o una voz que repite lo que el paciente está pensando. Aunque son posibles las alucinaciones de otras modalidades, las alucinaciones olfativas o visuales especialmente deberían suscitar la sospecha de etiología orgánica.

Cuadro 28-3 Tipos de alucinaciones según la modalidad en la esquizofrenia y otros trastornos

Alucinaciones visuales

Las alucinaciones visuales pueden ser simples o elementales (informes, p. ej., un destello de luz) o complejas (p. ej., caras, animales). Aunque son posibles en la esquizofrenia, las alucinaciones (e ilusiones) visuales son mucho más típicas y frecuentes en el síndrome confusional y las demencias. Otras etiologías no psiquiátricas son migrañas y crisis epilépticas, enfermedades oculares (incluido el síndrome de Charles Bonnet en personas con

dificultades visuales), narcolepsia, privación de sueño y afectación del mesencéfalo (alucinaciones pedunculares)

Alucinaciones auditivas

Las alucinaciones auditivas pueden ser de cualquier sonido, como puertas que se cierran de golpe, pasos, música o voces. En la esquizofrenia son frecuentes las llamadas alucinaciones schneiderianas, caracterizadas por una voz o voces en tercera persona que hablan sobre el paciente («Es un inútil»). Los pacientes deprimidos con alucinaciones a menudo sienten las voces en segunda persona autoacusadora («Eres un inútil»). Las alucinaciones de órdenes dicen a un paciente que haga algo y pueden incluir homicidio, suicidio o automutilación

Alucinaciones olfativas

Las alucinaciones olfativas son un síntoma frecuente en la epilepsia del lóbulo temporal. Si se producen en la esquizofrenia, los olores alucinados a menudo tienen la característica de hedor (heces, vómito), pero también notan olores agradables (p. ej., perfume)

Alucinaciones táctiles

Las alucinaciones táctiles incluyen la sensación de ser tocado o de insectos arrastrándose por la piel (formicación). Este es un síntoma típico del consumo de cocaína o anfetaminas. Las alucinaciones táctiles aparecen como síntoma bastante aislado en el síndrome de Ekbom (parasitosis delirante), en el cual la alucinación táctil se elabora de forma delirante. También se producen en la abstinencia de alcohol y benzodiazepinas

Alucinaciones somáticas

Las alucinaciones somáticas consisten en una sensación que surge del cuerpo; son bastante frecuentes en la esquizofrenia y resultan obvias cuando son extravagantes (p. ej., sentir movimientos del encéfalo). Hay que diferenciar las alucinaciones somáticas de los síntomas de una enfermedad aún no diagnosticada y de las ideas hipocondríacas sobre experiencias corporales normales (p. ej., palpitaciones o peristaltismo intestinal)

Alucinaciones gustativas

Las alucinaciones gustativas son muy infrecuentes en la esquizofrenia, pero pueden aparecer formando parte de delirios de persecución (p. ej., sabor a veneno en la comida)

Los delirios son creencias falsas, no compartidas culturalmente, que se sostienen con gran convicción, incluso ante muestras abrumadoras de su falsedad. El [cuadro 28-4](#) recoge los temas delirantes frecuentes. La idea delirante enfrenta al paciente con su cultura o subcultura. El contenido de los delirios puede ser no extravagante (factible) o extravagante (imposible según las leyes de la física). Los delirios extravagantes apuntan a esquizofrenia y son menos característicos del trastorno delirante.

Cuadro 28-4 Tipos de delirios según el contenido en la esquizofrenia y otros trastornos

Delirios de persecución

Estos delirios consisten en una persona o grupo (p. ej., familiares, compañeros de trabajo, agencias gubernamentales [p. ej., la CIA o el FBI], o incluso extraterrestres o el demonio) que se inmiscuye en la vida del paciente, observándolo y queriendo hacerle daño (p. ej., envenenarle). Estos son temas muy frecuentes del trastorno delirante o la esquizofrenia

Delirios de referencia

Con las ideas de referencia, acontecimientos aleatorios y neutros (p. ej., una noticia en el periódico matutino, un comentario accidental o el gesto de un extraño) adquieren importancia personal y significado

Delirios de control

Los delirios de control pueden manifestarse por la creencia de que alguien está controlando los pensamientos, sentimientos y conductas del paciente. El paciente siente que es una marioneta pasiva, y le han quitado sus deseos y pensamientos (por este motivo también se usa el término delirios de pasividad para los delirios de control)

Delirios somáticos

En los delirios somáticos, parte del cuerpo se experimenta como si estuviera enfermo o funcionara mal, o, en casos extravagantes, como si el organismo estuviera alterado físicamente. Estos delirios se acompañan a menudo de anomalías perceptivas somáticas

Delirios de grandeza

En los delirios de grandeza hay una creencia no realista en los poderes y capacidades propios, que puede ser obvia (p. ej., certeza de renombre mundial en un hombre anónimo) o más sutil (un físico que asegura estar trabajando en un invento que podría cambiar el mundo). Este es el típico delirio congruente con el estado de ánimo de la manía psicótica, en el que los pacientes sienten que pueden mover montañas y empiezan a creerlo

Nihilismo

El nihilismo es una creencia exagerada en que todo es inútil. En su vertiente más extrema se niega la propia existencia y el paciente declara de forma absurda que está literalmente muerto (síndrome de Cotard). Este tipo de delirio se observa habitualmente como delirio congruente con el estado de ánimo en pacientes con depresión grave

Delirios de amor

En la erotomanía (o síndrome de Clérambault) los pacientes se sienten amados por otra persona, a menudo de estatus superior, que es tan solo un testigo inocente

Celopatía

La celopatía consiste en sospechar que alguien es infiel (p. ej., los alcohólicos que sospechan infidelidad de su cónyuge)

Delirio de dobles

En el síndrome de Capgras el paciente cree que un familiar o amigo íntimo ha sido sustituido por un doble de aspecto idéntico. Se asocia con deficiencias neuropsiquiátricas del procesamiento facial

Los pacientes con esquizofrenia experimentan habitualmente síntomas psicóticos durante parte de su enfermedad como mínimo. La mayoría de los pacientes tratados, no obstante, no sufren síntomas psicóticos todos los días.

Otros dominios sintomáticos, aunque no tan espectaculares como la psicosis florida, suelen ser más persistentes y los responsables de las dificultades en el ajuste psicosocial que caracterizan la vida de muchos pacientes con esquizofrenia (fig. 28-5). Estos incluyen deficiencias cognitivas y síntomas negativos. Los síntomas negativos se caracterizan por pérdida o reducción del funcionamiento, típicamente en los dominios de la motivación (volición) y expresividad emocional (fig. 28-6). Además, pueden producirse síntomas afectivos, ideas de suicidio incluidas. La depresión es frecuente al inicio de la evolución de la esquizofrenia; los pacientes son especialmente vulnerables a los síntomas depresivos tras la resolución de los síntomas positivos. Las anomalías motoras (p. ej., síntomas catatónicos y discinesias) eran prominentes en las descripciones iniciales de la esquizofrenia sin tratamiento, pero actualmente apenas se observan, excepto en forma de discinesia tardía inducida por antipsicóticos. El trastorno de la forma del pensamiento (p. ej., con asociaciones laxas) puede provocar la incapacidad de comunicarse mediante el lenguaje.

Figura 28-5 Dominios de síntomas y objetivos del tratamiento en el síndrome de la esquizofrenia. (Figura basada en Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Jr., et al. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms, *Schizophrenia bulletin* 32[2]:214–219, 2006; y Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria, *Biological psychiatry* 56[5]:301–307, 2004.)

Figura 28-6 Síntomas negativos de la esquizofrenia. (Basado en Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Jr., et al. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms, *Schizophr Bull* 32[2]:214–219, 2006; y Kimhy D, Yale S, Goetz RR, et al. The factorial structure of the schedule for the deficit syndrome in schizophrenia, *Schizophr Bull* 32[2]:274–278, 2006.)

Se han hecho varios intentos de reducir la heterogeneidad del síndrome de la esquizofrenia y delinear grupos de pacientes más homogéneos basados en las características clínicas. Por ejemplo, la clasificación en tipo I y tipo II descrita por Crow (1980)⁸⁵ diferenciaba entre pacientes con síntomas positivos respondedores a los antipsicóticos (tipo I) y aquellos con síntomas negativos mayormente resistentes al tratamiento (tipo II): estos últimos se

correlacionaban con anomalías estructurales del encéfalo. Las teorías posteriores han usado un modelo de conjuntos de tres síntomas (distorsión de la realidad, pobreza psicomotora y desorganización) o un modelo de cinco factores aún más refinado.^{86,87}

Los pacientes con síntomas negativos primarios persistentes y prominentes tienen el síndrome deficitario que podría representar un grupo biológicamente diferente de pacientes.⁸⁸

Los síntomas negativos se consideran primarios cuando son el resultado del presunto proceso morboso de la esquizofrenia y no se deben a otra causa como depresión, parkinsonismo o síntomas positivos⁸⁹ (v. [fig. 28-6](#)).

La ausencia de conciencia de enfermedad en la esquizofrenia (es decir, la incapacidad de reconocer los síntomas, considerar que uno está sufriendo una enfermedad o aceptar tratamiento) es una característica central del trastorno para muchos pacientes con esquizofrenia.^{90,91} Esta falta de conciencia a menudo lleva a abandonos del tratamiento o rechazo de tratamientos potencialmente útiles. En los pacientes que padecen un primer episodio psicótico, una mayor conciencia se correlaciona con menos psicopatología esquizofrénica y más síntomas depresivos, lo que apunta a una mayor capacidad de autoconocimiento y autoevaluación.⁹²

Evaluación

La pieza clave del diagnóstico es la exploración clínica del paciente, con una revisión transversal e histórica de los síntomas. La ausencia de síntomas psicóticos en el momento de la entrevista, especialmente si el paciente está tratado, no va en contra de un diagnóstico de esquizofrenia. Los antecedentes familiares pueden ser útiles si son positivos para esquizofrenia o trastorno bipolar, un trastorno del movimiento u otro síndrome genético.

Pruebas y resultados analíticos

En la evaluación inicial de un paciente psicótico se obtienen los estudios analíticos habituales para descartar enfermedades médicas frecuentes, especialmente síndrome confusional. En el caso prototípico, los valores analíticos serán normales, aunque es posible detectar anomalías discretas en pacientes agitados o en aquellos que han descuidado su salud (p. ej., manifestado por leucocitosis). A menudo se realizan algunas pruebas de detección sistemática más específicas para descartar enfermedades tratables y reversibles (p. ej., determinación de anticuerpos para la neurosífilis), aunque no hay una batería de análisis consensuada ([cuadro 28-5](#)). Está indicada la punción lumbar en todos los casos no claros de psicosis si la infección del sistema nervioso central (SNC) es una posibilidad clínica. Una buena norma global es dejar que la presentación clínica dirija el estudio apropiado.

Cuadro 28-5 Estudio médico inicial en la psicosis

Pruebas de imagen*

- RM para descartar enfermedades mielinizantes o tumores encefálicos (p. ej., meningioma)

Pruebas analíticas

- Hemograma
- Electrolitos
- BUN/creatinina
- Glucosa
- Calcio y fósforo
- TSH
- Pruebas de función hepática
- VSG
- Anticuerpos antinucleares
- Ceruloplasmina
- Detección sistemática de VIH[†]
- FTA-Abs para la sífilis (la RPR no es suficiente)
- Vitamina B₁₂ y folato
- Análisis de orina
- Panel de tóxicos en orina

Esta lista de pruebas no es exhaustiva, sino que representa simplemente un posible estudio inicial recomendado en el primer episodio de psicosis.

Consideraciones clínicas sobre las pruebas analíticas en la psicosis

- Los estudios analíticos solo complementan a la exploración física. Hay que considerar otras pruebas si la anamnesis y el cuadro clínico indican que podrían ser útiles (p. ej., EEG, placa de tórax, punción lumbar, evaluación neuropsiquiátrica, autoanticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato)
- Una detección sistemática amplia para trastornos infrecuentes sin sospecha clínica corre el riesgo de obtener resultados falsos positivos y no se recomienda por lo general
- Las pruebas genéticas solo están indicadas (actualmente) en caso de sospecha clínica de un síndrome genético (p. ej., SVCF)
- Probablemente, la mejor salvaguarda ante pasar por alto trastornos neuropsiquiátricos o médicos importantes causantes de psicosis es el seguimiento y la vigilancia a largo plazo, especialmente si aparecen nuevos síntomas o el cuadro clínico se modifica

* Controvertidos porque el rendimiento es bajo. (Sommer IE Sommer IE, de Kort GA, Meijering AL, et al. How frequent are radiological abnormalities in patients with psychosis? A Review of 1379 MRI Scans, Schizophr Bull, 2012.)

† Se recomienda como parte de la asistencia universal a todos los pacientes, incluidos los psicóticos.

BUN, nitrógeno ureico en sangre; EEG, electroencefalograma; FTA-Abs, absorción de anticuerpos treponémicos fluorescente; RM, resonancia magnética; RPR, reagina plasmática rápida; SVCF, síndrome velocardiofacial; TSH, hormona estimulante de la tiroides; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Basado en Coleman M, Gillberg C. The schizophrenias. A biological approach to the schizophrenia spectrum disorders. New York, 1996, Springer y Freudenreich O, Schulz SC,

Goff DC. Initial medical work-up of first-episode psychosis: a conceptual review, *Early Interv Psychiatry* 3(1):10–18, 2009.

Es importante la anamnesis relativa al consumo de drogas, complementada con un panel de tóxicos en orina (PTO) para descartar el consumo de drogas no referido. Sin embargo, un PTO negativo no prueba que el consumo de drogas no sea un factor relevante en la presentación clínica. Muchas drogas capaces de desencadenar psicosis no se analizan habitualmente (p. ej., ketamina, PCP, LSD), y el resultado positivo en la prueba dependerá del momento de la misma y las características del análisis en relación con la ingesta del compuesto. Y viceversa, un PTO positivo no demuestra que el compuesto sea responsable de la psicosis.

El rendimiento del EEG habitual estándar es bajo si se usa como prueba de cribado, especialmente por la elevada tasa basal de EEG anómalos en pacientes diagnosticados con esquizofrenia (en una muestra de primeros episodios, solo el 43% de los pacientes tenían un EEG normal).⁹³ No obstante, hay que plantearse especialmente el EEG en todos los casos en que no se pueda descartar un síndrome confusional, y en aquellos con antecedentes de traumatismo craneal o crisis epilépticas. La psicosis en un trastorno epiléptico puede ser el resultado directo de la crisis comicial (p. ej., psicosis ictal), pero también es posible su aparición en los períodos post- e interictal. La psicosis interictal, no obstante, solo tiene lugar tras muchos años de crisis mal controladas, y es improbable que constituya la primera manifestación de un trastorno epiléptico.⁹⁴ Aunque su relevancia diagnóstica es dudosa, un EEG anómalo, incluso solo ligeramente, en pacientes que están sufriendo su primer episodio de esquizofrenia confiere peor pronóstico en lo que respecta a la remisión de los síntomas positivos que el correspondiente a los pacientes en su primer episodio con un EEG normal tras 2 años de seguimiento.⁹³

Neuroimagen encefálica

Sigue siendo controvertido si hay que obtener una TC o una RM encefálica en el estudio inicial de la esquizofrenia, ya que los hallazgos accidentales aparecen con una frecuencia similar a la de los controles.⁹⁵ Además, solo rara vez estas pruebas conducirán al descubrimiento de un trastorno clínicamente relevante en ausencia de signos neurológicos (p. ej., un tumor del lóbulo frontal que se manifieste exclusivamente por psicosis).⁹⁶ No obstante, debido al coste y la morbilidad a largo plazo de la esquizofrenia, realizar una TC o una RM en una persona joven con psicosis cumple dos fines: descarta causas infrecuentes y tratables de psicosis, y respalda el diagnóstico de esquizofrenia, al garantizar a los pacientes que el diagnóstico clínico es correcto y es necesario proceder al tratamiento. Otras modalidades de imagen, como la PET o la SPECT, no ayudan al diagnóstico de esquizofrenia y solo deben solicitarse si hay que descartar trastornos específicos (p. ej., epilepsia).

Diagnóstico diferencial de la psicosis

La esquizofrenia es un diagnóstico de exclusión. Solo puede diagnosticarse si están presentes ciertos síntomas en ausencia de otras etiologías médicas o psiquiátricas.

Descartar un síndrome confusional es la consideración inicial más importante en cualquier paciente con psicosis, ya que aparecen alucinaciones y delirios en cerca del 40% de los casos

de síndrome confusional.⁹⁷ El inicio rápido de la psicosis (en horas o días), especialmente si se acompaña de fluctuaciones en los síntomas y alteraciones del nivel de conciencia, en un contexto clínico (es decir, una planta médica) y en el grupo de edad incorrecta (pacientes geriátricos) habla en gran medida a favor de síndrome confusional. El [cuadro 28-6](#) resume las enfermedades médicas que pueden imitar la esquizofrenia. Los siguientes trastornos que deben descartarse son las intoxicaciones por drogas, fármacos y tóxicos ([cuadro 28-7](#)). Sigue siendo posible que un paciente con diagnóstico conocido de esquizofrenia tenga un síndrome confusional, haya consumido drogas o desarrollado una enfermedad médica. En algunos casos son necesarios las exploraciones seriadas y el seguimiento longitudinal para establecer el diagnóstico.

Cuadro 28-6 Diagnóstico diferencial de las psicosis: I. Trastornos médicos

Epilepsia

Traumatismo craneal (antecedentes)

Demencias

- Enfermedad de Alzheimer
- Enfermedad de Pick
- Enfermedad por cuerpos de Lewy

Accidente cerebrovascular

Lesiones ocupantes de espacio y anomalías estructurales del encéfalo

- Tumores primarios del encéfalo
- Metástasis encefálicas secundarias
- Abscesos y quistes del encéfalo
- Esclerosis tuberosa
- Anomalías de la línea media (p. ej., agenesia del cuerpo caloso, quinto ventrículo)
- Malformaciones cerebrovasculares (p. ej., que afectan al lóbulo temporal)

Hidrocefalia

Enfermedades desmielinizantes

- EM
- Leucodistrofias (leucodistrofia metacromática, adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, enfermedad de Marchiafava-Bignami)
- Enfermedad de Schilder

Trastornos neuropsiquiátricos

- Enfermedad de Huntington
- Enfermedad de Wilson
- Enfermedad de Parkinson
- Ataxia de Friedreich

Trastornos autoinmunes

- LES
- Fiebre reumática (antecedentes)
- Síndromes paraneoplásicos
- Encefalitis antirreceptor de NMDA
- Miastenia grave

Infecciones

- Encefalitis víricas (p. ej., herpes simple, sarampión incluida la PEES, citomegalovirus, rubéola, Epstein-Barr, varicela)

- Neurosífilis
- Neuroborreliosis (enfermedad de Lyme)
- Infección por el VIH
- Infecciones parasitarias invasoras del SNC (p. ej., paludismo cerebral, toxoplasmosis, neurocisticercosis)
- Tuberculosis
- Sarcoidosis
- Infección por Cryptococcus
- Enfermedades por priones (p. ej., enfermedad de Creutzfeldt-Jakob)

Endocrinopatías

- Hipoglucemia
- Enfermedad de Addison
- Síndrome de Cushing
- Hiper- e hipotiroidismo
- Hiper- e hipoparatiroidismo
- Insuficiencia hipofisaria
- Narcolepsia
- Carencias nutricionales
- Carencia de magnesio
- Carencia de vitamina A
- Carencia de vitamina D
- Carencia de cinc
- Carencia de niacina (pelagra)
- Carencia de vitamina B₁₂ (anemia perniciosa)

Trastornos metabólicos (lista parcial)

- Metabolismo de los aminoácidos (enfermedad de Hartnup, homocistinuria, fenilcetonuria)
- Porfirias (aguda intermitente, variegata, coproporfiria hereditaria)
- Gangliosidosis GM₂
- Enfermedad de Fabry
- Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
- Enfermedad de Gaucher, tipo adulto

Anomalías cromosómicas

- Cromosomas sexuales (síndrome de Klinefelter, síndrome XXY)
- Síndrome del cromosoma X frágil
- SVCF

EM, esclerosis múltiple; LES, lupus eritematoso sistémico; PEES, panencefalitis esclerosante subaguda; SNC, sistema nervioso central; SVCF, síndrome velocardiofacial; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro 28-7 Diagnóstico diferencial de las psicosis: II. Intoxicaciones por sustancias (drogas, medicamentos, tóxicos)

Drogas

Asociadas con intoxicación

Alcohol
Esteroides anabolizantes
Anfetamina
Cannabis y cannabinoides sintéticos
Cocaína
Alucinógenos: LSD, MDMA
Inhalantes: pegamentos y disolventes
Opiáceos (meperidina)
Fenciclidina (PCP), ketamina
Hipnótico-sedantes: barbitúricos y benzodiazepinas
Nuevas drogas de diseño: sales de baño (metilendioxiptovalerona [MDPV])

Asociadas con abstinencia

Alcohol
Hipnótico-sedantes

Medicamentos

Grupos generales con algunos medicamentos seleccionados

Anestésicos y analgésicos (AINE incluidos)
Anticolinérgicos y antihistamínicos
Antiepilépticos (en dosis altas)
Antihipertensivos y medicamentos cardiovasculares (p. ej., digoxina)
Medicamentos antiinfecciosos (antibióticos [p. ej., fluoroquinolonas, TMP/SMX], antivirales [p. ej., nevirapina], tuberculostáticos [p. ej., INH], antiparasitarios [p. ej., metronidazol, mefloquina])
Antiparkinsonianos (p. ej., amantadina, levodopa)
Quimioterapéuticos (p. ej., vincristina)
Corticoesteroides (p. ej., prednisona, ACTH)
Interferón
Relajantes musculares (p. ej., ciclobenzaprina)
Medicamentos vendidos sin receta (p. ej., pseudoefedrina, cafeína en dosis excesivas)

Tóxicos

Monóxido de carbono
Metales pesados: arsénico, manganeso, mercurio, talio
Organofosforados

Preguntas diagnósticas clave para determinar la causalidad de un compuesto en la psicosis

¿Tiene el paciente antecedentes de psicosis?
¿Tiene el paciente antecedentes de consumo de drogas?

¿Ha empezado la psicosis tras iniciar una medicación? ¿Después de que el paciente ingresara en el hospital?

¿Hay signos de síndrome confusional?

ACTH, corticotropina; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; INH, isoniacida; LSD, dietilamida del ácido D-lisérgico; MDMA, metilendioximetanfetamina; TMP/SMX, trimetoprim/sulfametoxazol.

Una vez descartadas las enfermedades médicas e intoxicaciones, hay que considerar las enfermedades psiquiátricas que comparten síntomas característicos con la esquizofrenia ([cuadro 28-8](#)). Los episodios afectivos, tanto manía como depresión, pueden acompañarse de síntomas psicóticos en el punto álgido del episodio; se planteará entonces el diagnóstico de trastorno bipolar o depresión psicótica. En los períodos de estado de ánimo normal no hay psicosis. Aunque la distinción entre esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión psicótica no suele ser complicada, existe el solapamiento suficiente entre las categorías morbosas como para provocar incertidumbre en algunos casos. Los síntomas depresivos son frecuentes en la evolución de la esquizofrenia, tanto en los episodios de agravamiento psicótico como en el período siguiente a la resolución de la psicosis (depresión pospsicótica). Por tanto, la presencia de depresión no contradice el diagnóstico de esquizofrenia.^{98,99} En la práctica clínica, no obstante, los pacientes con síntomas afectivos prominentes en el contexto de un trastorno psicótico suelen diagnosticarse de trastorno esquizoafectivo, diagnóstico de validez dudosa y tan poca fiabilidad que nos lleva a preguntarnos por qué debería usarse siquiera.¹⁰⁰ Si la presentación consiste principalmente en delirios prominentes sin los síntomas auxiliares de la esquizofrenia, se diagnostica trastorno delirante. Todos los sistemas de clasificación especifican que solo puede diagnosticarse esquizofrenia si los síntomas han estado presentes durante un período de tiempo suficiente, para evitar el sobrediagnóstico. En la práctica clínica se encuentran formas atípicas de trastornos psicóticos transitorios y ausencia de déficit pospsicótico, que reciben distintos nombres según la zona (p. ej., bouffée delirante, trastorno psicótico agudo y transitorio, y trastorno psicótico breve).^{101,102} No está clara la nosología de esos casos con tan buen pronóstico, y es probable que algunos estén más próximos a los trastornos afectivos que a la esquizofrenia. Por último, ciertos trastornos de la personalidad (esquizotípico, esquizoide y paranoide) muestran síntomas atenuados de esquizofrenia.

Cuadro 28-8 Diagnóstico diferencial de las psicosis: III. Síndromes psiquiátricos*

Psicosis continua

Esquizofrenia

Trastorno esquizoafectivo, tipo bipolar (con episodios prominentes de manía)

Trastorno esquizoafectivo, tipo deprimido (con episodios depresivos prominentes)

Paranoia o trastorno delirante (delirios destacados como característica fundamental)

Folie à deux o trastorno psicótico compartido (en el cual los delirios son inducidos por otra persona)

Psicosis episódica

Depresión con características psicóticas
Trastorno bipolar (maníaco o deprimido) con episodios psicóticos
Trastorno esquizofreniforme (duración < 6 meses)
Trastorno psicótico breve (duración < 1 mes)

Rasgos de la esquizofrenia

Trastorno de la personalidad esquizotípico
Trastorno de la personalidad esquizoide
Trastorno de la personalidad paranoide

Otros

Trastorno de la personalidad límite
Síndrome de psicosis atenuada (posible esquizofrenia prodrómica)

* Terminología basada en el DSM-5 (Association AP. DSM-5). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. ed 5. (Copyright 2013). American Psychiatric Association.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la esquizofrenia se divide en el tratamiento de la fase aguda (es decir, tratamiento de un episodio agudo de psicosis) y el tratamiento de mantenimiento ([fig. 28-7](#)).

Figura 28-7 Algoritmo para el tratamiento global de la esquizofrenia.

Fase aguda

El tratamiento del episodio agudo suele requerir el uso de antipsicóticos, seguidos de tratamiento antipsicótico de mantenimiento y rehabilitación psicosocial de algún grado (en el [capítulo 42](#) encontrará las dosis deseables de antipsicóticos). En EE. UU., los antipsicóticos de segunda generación han sustituido en gran medida a los de primera generación, aunque el asunto de los riesgos/beneficios relativos de un grupo respecto al otro sigue siendo controvertido, y el antipsicótico usado debe elegirse de acuerdo con los factores de riesgo individuales y familiares y la tolerancia clínica (v. [capítulo 42](#)).

A menudo es necesario el ingreso psiquiátrico durante un episodio de psicosis aguda, especialmente en caso de incertidumbre diagnóstica, cuando el paciente está gravemente enfermo, carece de apoyo social, o hay riesgo de suicidio u homicidio. Independientemente del entorno terapéutico, es importante la instauración oportuna de un tratamiento antipsicótico para inducir la remisión sintomática. El retraso del tratamiento conduce a toxicidad psicosocial y posiblemente a un peor resultado en el paciente con un primer episodio.^{81,103} Todos los antipsicóticos son aproximadamente igual de eficaces para inducir la remisión tras un primer episodio de esquizofrenia (si se define como remisión sintomática [no funcional]). Los síntomas depresivos y la desmoralización son componentes inherentes a la esquizofrenia, y es necesario vigilarlos y tratarlos intensamente para prevenir el suicidio.

Si se suspenden los antipsicóticos tras el tratamiento del episodio inicial de la enfermedad en la esquizofrenia definida estrictamente (es decir, con signos de la enfermedad durante más de 6 meses), la mayoría de los pacientes recaerán antes de 1 año, y casi todos lo harán en los 2-3 años siguientes.^{104,105} Por este motivo, varias directrices han aconsejado tratar al menos 1-2 años con un antipsicótico tras la remisión de un primer episodio de psicosis y, solo entonces, suspender gradualmente el tratamiento con un seguimiento estrecho, de modo que sea posible reintroducir el tratamiento ante los primeros signos de recaída. La decisión de suspender el antipsicótico debe tomarse individualmente en cada caso, sopesando los riesgos y beneficios.

Mantenimiento

Los pacientes que han pasado por múltiples episodios requieren habitualmente tratamiento de mantenimiento indefinido con un antipsicótico para prevenir recaídas de la psicosis.¹⁰⁶ El tratamiento farmacológico continuo resulta superior en la prevención de descompensaciones e ingresos si se compara con una estrategia dirigida en la que el tratamiento se suspende periódicamente y reinstaura ante los signos de recaída.¹⁰⁷ Sin embargo, incluso con tratamiento de mantenimiento, cada año recaerá cierta proporción de pacientes, cifra que se estima en hasta el 40%.^{108,109} Al igual que en todas las enfermedades crónicas, el escaso cumplimiento a largo plazo de los antipsicóticos es un problema preocupante, agravado en la esquizofrenia por la ausencia de conciencia de enfermedad. El mal cumplimiento provoca recaídas sintomáticas, reingresos e intentos de suicidio.¹¹⁰ Un objetivo importante de la rehabilitación es mejorar el cumplimiento en un intento de evitar ingresos de puerta giratoria en los hospitales psiquiátricos que socavan las actividades de rehabilitación a largo plazo. Los factores que empeoran el cumplimiento (p. ej., consumo de drogas, efectos secundarios de los fármacos, régimen medicamentoso ineficaz) son un objetivo importante del tratamiento a largo plazo.^{111,112}

Los antipsicóticos, especialmente los de segunda generación, se diferencian lo suficiente en su perfil de efectos secundarios y eficacia en un paciente determinado como para que esté justificado intentar ciclos secuenciales de fármacos hasta encontrar el antipsicótico que mejor equilibre la eficacia con la tolerancia para un paciente concreto. La elección del antipsicótico debe tener en cuenta los efectos agravantes de los antipsicóticos sobre la morbilidad médica preexistente. Aunque los antipsicóticos son eficaces por lo general para controlar los síntomas positivos y reducir las tasas de recaída psicótica, el estudio sobre esquizofrenia Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE), patrocinado por el National Institute of Mental Health (NIMH) de EE. UU., confirmó las limitaciones de los antagonistas dopaminérgicos para el tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia.¹¹³ En este estudio de gran tamaño, una tasa elevada de abandono de los antipsicóticos (superior al 80%) a lo largo de 18 meses de tratamiento indicaba que la eficacia global o tolerancia eran subóptimas. Este estudio también documentó claramente las elevadas tasas de problemas metabólicos (aumento de peso, hiperglucemia y dislipidemia) asociadas con algunos antipsicóticos, que dificultan el cumplimiento a largo plazo.¹¹⁴

Cerca del 20% de los pacientes con esquizofrenia tendrán una respuesta insuficiente a todos los antipsicóticos de primera y segunda generación, excepto la clozapina. Esta debería ofrecerse a los pacientes resistentes al tratamiento,^{115,116} así como a los pacientes suicidas o violentos, en quienes también es más eficaz que los demás antipsicóticos ([fig. 28-8](#), sobre

esquizofrenia resistente al tratamiento).^{117,118} Hay que ofrecer clozapina en cuanto se detecte resistencia al tratamiento, no solo después de años de tratamiento ineficaz con otros antipsicóticos.¹¹⁹ En todos los pacientes con síntomas residuales es importante descartar el cumplimiento parcial o el incumplimiento del tratamiento, así como el mantenimiento del consumo de drogas para evitar tachar incorrectamente a un paciente de resistente.

Figura 28-8 Algoritmo para la esquizofrenia resistente al tratamiento. *Bien documentado con la dosis óptima (v. dosis en el [capítulo 42](#)), duración apropiada (6-8 semanas; algunos pacientes presentan demora en la respuesta) y cumplimiento correcto; ausencia de consumo de drogas. Se han descartado otros diagnósticos distintos de la esquizofrenia. (Basado en Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine, Arch Gen Psychiatry 45[9]:789–796, 1988; McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment, Am J Psychiatry 163[4]:600–610, 2006; Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia, N Engl J Med 353[12]:1209–1223, 2005; Volavka J, Czobor P, Sheitman B, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder, Am J Psychiatry 159[2]:255–262, 2002; VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, et al. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges, Am J Psychiatry 153[12]:1579–1584, 1996; y Bell R, McLaren A, Galanos J, et al. The clinical use of plasma clozapine levels, Aust N Z J Psychiatry 32[4]:567–574, 1998.)

Solo los antipsicóticos están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la esquizofrenia. En la práctica clínica muchos pacientes reciben fármacos distintos de los antipsicóticos (especialmente antidepresivos por depresión y ansiolíticos por ansiedad) como tratamiento sintomático de la psicopatología residual. La aportación de los eutimizantes en la esquizofrenia definida estrictamente es limitada.^{120,121} El valproato es útil como complemento en los episodios psicóticos agudos para acelerar la respuesta,^{122,123} y es posible que la lamotrigina potencie los efectos terapéuticos de la clozapina.¹²⁴⁻¹²⁶ Los agonistas parciales completos en el lugar de la glicina del receptor de NMDA (p. ej., d-cicloserina, glicina o d-serina) han mostrado cierta eficacia para los síntomas negativos.¹²⁷⁻¹²⁹ Hay ciertos indicios de mejora de los síntomas negativos y la consolidación de los recuerdos con la administración de D-cicloserina una vez a la semana.¹³⁰ La mejoría de la cognición con moduladores de AMPA o agonistas nicotínicos es un área de investigación activa, pero hasta la fecha estos medicamentos no están disponibles clínicamente.

Rehabilitación y tratamiento a largo plazo

La farmacoterapia en exclusiva no trata exhaustivamente la esquizofrenia, sino que es necesario un gran conjunto de tratamientos psicosociales auxiliares para abordar la sintomatología residual, las deficiencias de habilidades y el deterioro funcional que acompañan a la esquizofrenia ([tabla 28-3](#)). La escala y el alcance de estas actividades rehabilitadoras variarán según la gravedad de la enfermedad y los síntomas residuales. En

algunos pacientes, satisfacer necesidades básicas (p. ej., alojamiento) es un objetivo importante de la rehabilitación inicial. El abuso de drogas concomitante (diagnóstico dual) debe abordarse en un entorno terapéutico integrado para reducir el incumplimiento, las recaídas psicóticas y la violencia. En EE. UU., la tasa a lo largo de la vida de trastornos por consumo de sustancias se aproxima al 50% en los pacientes con esquizofrenia: el cuadro más frecuente es dependencia del alcohol, seguida de abuso de cannabis y cocaína.¹³¹

Tabla 28-3

Terapias psicosociales para la esquizofrenia

Modalidad	Objetivos
Terapia de apoyo individual	Involucrar al paciente en su tratamiento y rehabilitación
Psicoeducación	Mejorar las habilidades de gestión de la enfermedad
Terapia cognitivo-conductual (TCC)	Mejorar los síntomas residuales y el funcionamiento
Terapia de cumplimiento	Mejorar el cumplimiento de la medicación
Entrenamiento en habilidades sociales	Mejorar el ajuste social y las habilidades de vivir independiente
Rehabilitación laboral supervisada	Retorno al empleo pagado
Empleo protegido	Fomentar la permanencia en el trabajo
Hogares supervisados	Fomentar la pertenencia a la comunidad y prevenir la conversión en personas sin hogar
Intervenciones familiares	Mejorar el conocimiento y reducir el estrés de los familiares mediante habilidades de afrontamiento mejores; reducir los ingresos psiquiátricos
Tratamiento comunitario asertivo	Reducir los ingresos psiquiátricos y el riesgo para la comunidad
Intervenciones de economía de fichas	Mejorar las conductas adaptativas (higiene personal, interacciones sociales)
Intervenciones para trastornos por consumo de alcohol/drogas	Mejora de la motivación y estrategias conductuales para el tratamiento y la prevención de recaídas
Intervenciones de control del peso	Pérdida de peso para lograr un índice de masa corporal < 25

Basado en Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders, Aust N Z J Psychiatry 39(1-2):1-30, 2005; y Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements, Schizophrenia Bulletin 36(1):48-70, 2010.

En un subgrupo pequeño pero importante de pacientes hay que prevenir la violencia.¹³² Los antecedentes de violencia, consumo de drogas y rasgos sociopáticos son factores predictivos de violencia en el paciente con esquizofrenia. Para aquellos con el riesgo más alto de violencia se han desarrollado modelos de asistencia que incluyen compromiso activo (p. ej., tratamiento comunitario asertivo).^{133,134}

La familia es una parte integral en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia, y las intervenciones familiares son una de las intervenciones más eficaces cuando se combinan con medicamentos. Las familias ayudan a reducir las tasas de reingreso psiquiátrico en un 50% si se crea un entorno con niveles bajos de «emoción expresada», especialmente críticas hostiles.¹³⁵ Y, aún más importante, una orientación hacia la recuperación (en la forma en que se provee asistencia psiquiátrica al paciente con esquizofrenia), combinada con servicios de apoyo grupal, ha aportado a muchos pacientes una visión alternativa de su enfermedad, contrarrestando el estigma, los sentimientos de impotencia y la desesperanza (v. [capítulo 64](#)).

Pronóstico

Tasas de morbilidad y mortalidad

La esquizofrenia es una enfermedad potencialmente mortal. Padecer esquizofrenia reduce el promedio de expectativa de vida en 15 años,¹³⁶ en su mayor parte por suicidio, pero también debido a muerte cardiovascular prematura.¹³⁷ Hasta el 5% de los pacientes con esquizofrenia fallecerán por suicidio.¹³⁸ Por este motivo, la valoración del suicidio es una parte importante del tratamiento global de la esquizofrenia, especialmente en los primeros años siguientes al diagnóstico, cuando los pacientes tienen el riesgo máximo. El consumo de drogas, los trastornos depresivos y el incumplimiento de la medicación son factores de riesgo de suicidio importantes pero corregibles en personas con esquizofrenia.¹³⁹ Cerca del 40% de los pacientes con esquizofrenia sufren síndrome metabólico,¹¹⁴ y estos pacientes tienen tasas mayores de los factores de riesgo cardíaco de Framingham, bien establecidos, que los controles equiparables.¹⁴⁰ Por este motivo, la atención dispensada a los factores de riesgo cardíaco modificables, especialmente tabaquismo, dislipidemias y diabetes, ha pasado a ser una parte cardinal del tratamiento psiquiátrico.¹⁴¹⁻¹⁴³ Con este fin, el tratamiento global de la enfermedad crónica (autogestión de la enfermedad) se ha convertido en un aspecto preventivo importante de la atención a los pacientes con esquizofrenia.¹⁴⁴

Es trascendental animar a dejar de fumar, si bien resulta difícil, porque hasta dos terceras partes de los pacientes con esquizofrenia fuman, a menudo mucho. Además, la prevención intensiva del aumento de peso (que puede asociarse con el uso de antipsicóticos) resulta fundamental ([tabla 28-4](#)).

Tabla 28-4

Directrices de monitorización médica para prevenir la morbilidad en la esquizofrenia

	BS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
APM y AF	X												X
Tabaquismo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

	BS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Peso (índice de masa corporal [IMC])	X	X	X	X	X	X	X			X			X
Circunferencia de la cintura	X												X
Glucosa en ayunas*	X		X										X
Perfil de lípidos en ayunas*	X		X										X
Presión arterial	X		X				X						X
Discinesia tardía**	X						X						X
Detección sistemática médica†	X												X
Consejos sobre el estilo de vida	X						X						X

Tomado de Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia, *Am J Psychiatry* 161(8):1334–1349, 2004; Goff DC, Cather C, Evins AE, et al. Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists, *J Clin Psychiatry* 66(2): 183–194; quiz 147, 273–184, 2005; y De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, et al: Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation, *Br J Psychiatry* 199(2):99–105, 2011.

* Puede ser necesario un control más frecuente (p. ej., pacientes con olanzapina o clozapina).

** Control más frecuente en pacientes de alto riesgo (p. ej., paciente anciano que inicia un antipsicótico de primera generación).

† Incluye la revisión de las necesidades de detección sistemática médica (p. ej., colonoscopia, examen ocular), revisión de las vacunas requeridas y revisión de la necesidad de realizar pruebas de enfermedades infecciosas (p. ej., virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis C, tuberculosis):

- Las recomendaciones reflejan la necesidad de un mayor control del metabolismo en el período inicial tras la instauración de antipsicóticos de segunda generación.
- Clínicamente, puede estar indicado un control más intenso.
- Para profundizar en la guía, deben consultarse directrices más específicas.

Nota: los títulos de las columnas corresponden al número de los meses.

AF, antecedentes familiares; APM, antecedentes personales médicos; BS, basal.

Pronóstico referente a los síntomas y al funcionamiento

El pronóstico inmediato para la respuesta de los síntomas positivos a los fármacos antipsicóticos tras el primer episodio de esquizofrenia es bueno. En un estudio, tres cuartas

partes de los pacientes fueron considerados en remisión total respecto a los síntomas positivos después de 1 año.¹⁴⁵ Sin embargo, cerca del 80% de los pacientes recaerán tras el episodio inicial tratado en los 5 años siguientes a la suspensión de los antipsicóticos.¹⁴⁶ La prevención de recaídas y de la discapacidad consiguiente sigue siendo un tema importante de investigación; por desgracia, no está claro qué pacientes no precisarán tratamiento de mantenimiento. Además, el tratamiento menos intensivo al inicio de la enfermedad (es decir, una estrategia de dosis bajas con intentos de suspender los antipsicóticos), aunque no carece de riesgos, quizás confiera beneficios a largo plazo respecto al funcionamiento, aspecto sumamente importante.¹⁴⁷

El pronóstico funcional a largo plazo de la esquizofrenia es menos optimista, aunque no tan inevitablemente sombrío como se describe a veces. Una pequeña pero significativa proporción de pacientes (probablemente en torno al 10%) solo tendrán un episodio del que se recuperarán sin secuelas.¹⁴⁸ En la mayoría de los pacientes, los agravamientos ocasionales de los síntomas que requieren ingreso forman parte de la enfermedad. Entre los ingresos, los pacientes se debaten con síntomas residuales de grado variable.¹⁴⁹ Para estos pacientes, residir en la comunidad (es decir, no institucionalizados), de forma independiente o con cierto apoyo, es un objetivo realista. Son posibles resultados muy malos, con una mínima integración social y síntomas graves persistentes y necesidad de ingreso continuo (es decir, el subtipo kraepeliniano de esquizofrenia).¹⁵⁰ En EE. UU., el diagnóstico de esquizofrenia se asocia con un mal funcionamiento laboral. Se ha observado que el resultado en las sociedades rurales es mejor.¹⁵¹ Es difícil predecir el pronóstico para un paciente concreto. Los factores predictivos de mal pronóstico son un funcionamiento premórbido malo, el inicio en la infancia, antecedentes familiares de esquizofrenia, anomalías encefálicas (p. ej., TC o EEG anómalos), un inicio insidioso y la drogadicción en un hombre, mientras que un inicio más tardío de síntomas predominantemente positivos en una mujer confiere un mejor pronóstico (cuadro 28-9). No hay que pasar por alto que la evolución natural de cualquier enfermedad, pero especialmente de las enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, está determinada en gran medida por factores psicosociales (p. ej., acceso a la asistencia y al tratamiento de calidad; exclusión social debida al estigma).¹⁵²

Cuadro 28-9 Características de mal pronóstico en la esquizofrenia

- Hombre
- Antecedentes familiares de esquizofrenia
- Encéfalo anómalo (p. ej., EEG o RM anómalos)
- Mal ajuste premórbido
- Edad de comienzo joven
- Inicio insidioso
- Ausencia de conciencia de enfermedad
- Síntomas negativos persistentes
- Escasa respuesta a la medicación
- Duración prolongada de la psicosis no tratada
- Vivir en un país desarrollado

EEG, electroencefalograma; RM, resonancia magnética.

Controversias actuales y consideraciones futuras

El [cuadro 28-10](#) contiene un resumen de las controversias actuales y de las consideraciones futuras.

Cuadro 28-10 Controversias actuales y consideraciones futuras

Etiología y diagnóstico

¿Es diferente la esquizofrenia de la enfermedad maníaco-depresiva (dicotomía de Kraepelin)? ¿O son expresiones clínicas distintas de la misma vulnerabilidad genética a la psicosis (hipótesis unitaria) con algunos genes compartidos?

¿Existe un síndrome de esquizofrenia de múltiples causas pero con una vía final común que conecta la fisiopatología con los síntomas?

¿Están presentes anomalías del encéfalo antes del inicio de la enfermedad en todas las personas que desarrollan esquizofrenia, o puede desarrollarse el trastorno en un encéfalo «normal»?

¿Cuál es la arquitectura genética exacta de la esquizofrenia? ¿Existen unos pocos genes principales que, de alterarse, contribuyen a la esquizofrenia o hay muchos genes, cada uno de ellos con una pequeña contribución?

¿Afecta globalmente al encéfalo la esquizofrenia (p. ej., todas las neuronas glutamatérgicas de cada región encefálica) o existen anomalías específicas de región?

¿Es posible diagnosticar esquizofrenia en el estado prodrómico?

Tratamiento

¿Qué otros fármacos aparte de los bloqueantes de dopamina son útiles en el tratamiento global de la esquizofrenia, especialmente para los síntomas no psicóticos (síntomas negativos y cognitivos)?

¿Empeora el tratamiento con antipsicóticos el resultado de la enfermedad en algunos pacientes?

¿Qué tratamientos psicosociales mejoran la participación en el tratamiento?

¿Cómo puede prestarse una asistencia de alta calidad, coordinada y global en la esquizofrenia?

Prevención

¿Puede prevenir la esquizofrenia el tratamiento durante la fase prodrómica?

¿Qué estrategia podría reducir la diferencia en morbilidad médica entre pacientes con esquizofrenia y sus homólogos sin enfermedad mental?

¿Cómo podría reducirse el estigma de la esquizofrenia para que los pacientes reciban tratamiento antes?

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

|

1. Shorter E. *A history of psychiatry: from the era of the asylum to the age of Prozac*. New York: John Wiley & Sons; 1997.
2. Smoller JW, Craddock N, Kendler K, et al. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2013;381(9875):1371–1379.
3. McGrath J, Saha S, Welham J, et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*. 2004;2:13.
4. McGrath J, Saha S, Chant D, et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67–76.
5. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1123–1131.
6. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(6):565–571.
7. Hafner H, Maurer K, Loffler W, et al. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1993;162:80–86.
8. Fearon P, Morgan C. Environmental factors in schizophrenia: the role of migrant studies. *Schizophr Bull*. 2006;32(3):405–408.
9. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):12–24.
10. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence—conditional on genetic risk. *Schizophr Bull*. 2005;31(4):795–799.
11. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):261–280.
12. Picker JD, Coyle JT. Do maternal folate and homocysteine levels play a role in neurodevelopmental processes that increase risk for schizophrenia? *Harv Rev Psychiatry*. 2005;13(4):197–205.
13. Brown AS, Bottiglieri T, Schaefer CA, et al. Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):31–39.
14. Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(12):983–988.

15. St Clair D, Xu M, Wang P, et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA*. 2005;294(5):557–562.
16. Matheson SL, Shepherd AM, Laurens KR, et al. A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;133(1–3):133–142.
17. Sachdev P, Smith JS, Cathcart S. Schizophrenia-like psychosis following traumatic brain injury: a chart-based descriptive and case-control study. *Psychol Med*. 2001;31(2):231–239.
18. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007;370(9584):319–328.
19. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, et al. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 2002;325(7374):1199.
20. Kendler KS, Diehl SR. The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull*. 1993;19(2):261–285.
21. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, et al. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(4):361–367.
22. Kong A, Frigge ML, Masson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father’s age to disease risk. *Nature*. 2012;488(7412):471–475.
23. Zhang J-P, Malhotra AK. Genetics of schizophrenia: what do we know? *Curr Psychiatr*. 2013;12(3):25–33.
24. Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, et al. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2003;160(9):1580–1586.
25. DeLisi LE, Maurizio AM, Svetina C, et al. Klinefelter’s syndrome (XXY) as a genetic model for psychotic disorders. *Am J Med Genet B, Neuropsychiatr Genet*. 2005;135B(1):15–23.
26. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*. 2008;320(5875):539–543.
27. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1228–1238.
28. Snyder SH. Amphetamine psychosis: a “model” schizophrenia mediated by catecholamines. *Am J Psychiatry*. 1973;130(1):61–67.

29. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(8):776–786.
30. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009;35(3):549–562.
31. Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1311–1317.
32. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1):13–23.
33. Davis KL, Kahn RS, Ko G, et al. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991;148(11):1474–1486.
34. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001;158(9):1367–1377.
35. Lieberman JA, Dunbar G, Segreti AC, et al. A randomized exploratory trial of an alpha-7 nicotinic receptor agonist (TC-5619) for cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(6):968–975.
36. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE, et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999–2011. *Psychiatr Serv*. 2013;64(1):44–50.
37. Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;45(1):17–25.
38. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*. 1999;122(Pt 4):593–624.
39. Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, et al. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci*. 2012;35(1):57–67.
40. Lisman JE, Coyle JT, Green RW, et al. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci*. 2008;31(5):234–242.
41. Benes FM. Amygdalocortical circuitry in schizophrenia: from circuits to molecules. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):239–257.
42. Kleinman JE, Law AJ, Lipska BK, et al. Genetic neuropathology of schizophrenia: new approaches to an old question and new uses for postmortem human brains. *Biol Psychiatry*. 2011;69(2):140–145.

43. Guillozet-Bongaarts AL, Hyde TM, Dalley RA, et al. Altered gene expression in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2013.
44. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*. 1976;2(7992):924–926.
45. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(20):11650–11655.
46. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, et al. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;49(1–2):1–52.
47. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(10):805–818: discussion 819-820.
48. Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, et al. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(5):433–440.
49. Fitzsimmons J, Kubicki M, Shenton ME. Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(2):172–187.
50. Hulshoff Pol HE, Kahn RS. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008;34(2):354–366.
51. Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(2):139–149.
52. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry*. 2013;170(6):609–615.
53. Fusar-Poli P, McGuire P, Borgwardt S. Mapping prodromal psychosis: a critical review of neuroimaging studies. *Eur Psychiatry*. 2012;27(3):181–191.
54. Meyer-Lindenberg A. Neuroimaging and the question of neurodegeneration in schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2011;95(4):514–516.
55. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):636–645.

56. Leonard S, Freedman R. Genetics of chromosome 15q13-q14 in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2006;60(2):115–122.
57. Paylor R, Glaser B, Mupo A, et al. Tbx1 haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: implications for 22q11 deletion syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(20):7729–7734.
58. Ford JM. Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology*. 1999;36(6):667–682.
59. Umbricht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005;76(1):1–23.
60. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, et al. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(8):811–822.
61. Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, et al. Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry*. 2000;48(2):99–109.
62. Manoach DS. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res*. 2003;60(2–3):285–298.
63. Gur RE, McGrath C, Chan RM, et al. An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002;159(12):1992–1999.
64. Romaniuk L, Honey GD, King JR, et al. Midbrain activation during Pavlovian conditioning and delusional symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(12):1246–1254.
65. Holt DJ, Coombs G, Zeidan MA, et al. Failure of neural responses to safety cues in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(9):893–903.
66. Javitt DC. Sensory processing in schizophrenia: neither simple nor intact. *Schizophr Bull*. 2009;35(6):1059–1064.
67. Green MF, Helleman G, Horan WP, et al. From perception to functional outcome in schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(12):1216–1224.
68. Friston KJ. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res*. 1998;30(2):115–125.
69. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(9):700–711.

70. Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, et al. Aberrant “default mode” functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007;164(3):450–457.
71. Bluhm RL, Miller J, Lanius RA, et al. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull*. 2007;33(4):1004–1012.
72. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(4):1279–1284.
73. Esslinger C, Walter H, Kirsch P, et al. Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant. *Science*. 2009;324(5927):605.
74. Rasetti R, Sambataro F, Chen Q, et al. Altered cortical network dynamics: a potential intermediate phenotype for schizophrenia and association with ZNF804A. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(12):1207–1217.
75. Liu B, Song M, Li J, et al. Prefrontal-related functional connectivities within the default network are modulated by COMT val158met in healthy young adults. *J Neurosci*. 2010;30(1):64–69.
76. Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, et al. Functional-anatomic fractionation of the brain’s default network. *Neuron*. 2010;65(4):550–562.
77. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull*. 2009;35(3):509–527.
78. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry*. 1996;30(5):587–599.
79. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(3):220–229.
80. Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS, et al. At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. *Am J Psychiatry*. 2011;168(8):800–805.
81. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, et al. 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.
82. Hill M, Crumlish N, Clarke M, et al. Prospective relationship of duration of untreated psychosis to psychopathology and functional outcome over 12 years. *Schizophr Res*. 2012;141(2–3):215–221.

83. Hoff AL, Svetina C, Shields G, et al. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005;78(1):27–34.
84. Fuller R, Nopoulos P, Arndt S, et al. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry.* 2002;159(7):1183–1189.
85. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J.* 1980;280(6207):66–68.
86. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry.* 1987;151:145–151.
87. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(12):538–546.
88. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, et al. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(2):165–171.
89. Carpenter Jr WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry.* 1988;145(5):578–583.
90. David AS. Insight and psychosis. *Br J Psychiatry.* 1990;156:798–808.
91. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, et al. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(10):826–836.
92. McEvoy JP, Johnson J, Perkins D, et al. Insight in first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2006;36(10):1385–1393.
93. Manchanda R, Norman R, Malla A, et al. EEG abnormalities and two year outcome in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;111(3):208–213.
94. Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *Am J Psychiatry.* 1998;155(3):325–336.
95. Sommer IE, de Kort GA, Meijering AL, et al. How frequent are radiological abnormalities in patients with psychosis? A review of 1379 MRI scans. *Schizophr Bull.* 2013;39(4):815–819.
96. Lubman DI, Velakoulis D, McGorry PD, et al. Incidental radiological findings on brain magnetic resonance imaging in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106(5):331–336.

97. Webster R, Holroyd S. Prevalence of psychotic symptoms in delirium. *Psychosomatics*. 2000;41(6):519–522.
98. an der Heiden W, Konnecke R, Maurer K, et al. Depression in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(3):174–184.
99. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, et al. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009;35(2):383–402.
100. Vollmer-Larsen A, Jacobsen TB, Hemmingsen R, et al. Schizoaffective disorder—the reliability of its clinical diagnostic use. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(5):402–407.
101. Pillmann F, Haring A, Balzuweit S, et al. Bouffée délirante and ICD-10 acute and transient psychoses: a comparative study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2003;37(3):327–333.
102. Pillmann F, Haring A, Balzuweit S, et al. The concordance of ICD-10 acute and transient psychosis and DSM-IV brief psychotic disorder. *Psychol Med*. 2002;32(3):525–533.
103. Perkins DO, Gu H, Boteva K, et al. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1785–1804.
104. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1835–1842.
105. Emsley R, Oosthuizen PP, Koen L, et al. Symptom recurrence following intermittent treatment in first-episode schizophrenia successfully treated for 2 years: a 3-year open-label clinical study. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(4):e541–e547.
106. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9831):2063–2071.
107. Carpenter Jr WT, Hanlon TE, Heinrichs DW, et al. Continuous versus targeted medication in schizophrenic outpatients: outcome results. *Am J Psychiatry*. 1990;147(9):1138–1148.
108. Hogarty GE, Ulrich RF. The limitations of antipsychotic medication on schizophrenia relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment. *J Psychiatr Res*. 1998;32(3–4):243–250.
109. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med*. 2002;346(1):16–22.

110. Novick D, Haro JM, Suarez D, et al. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2010;176(2–3):109–113.
111. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(12):1121–1128.
112. Day JC, Bentall RP, Roberts C, et al. Attitudes toward antipsychotic medication: the impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(7):717–724.
113. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1209–1223.
114. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res.* 2005;80(1):19–32.
115. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(9):789–796.
116. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry.* 2006;163(4):600–610.
117. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(1):82–91.
118. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, et al. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(6):622–629.
119. Agid O, Arenovich T, Sajeew G, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(11):1439–1444.
120. Leucht S, McGrath J, White P, et al. Carbamazepine augmentation for schizophrenia: how good is the evidence? *J Clin Psychiatry.* 2002;63(3):218–224.
121. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(2):177–186.

122. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, et al. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(1):182–192.
123. Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res*. 2004;70(1):33–37.
124. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP, et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry*. 2003;54(11):1241–1248.
125. Kremer I, Vass A, Gorelik I, et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004;56(6):441–446.
126. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, et al. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res*. 2007;93(1–3):109–116.
127. Goff DC, Tsai G, Levitt J, et al. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(1):21–27.
128. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, et al. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(1):29–36.
129. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ebstein R, et al. D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2005;57(6):577–585.
130. Goff DC. D-cycloserine: an evolving role in learning and neuroplasticity in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012;38(5):936–941.
131. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264(19):2511–2518.
132. Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, et al. A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(5):490–499.
133. Stein LI, Test MA. Alternative to mental hospital treatment I. Conceptual model, treatment program, and clinical evaluation. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37(4):392–397.
134. Burns BJ, Santos AB. Assertive community treatment: an update of randomized trials. *Psychiatr Serv*. 1995;46(7):669–675.

135. Hogarty GE, Anderson CM, Reiss DJ, et al. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia. I. One-year effects of a controlled study on relapse and expressed emotion. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43(7):633–642.
136. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry*. 1998;173:11–53.
137. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;150(6):1115–1121.
138. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(3):247–253.
139. Hawton K, Sutton L, Haw C, et al. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry*. 2005;187:9–20.
140. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res*. 2005;80(1):45–53.
141. Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(8):1334–1349.
142. Goff DC, Cather C, Evins AE, et al. Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(2):183–194.
143. Vanderlip ER, Fiedorowicz JG, Haynes WG. Screening, diagnosis, and treatment of dyslipidemia among persons with persistent mental illness: a literature review. *Psychiatr Serv*. 2012;63(7):693–701.
144. Salerno A, Margolies P, Cleek A, et al. Best practices: wellness self-management: an adaptation of the illness management and recovery program in New York State. *Psychiatr Serv*. 2011;62(5):456–458.
145. Lieberman J, Jody D, Geisler S, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(5):369–376.
146. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(3):241–247.
147. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: Long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2013.

148. Ciompi L. The natural history of schizophrenia in the long term. *Br J Psychiatry*. 1980;136:413–420.

149. Stephens JH. Long-term prognosis and followup in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1978;4(1):25–47.

150. Keefe RS, Lobel DS, Mohs RC, et al. Diagnostic issues in chronic schizophrenia: kraepelinian schizophrenia, undifferentiated schizophrenia, and state-independent negative symptoms. *Schizophr Res*. 1991;4(2):71–79.

151. Leff J, Sartorius N, Jablensky A, et al. The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychol Med*. 1992;22(1):131–145.

152. Farmer PE, Nizeye B, Stulac S, et al. Structural violence and clinical medicine. *PLoS Med*. 2006;3(10):e449.

(Stern, 20171024, pp. 323.e1-323.e3)

Stern, T. A. (20171024). *Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica, 2nd Edition* [VitalSource Bookshelf version]. Retrieved from <https://bookshelf.vitalsource.com/books/9788491132301>

La cita indicada es una instrucción. Compruebe cada cita antes del uso para obtener una mayor precisión.