

Daniel Sotelo

CONTROVERSIAS ACTUALES DEL DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA



Gador



Luradon[®]

Lurasidona 20-40-60-80 mg

Atípico con eficacia antidepresiva

 Afinidad por las necesidades del paciente ⁽¹⁾

 Favorable perfil metabólico ⁽²⁾

- Eficacia antidepresiva en Depresión Bipolar ^(2,3)
- Eficacia en todo el espectro de los síntomas de la Esquizofrenia ⁽⁴⁾

4 CONCENTRACIONES

20

40

60

80



PRESENTACIONES: ENVASES CON 30 COMPRIMIDOS CONTENIENDO 20, 40, 60 Y 80 MG DE LURASIDONA

Siguiendo pautas internacionales, LURADON[®] se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT.
PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones.
Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a farmacovigilancia@gador.com o al 0-800-220-2273 (CARE).

1. Prospecto de Luradon[®], FUR ANMAT Diciembre 2021, Gador S.A.

2. Bawa R et al. Lurasidone: A New Treatment Option for Bipolar Depression - A Review. *Innov Clin Neurosci*. 2015;12(1-2):21-23.

3. Franklin R et al. Lurasidone for the treatment of bipolar depression: an evidence-based review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015; 11:2143-2152.

4. Loebel A et al. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies. *European Psychiatry* 2015; 30:26-31.



Para más información sobre LURADON[®] visite www.gador.com

Información exclusiva para profesionales de la salud, prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos sin autorización de Gador S.A.





CONTENIDO

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	3
DIAGNOSTICAR ES UNA CONTROVERSIAS	3
A. EL VÍNCULO ESQUIZOFRENIA/PSICOSIS	
B. EL DÉFICIT COGNITIVO ES UN COMPONENTE CENTRAL, PERO NO UN CRITERIO DIAGNÓSTICO	
C. EL DIAGNÓSTICO SIEMPRE ES TARDÍO	
D. LA CLÍNICA ES NECESARIA PERO NO SUFICIENTE	
E. CONTROVERSIAS DIAGNÓSTICAS, PROBLEMAS TERAPÉUTICOS	
F. LOS EFECTOS DEL DIAGNÓSTICO PUEDEN NO SER LOS EFECTOS DE LA PATOLOGÍA	
CONCLUSIONES	13
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales por lo que se deslinda a Gador S.A de toda responsabilidad al respecto.

Coordinación de edición: Carolina Pangas - editorial@polemos.com.ar
Diseño y diagramación: D.I. Pilar Diez - mdpdiez@gmail.com



CONTROVERSIAS ACTUALES DEL DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA

Daniel Sotelo

Médico Psiquiatra. Magister en Psiconeurofarmacología.
Investigador Principal en Neurociencias, Centro Médico Luquez,
Córdoba, Argentina. Asociación Argentina de Psiquiatras.
danielgsotelo@gmail.com



“Es curioso que no le resulta simple, al diagnosticador, poder indicar exactamente porqué llega al diagnóstico de esquizofrenia”

Henricus Rümke

Resumen

La esquizofrenia es una patología de presentación tan heterogénea que, probablemente, bajo su denominación, pretendidamente unívoca, se encuentren, en realidad, un variado grupo de trastornos psiquiátricos. En su evolución se destacan los accesos de psicosis, que suelen conducir al diagnóstico y adquirir el matiz de característicos, pero que se producen sobre la base de una crónica y progresiva declinación cognitiva y afectiva que configura el núcleo del proceso y determina su compleja evolución.

Los avances científicos ocurridos en las últimas décadas, principalmente en fisiopatología, genética y terapéutica, no parecen haberse trasladado en igual magnitud, a los resultados clínicos y el pronóstico de los pacientes.

Las controversias alrededor de esta patología son tan variadas como sus formas de expresión y abarcan desde conceptos clínicos, etiológicos, fisiopatológicos, evolutivos y terapéuticos hasta cuestionamientos epistemológicos y sociológicos.

A las observaciones críticas que comienzan por su propia denominación, con el sólido argumento de que le añade, al propio peso de la patología, el poderoso efecto del estigma, le siguen desacuerdos sobre sus características distintivas, sobre el momento de su comienzo, sobre su evolución en el tiempo, su pronóstico, sus causas y, fundamentalmente, aunque no desentendido del resto, las limitaciones de los tratamientos actuales y las necesidades de abordajes novedosos y efectivos.

Introducción

La esquizofrenia afecta a aproximadamente el 1% de la población mundial con una prevalencia similar en diversas culturas y áreas geográficas. Sus formas de presentación son variadas, por lo que no se observan síntomas que sean exclusivos o evidentes en todos los casos (Thaker &

Carpenter, 2001) probablemente porque no se trate de una única entidad sino, en realidad, de un síndrome complejo y heterogéneo (Fanous, 2015). Es un trastorno crónico y debilitante caracterizado por una combinación de síntomas positivos y negativos, disfunción cognitiva, trastornos afectivos y motores que suelen determinar un deterioro en la funcionalidad y disminución en la calidad de vida de los pacientes (Kahn et al., 2015; Krongmann et al., 2019) y de su expectativa entre 13 y 15 años (Hjorthøj et al., 2017). Se asocia con una elevación de depresión, abuso de sustancias, aislamiento social y suicidio (Lewis & Gonzalez-Burgos, 2006), comorbilidad cardiovascular y metabólica (Holt et al., 2015). Es considerada una de las mayores causas de discapacidad en todo el mundo (Carpenter & Koenig, 2008; Faden & Citrome, 2023). A pesar de todos esos indicadores, solo 1 de cada 3 pacientes realiza tratamiento especializado (Sharev, 2022).

No existen definiciones respecto de la fisiopatología o la etiopatogenia, pero se proponen una serie de interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales, que son la base de las principales hipótesis relacionadas a la patología (Zamanpoor, 2020).

El objetivo del presente trabajo será examinar algunas de esas áreas controversiales que rodean al diagnóstico de este cuadro, sin la aspiración de que el lector dé por cerrada ninguna discusión sino, por el contrario, que pueda encontrar más o mejores motivos para multiplicar el interés de todas sus facetas.

Diagnosticar es una controversia

El establecimiento de límites en psicopatología siempre resulta una tarea compleja y una posible fuente de controversias. Las entidades nosológicas tienen múltiples áreas de conflicto y entrecruzamiento. El DSM 5, que establece los diagnósticos a través de criterios operativos, prescinde de postulados etiológicos y/o fisiopatológicos, para mejorar la comunicación y aspirar a un consenso, al mismo tiempo que habilita más de 100 clases diferentes de esquizofrenias, si se combinan los ítems que componen sus criterios (Stip, 2009). Esta multiplicidad de formas

plantea serias dudas sobre la validez de su definición (Stip, 2009).

Fue Kraepelin quien trazó el límite de la enfermedad maníaco depresiva con la demencia precoz (posteriormente llamada esquizofrenia por Bleuler), observando el curso temporal y utilizando la ausencia o la presencia de deterioro en una y otra como principal factor de distinción (Fanous, 2015), mientras remarcaba dentro de sus aspectos evolutivos esenciales, a los síntomas negativos y la disfunción cognitiva (Falkai et al., 2015). Este paradigma de separación nosológica (que implica la existencia de patologías diferentes, cada una con mecanismos etiopatogénicos, enfoques terapéuticos y pronósticos de resultados únicos) entre la esquizofrenia y los trastornos afectivos, es la base del enfoque categórico para la clasificación de los trastornos psíquicos (Sharev et al., 2022).

La base de la división entre síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia se sustenta en la concepción de síntomas fundamentales (asociaciones anormales, autismo, afectos comprometidos y ambivalencia) y accesorios (delirios, alucinaciones, aislamiento social y disminución de los impulsos) propuestas por Bleuler (Loch, 2019). El núcleo principal de la patología, para Bleuler y también para Kraepelin, no eran los síntomas psicóticos, a los que consideraban secundarios.

En la década de 1940 esta suerte de jerarquía en las manifestaciones experimentó una inversión, con la iniciativa de Kurt Schneider, de síntomas de primer orden de la esquizofrenia (SPO) a una serie de síntomas psicóticos. Estos incluyen alucinaciones auditivas que se refieren al paciente en tercera persona, cambios subjetivos en la percepción de los propios pensamientos (inserción, robo o difusión de pensamiento) y experiencias de pasividad, donde las sensaciones y emociones son controladas por fuerzas externas (Jauhar et al., 2022).

Esta propuesta, dirigida a desarrollar una herramienta que simplifique el diagnóstico en médicos no especializados (Tschoeke et al., 2014) tuvo un efecto colateral globalmente extendido, se constituyó en el eje principal del diagnóstico para los psiquiatras.

La especificidad de los SPO para arribar al diagnóstico de esquizofrenia no está basado en la evidencia (Nordgaard et al., 2008), por el contrario, ésta indica que carecen de valor y que no se suman de manera significativa a la validez externa mostrada por delirios y alucinaciones no incluidos dentro de esos síntomas (Cuesta & Peralta, 2020). A pesar de que El DSM 5 los eliminó por esta razón (Carpenter, 2013; Heinz et al., 2016), aún prevalecen en los sistemas de clasificación bajo la denominación de síntomas positivos (American Psychiatric Association, 2014; Peralta & Cuesta, 2020), manteniendo la asociación casi específica entre psicosis y esquizofrenia, a la altura de manifestaciones patognomónicas (Tschoeke et al., 2014; Cuesta & Peralta, 2020; Jauhar et al., 2022). En realidad, no existe una presentación patognomónica y, aunque los síntomas psicóticos puedan hacer que el paciente reciba atención por primera vez y ser los más preocupantes y evidentes, cualquier manifestación puede ser predominante (Faden & Citrome, 2023). Incluso, las principales formas desarrolladas por Kraepelin, que encontraron una rúbrica en la construcción sindromática de los subtipos paranoide, catatónico, desorganizado y residual del DSM III, en 1980 fueron eliminadas en el DSM 5 debido a la evidencia de su escasa validez, confiabilidad y estabilidad longitudinal (Braff et al., 2013; Fanous, 2015).

a. El vínculo esquizofrenia/psicosis

La variabilidad clínica de la esquizofrenia continúa en el centro del debate de la especialidad y sigue representando un problema insoluble, aunque en los últimos años se ha avanzado en afianzar como sus principales dominios sintomáticos a los síntomas positivos, negativos, la desorganización y el déficit cognitivo (Peralta & Cuesta, 2001; Dickinson et al., 2007). A pesar de ello y de numerosa evidencia en sentido contrario, su definición sigue recayendo, de forma prácticamente excluyente, sobre los síntomas psicóticos positivos (American Psychiatric Association, 2013; Loch, 2019).

En ciencias de la salud la psicosis es un síntoma, es decir, una manifestación subjetiva que experimenta un individuo, que puede señalar (aunque no siempre sea así) algún proceso patológico de naturaleza psiquiátrica, neurológica, clínica o toxicológica (Arciniegas, 2015; Griswold, 2015). En las últimas décadas, las propuestas para definir su perímetro se trasladaron desde criterios basados en la limitación funcional o la pérdida de los límites del yo, demasiado ambiguos e inclusivos (Arciniegas, 2015), a propuestas más sintomáticas, basadas en modelos médicos, más restrictivos (Bürgy, 2008), pero que tampoco resultaron exentos de complicaciones. La psicosis, limitada a expresiones sintomáticas, se establece por la presencia de alucinaciones y delirios que provocan un detrimento del criterio de realidad (Arciniegas, 2015). Aun así, estas alteraciones en la sensopercepción y en el contenido del pensamiento, que pueden señalar el extremo más severo de un amplio espectro de trastornos psiquiátricos, pueden también encontrarse fuera de ellos y no revestir carácter patológico (Water & Fernyhough, 2017; McKay et al., 2021). Su sola verificación no basta, en ningún caso, para rubricar un veredicto diagnóstico, ni para disponer una iniciativa terapéutica.

Una de las patologías donde frecuentemente suceden alucinaciones y delirios es la esquizofrenia (Waters & Fernyhough, 2017). Aunque muchas veces se la ha considerado como la “psicosis modelo” no es la única condición donde ocurren alteraciones en percepción, contenido de pensamiento y criterio de realidad. Estos síntomas, en efecto, son manifestaciones psicopatológicas comunes en diferentes trastornos mentales (Nordgaard et al., 2008; Faden & Citrome, 2023). Existe evidencia convincente de que las manifestaciones psicóticas se expresan en la población en un continuo de diversos grados de gravedad, que van desde la normalidad hasta la psicosis en toda regla (Loch, 2019). Es común observarlas, por ejemplo, en estrés postraumático (Clifford et al., 2018), ansiedad y depresión (Varghese et al., 2011), trastorno bipolar (Glahn et al., 2007; Rosen et al., 2011), trastorno límite de la personalidad (TLP) (Beatson, 2019), trastorno obsesivo compulsivo (Solem et al., 2015) y trastorno de identidad disociativo (TID) (Humps-

Causas clínicas y psiquiátricas de psicosis

Clínicas	Psiquiátricas
Delirium	Trastornos esquizoafectivo
Demencia	Trastorno bipolar
Abuso de sustancias	Trastorno depresivo mayor
Trastornos tiroideos	Depresión postparto
Lupus eritematoso sistémico	Episodio psicótico breve
Epilepsia del lóbulo temporal	Trastorno delirante
Tumor	Trastorno esquizofreniforme
Encefalitis anti-receptor NMDA	Trastorno obsesivo compulsivo
Porfiria aguda intermitente	Trastorno dismórfico corporal
Enfermedad de Wilson	Trastorno de la personalidad esquizotípico
Neurosífilis	Trastorno límite de la personalidad
Deficiencia vitamínica	Trastorno del espectro autista
Síndrome de Cushing	Trastorno por estrés postraumático
HIV	Trastorno de identidad disociativo
Enfermedad de Parkinson	
Esclerosis múltiple	
Psicosis inducida por medicación	
Lesión cerebral traumática	
Enfermedad de Huntington	
Sepsis	

Modificado de Faden & Citrome (2023). Causas de psicosis médicas y psiquiátricas

ton et al., 2020), como así como en la población general (Coughlan et al., 2022). La esquizofrenia representaría, en realidad, menos de la mitad de los trastornos psicóticos que se diagnostican (Perala et al., 2007). Es decir, la psicosis puede formar parte de muchos trastornos psiquiátricos, la esquizofrenia es sólo uno de ellos.

Las experiencias psicóticas que suceden en la población general o la psicosis subclínica es otro de los argumentos que debilitan la idea de que estas expresiones señalan de modo inequívoco, el diagnóstico de esquizofrenia. Las tasas de prevalencia de síntomas psicóticos en la población general superan ampliamente a la prevalencia de esta patología (Stip, 2009; Loch et al., 2011).

La prevalencia de psicosis subclínica es de alrededor del 5%. Aproximadamente entre el 75% y el 90% de estas experiencias son transitorias y desaparecen con el tiempo (van Os et al., 2009; Stip, 2009; Coughlan, 2022). En un estudio realizado en la población de Sao Paulo, el 38% de las personas encuestadas presentó por lo menos un síntoma psicótico a lo largo de su vida, pero solo el 5.4% presentó síntomas psicóticos clínicamente relevantes y menos del 2% un diagnóstico de psicosis no afectiva (Loch et al., 2011), con lo cual, en la gran mayoría de la muestra, los síntomas no forman parte de un proceso psicopatológico significativo. Si bien, en la mayoría de los casos, estos fenómenos no persisten, pueden constituir factores de riesgo para los trastornos psiquiátricos en general (Loch, 2019). Es posible que dentro de los síntomas que persisten, una parte alcance el rango patológico, pero otros puedan continuar como experiencias ligadas a experiencias culturales o espirituales (Coughlan, 2022). En este sentido, la repercusión subjetiva del fenómeno percibido puede ser determinante para convertirlo o no, en una manifestación clínica. Cuando los contenidos son negativos, por ejemplo, alucinaciones de naturaleza peyorativa o descalificante, es probable que produzca un malestar subjetivo que promueva la experiencia sintomática (Stip, 2009), sumados a factores de riesgo ambiental o genético al que pueda ser o estar expuesto el sujeto (van Os, 2009).

La equiparación entre psicosis y esquizofrenia ha sido una complicación habitual que conduce a amargas consecuencias. Más allá de las discusiones teóricas o académicas, la más grave, seguramente, es la probabilidad de instaurar tratamientos inadecuados a pacientes que presentan síntomas psicóticos, pero que no padecen esta patología. Si es posible pensar en efectos aún más negativos, valen los casos donde las experiencias psicóticas suceden en poblaciones sin psicopatología. En estas personas, el automatismo psicosis/esquizofrenia, no concluye en una indicación desacertada sino, directamente, en un tratamiento innecesario.

b. El déficit cognitivo es un componente central, pero no un criterio diagnóstico

Los déficits cognitivos en la esquizofrenia han sido largamente descritos y son inherentes a la patología (Keefe & Khan, 2013; Krogmann et al., 2019; Gebreegziabhere et al., 2022; Vita et al., 2022). Aunque no hayan sido incluidos como criterio diagnóstico en el DSM 5, a pesar de sostenidos intentos (Keefe, 2008) sí se avanzó en su figura como especificador (American Psychiatric Association, 2013). La disfunción es altamente prevalente, prácticamente todos (98%) los pacientes experimentan una declinación respecto de su estado premórbido (Keefe, 2005) y se observan desde una edad temprana, con frecuencia, previo al diagnóstico (Gur et al., 2014; Vita et al., 2022).

En los últimos años, diferentes grupos trabajan en el conocimiento y la posible intervención sobre el problema (Gebreegziabhere et al., 2022). Uno de ellos es el consenso MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) que identificó los siete dominios con mayor afectación en los pacientes que padecen esquizofrenia y una batería para poder evaluarlos (Marder & Fenton, 2004; Carpenter, & Koenig, 2008; Gebreegziabhere et al., 2022). Las funciones más afectadas son velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, *working memory* (WM), aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento y resolución de problemas y cognición social (Green et al., 2004).

Los déficits en las funciones cognitivas representan una elevación del riesgo para el desarrollo de la patología, son previos a primer episodio psicótico que lleva al diagnóstico, continúan de manera independiente de los síntomas positivos y predicen, mejor que estos, la funcionalidad de los pacientes (Gold et al., 2012; Keefe & Khan, 2013).

Los resultados funcionales, es decir, el rendimiento personal, laboral, académico, familiar y social, la autonomía y la vida independiente, tienen un fuerte vínculo con los déficits en la cognición (Bonilha et al., 2008) que, a su vez, tienen un poder predictivo sobre esos resultados (Keefe & Fenton, 2007; Bell et al., 2009; Green & Harvey, 2014) y los predicen mejor que ningún otro dominio (Keefe & Fenton, 2007; Bell et al., 2009). Este déficit es una característica central de la esquizofrenia (Walker et al., 2017; Jauhar et al., 2022). Valorarlo adecuadamente es una necesidad para la clínica y la investigación. Los avances que ha habido en su conocimiento, sumado al desarrollo de herramientas evaluativas, además de promover una reparación por tantos años de postergación, permite revisar los objetivos de los tratamientos y los caminos para llegar a ellos. La terapéutica convencional, con fármacos moduladores de la dopamina, cumple en menor o mayor medida con el objetivo de la remisión de los síntomas psicóticos, pero no modifican los síntomas negativos y cognitivos, o lo hacen de manera inadecuada (Krogmann, 2020), por lo tanto, no promueven mejorías funcionales importantes (Kantowitz, 2020). Además, el estado previo a los síntomas agudos puede ser ya un estado deficitario (Khan & Keefe, 2013).

Estos déficits, además de influir directamente sobre las actividades, lo hace de manera indirecta a través de la relación con el tratamiento, con disminución de la adherencia y sus complicaciones a largo plazo (Fu et al., 2017; Velligan et al., 2020). Establecer la mejoría en este aspecto como aspiración principal de los tratamientos debería conducir a resultados más alentadores. Mejores patrones cognitivos durante la estabilización se asocian con recuperación completa, es decir, remisión sintomática y un funcionamiento adecuado social y vocacional (Fu et al., 2017).

La histórica asociación entre psicosis y esquizofrenia, sostenida aún por los criterios diagnósticos, muestra otra consecuencia en la subestimación de los déficits cognitivos que, parece estar en proceso de revisión. Estas consecuencias no se agotan en la teoría, han representado un obstáculo para el desarrollo de tratamientos diferentes a los antipsicóticos convencionales, aunque, en los próximos años una serie de líneas de investigación podría ofrecer enfoques novedosos y alternativos (Lobo et al., 2022).

c. El diagnóstico siempre es tardío

La esquizofrenia suele desarrollarse en los primeros años de la vida adulta (Jauhar et al., 2022; Faden & Citrome, 2023) con un pico de incidencia alrededor de los 20 años, más pronunciado en hombre que en mujeres (Kirkbride et al., 2012, Jauhar et al., 2022), sin embargo, tales referencias temporales señalan el momento del diagnóstico, mas no necesariamente el inicio del proceso. La psicosis, clave nosológica, podría ser, incluso, una complicación tardía (Zamanpoor, 2020). Esta patología es considerada un trastorno del neurodesarrollo, de comienzo muy precoz (Rapoport et al., 2012; Rund, 2018) resultado de la interacción de genes de susceptibilidad y factores ambientales (Rapoport et al., 2012; Zamanpoor, 2020). Esta hipótesis ha sido ampliamente aceptada y apoyada en los trastornos neuropsiquiátricos de inicio en la infancia en qué anomalías cerebrales pueden ser anteriores a la aparición de la enfermedad (Rapoport et al., 2012).

Existe amplia evidencia de que las disfunciones cognitivas, que ya fueron comentadas, están presentes en la fase premórbida (Reichenberg et al., 2010; Seidman et al., 2016), y más aún en los pródromos (Seidman et al., 2010).

Otros de los argumentos del inicio prematuro son las alteraciones en la motilidad o bien, la demora en la adquisición de alguna de sus características. Los llamados hitos tempranos del desarrollo motor son habilidades motrices como deambular, poder sentarse y pararse sin apoyo, sostener la cabeza y tomar objetos con la mano, voltearse, tocar los pulgares con el dedo índice, rodar o gatear. En poblaciones de personas que desarrollan la patología, hay evidencia de un retraso en la adquisición y un deterioro en estas

habilidades (Rosso et al., 2000; Sørensen et al., 2010; Burton et al., 2016; Filatova et al., 2017), lo que puede ser considerado como signos tempranos de neuropatología que ocurren muchos años antes de los signos clínicos (Sørensen et al., 2010). Antes de tener valor predictivo, todas estas manifestaciones tienen relevancia porque señalan aspectos posiblemente etiopatogénicos muy alejados temporalmente de la expresión sintomática clásica (Rapaport et al., 2012), presumiblemente por una alteración o retraso neurocognitivo (Khandaker et al., 2011; Gur et al., 2014). Su constatación puede trazar un curso temporal de inicio muy precoz, perinatal probablemente (Khandaker & Jones, 2011) con trastornos motores al inicio, posteriormente, en la adquisición de habilidades cognitivas (Bora & Murray, 2014) y, finalmente, la eclosión de la psicosis (Rapaport et al., 2012). Los trastornos espontáneos del movimiento, tales como parkinsonismo, discinesias tardías o *softs neurological signs* han sido ampliamente descritos en pacientes, independientes del tratamiento y previos a los síntomas psicóticos (Pappa & Dazzan, 2009; Walther & Strik, 2012; Burton et al., 2016) por lo que podría ser otro elemento que fortalece esta hipótesis (Rosso et al. 2000) Estas manifestaciones constituyen el componente motor de la esquizofrenia y la exclusiva asociación con el tratamiento ha ido en desmedro de su identidad clínica y también han resultado subvalorados (Pappa & Dazzan, 2009; Sotelo et al., 2020).

Las causas por las cuales se producen estos fenómenos prematuros y la razones por las que los síntomas clásicos no aparecen antes de la adolescencia son inciertas, pero existen algunas hipótesis vinculadas a factores genéticos y ambientales (Rund, 2018). Una de ellas es la exposición a infecciones virales o bacterianas perinatales que podrían afectar el desarrollo cerebral (Brown y Derkits, 2010) bien por efecto directo o bien por activación de respuesta inflamatoria e inmunológica (Brown y Derkits, 2010; Ormstad & Rund, 2016; Zamapoor, 2020). Otros argumentos señalan una mayor incidencia de complicaciones obstétricas como bajo peso al nacer, hipoxia, cesárea (Teigset et al., 2016), preeclampsia, deficiencia nutricional prenatal (Kyle & Pichard, 2006) o exposición al trauma (Morgan & Fisher, 2007).

Es factible también que factores genéticos puedan afectar en el desarrollo neurológico, probablemente interactuando entre ellos o con algunos de los factores mencionados (Rund, 2018).

Plantear el comienzo de la patología en un momento muy distante al momento de su diagnóstico es fundamental para continuar profundizando sobre todos los aspectos preclínicos (suponiendo que la clínica tiene su punto de partida con el episodio agudo) y, de esa manera, poder trazar líneas de intervención oportunas. Si, como se ha postulado, la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo y los déficits cognitivos y motores se encuentren en los albores del proceso, es factible que el momento de inicio de su tratamiento, por prematuro que sea, esté arribando demasiado tarde.

d. La clínica es necesaria pero no suficiente

Las críticas a los manuales de clasificación y sus criterios operativos basados en consensos son extensas. El principal blanco es que enumera una gran cantidad de categorías diagnósticas sin sustento etiopatogénico. Pero no son el origen del problema, sino el reflejo de las limitaciones en el conocimiento. La carencia de marcadores que constituyan criterios objetivos para el diagnóstico, como puede ser un método complementario de imágenes o de laboratorio y, fundamentalmente, el desconocimiento de las causas subyacentes (Zamanpoor, 2020), ha representado (y aún lo hace) un verdadero problema. Los intentos para mejorar la fiabilidad diagnóstica y para delinear las fronteras de la psicopatología han variado con el tiempo. Existen varias líneas de investigación dirigidas a modificar este proceso.

Uno de ellos es el proyecto Research Domain Criteria (RDoC) del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) que intenta delimitar los déficits que ocurrirían en las patologías psiquiátricas, a partir de algunos dominios funcionales básicos observables, sumados a medidas neurobiológicas (Insel et al., 2010; Cuthbert et al., 2014). Desarrolla nuevas formas de clasificación de los

trastornos mentales, con base en dimensiones de la conducta observable y medidas neurobiológicas (Insel et al., 2010). El propósito final es que la nosología pueda basarse más en parámetros neurocientíficos que en la sola fenomenología descriptiva (Cuthbert, 2014).

Proyectos como RDoC pretenden encontrar mejores explicaciones para la variedad constatada en la psicopatología, proponiendo una base de dominios sustentados por diferentes procesos biológicos y biomarcadores (Fanous, 2015), atento al acuerdo, cada vez mayor, de que el sistema actual de clasificaciones no es lo suficientemente sólido para avanzar en el conocimiento, ni para mejorar los resultados del tratamiento (Carpenter, 2013; Vilar et al., 2018). Este proyecto sistematiza blancos y modelos de investigación, partiendo de un grupo de bases neuro funcionales de la conducta y plantea a la psicopatología como el emergente fenotípico de sus alteraciones (Vilar et al., 2018). Los dominios propuestos son: sistemas de valencia negativa y positiva, responsables de las respuestas de protección a situaciones o contextos adversos, involucrados en respuestas de miedo y ansiedad y de respuestas de aproximación a situaciones o contextos positivos asociados a las manifestaciones de pérdida de placer o de energía; respectivamente. Los restantes dominios son los cognitivos, los procesos sociales y los sistemas de activación y regulación, responsables de la activación de los sistemas neurológicos y de regulación homeostática (Fanous, 2015; Vilar, 2018). El análisis de cada dominio incluye diferentes ejes, donde la genética ocupa un lugar destacado.

Los avances en genómica que vienen ocurriendo en las últimas décadas, están ofreciendo una serie de biomarcadores asociados a la esquizofrenia (Fanous, 2015) que, aunque no tengan una elevada sensibilidad o especificidad, en su conjunto colaboran para establecer estados de riesgo (Fanous, 2015). La elevada heredabilidad de la esquizofrenia y su característica poligénica (Eriksen, 2017; Zamanpoor, 2020) ya había sido establecida por estudios sobre gemelos y familias (Henriksen, 2017; Dennison, 2020). Sin embargo, no fue hasta la introducción de los estudios GWAS (Genome-wide association studies) que se pudo realizar un avance significativo en

ese sentido (Sullivan, 2013; Dennison, 2020).

Debido a su naturaleza multigénica, la intervención de estas variables es a través de alelos de pequeño efecto, por lo cual, para la investigación, el tamaño de las muestras ha representado un obstáculo (Sullivan et al., 2018). Para poder generar datos suficientemente potentes, es necesario una enorme cantidad de casos, lo que requiere la cooperación entre grupos de trabajo, a través de la conformación de consorcios (Dennison, 2020).

Una de las iniciativas más importantes es el Consorcio de Genómica Psiquiátrica (Psychiatric Genomic Consortium - PGC) que abarca investigadores de cientos de instituciones en todo el mundo (Sullivan et al., 2018). El cuantioso volumen de información generado a partir de este consorcio ya permitió identificar más de 100 loci asociados significativamente con la esquizofrenia (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Los estudios GWAS permitieron grandes incrementos en la proposición de genes involucrados (Gejman et al., 2011; Dennison et al., 2020). La ampliación de la muestra de trabajo produjo la identificación de nuevos genes candidatos y confirmó otros señalados desde hace tiempo como DRD2 y varios implicados en la neurotransmisión glutamatérgica (Fanous, 2015). Aunque los genes señalados suponen sólo proposiciones de riesgo y no determinantes patológicos, son importantes porque incrementan la información disponible para la búsqueda de parámetros diagnósticos, más allá del consenso de expertos (Fanous, 2015). Se ha demostrado evidencia de asociación con las vías neurológicas y del desarrollo neurológico de la esquizofrenia en algunos genes, incluidos ERBB4 (Benzel et al., 2007), proteína de unión a distrobrevina 1 (dystrobrevin-binding protein 1 -DTNBP1) (Weickert et al., 2004; Henriksen, 2017), Neuroregulina 1 (neuroregulin 1- NGR-1) (Henriksen, 2017), AKT1 (Tan et al., 2008), regulador de la señalización de la proteína G 4 regulator of G-protein signaling 4 - RGS4) (Mirnics et al., 2001), catecol-O-metil-transferasa (COMT) (Henriksen, 2017), transportador vesicular de monoaminas 2 (vesicular monoamine transporter 2 - VMAT2) (Richards et al., 2006) y "Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC 1) (Sullivan, 2013). Es probable que estos genes

expliquen, de forma individual, sólo una proporción de la heredabilidad, pero que en conjunto o en interconexión con variables ambientales, aumenten su implicancia (Henriksen, 2017; Zamanpoor, 2020).

En resumen, la genética constituye un fuerte factor de riesgo para la esquizofrenia. Existen pruebas convincentes de que su arquitectura genética es muy compleja, heterogénea y poligénica (Henriksen, 2017). Aún con el conocimiento de que estos biomarcadores exhiben una correlación con expresiones conductuales y psiconeurológicas de bajo valor clínico, en términos de sensibilidad, especificidad e importancia pronóstica y no necesariamente establecen una relación causal (Henriksen, 2017; Sharev et

al., 2022), es necesario persistir en su estudio.

El vínculo entre marcadores biológicos y síntomas aún no logran el nivel de evidencia requerido, por lo que no se incluyen en recomendaciones clínicas ni en protocolos de tratamiento (Sharev et al., 2022).

La clínica tradicional no debería ver una amenaza en estas tendencias. Por lo pronto, es posible que no provoquen modificaciones, a menos que la evidencia conseguida lo justifique. Hasta el momento deben considerarse enfoques experimentales, pero con la expectativa de que, con el tiempo, puedan establecerse como una alternativa que, a través de la genética y las neurociencias, plantee nuevos paradigmas (Cuthbert et al., 2014). En la actualidad, su trascendencia

Genes asociados a la esquizofrenia y su función

Gen	Función
DISC1	Desarrollo neuronal, proliferación, diferenciación y cerebro, maduración, señalización de AMPc.
NRG1	Desarrollo y diferenciación neuronal. Gliogenesis, vía NMDA.
AKT1	Conectividad neuronal y modulación.
COMT	Metabolismo de dopamina.
DRD2	Señalización de dopamina.
ERBB4	Receptor tirosina Kinasa NRG1, vía NMDAR.
DTNBP1/CMYA5	Regulación de la vía de señal de AMPc y los procesos BLOC-1.
GABRB2	Señalización de GABA.
GRIN2B	Señalización de glutamato, vía NMDAR.
HTR2A	Señalización de serotonina.
IL1B	Sistema inmune.
NOTCH4	Desarrollo neuronal.
NRXN1, PDE4B, RELN	Sinapsis.
RGS4	Regulador de la señalización de la proteína G.
VMAT2	Transportador vesicular de monoaminas.

Genes asociados a la esquizofrenia y sus funciones. Modificado de Zamanpoor 2020.

está dada en el señalamiento de un camino que, probablemente, conduzca hacia conocimientos terapéuticos verdaderamente novedosos y viables (Henriksen, 2017).

e. Controversias diagnósticas, problemas terapéuticos

Luego de la fulgurante irrupción de los antipsicóticos, la historia subsiguiente de la psicofarmacología no fue capaz de reproducir hitos similares. Luego de más de 70 años, los tratamientos para la esquizofrenia que utilizamos en la actualidad no parecen ser mucho más efectivos que aquella primera generación de neurolépticos, aunque puedan mostrar mejores rendimientos en seguridad y tolerabilidad (Paul & Potter, 2023). El mecanismo de acción propio de todos estos fármacos, utilizados como pilar del tratamiento durante décadas, ha dejado menos certidumbres sobre su efectividad sobre los síntomas positivos, que dudas sobre su capacidad para modificar otros aspectos de la patología o la evolución a largo plazo (Green et al., 2015; Walker et al., 2017; Paul & Potter, 2023), con lo que el tratamiento integral continúa siendo una necesidad insatisfecha. Con estos fármacos, dos tercios de los pacientes no muestran mejoras clínicas significativas (Kantrowitz, 2020), siendo los mayores desafíos en la actualidad, los síntomas negativos y cognitivos, la falta de adherencia al tratamiento, los efectos adversos y los síntomas residuales (Krogmann et al., 2019). La variabilidad clínica no encuentra correlato en las características del tratamiento farmacológico. A pesar de la multiplicidad de presentaciones, el tratamiento es bastante uniforme y consiste en medicamentos antipsicóticos, bloqueantes del receptor dopaminérgico D2 (Kantrowitz et al., 2019; Faden & Citrome, 2023).

A pesar de los esfuerzos en mejorar la nosología, el tratamiento no parece depender de ella y la psicofarmacoterapia resulta cada vez menos específica (Stip, 2009).

Es cierto que los antipsicóticos, sobre todo los primeros neurolépticos introducidos en la década del 50, ofrecieron una herramienta inédita con una efectividad asombrosa sobre los síntomas psicóticos (Velligan et al., 2017). Y que este

deslumbramiento produjo un sesgo que atravesó la terapéutica y condicionó la observación clínica y la investigación (Keefe & Khan, 2013).

Como se señaló, hasta hoy el diagnóstico de la enfermedad recae sobre alucinaciones y delirios, con buena respuesta a la farmacoterapia tradicional. El problema es que, bajo esos criterios, se realizan la investigación y el desarrollo de nuevas moléculas y los ensayos clínicos dirigidos a demostrar seguridad, eficacia y, finalmente, la salida al mercado, con una razonable garantía de efectividad (parcial) para los bloqueantes dopaminérgicos (Carpenter et al., 2008). La disminución o hasta la desaparición de los síntomas psicóticos, muchas veces propuestos como objetivo del tratamiento, puede no ser equivalente a una mejoría significativa. Es posible que los pacientes no sean presas de vivencias delirantes o alucinatorias y, sin embargo, tengan severas dificultades para estudiar, trabajar o llevar adelante una aceptable vida social o familiar. O bien, que aún en presencia de psicosis manifiesta, esas dificultades no se vinculen a ella.

El objetivo de la remisión, es decir, de desaparición o mejora ostensible de los síntomas requiere el regreso al estado premórbido, la situación anterior a la irrupción de la psicosis, en este caso. Esto posibilita una doble lectura. Un progreso, por el alivio de expresiones disruptivas y angustiantes y un retorno a un modo de funcionamiento que, en el caso de esta patología, es deficitario. Una versión más equilibrada, o menos desbalanceada hacia la psicosis, puede contribuir para el desarrollo de recursos más extensivos, con el planteo de la recuperación funcional como eje.

Luego de años de repetir las mismas fórmulas, para intentar resolver los mismos problemas, parece haber algunas modificaciones con la aparición de enfoques novedosos en la investigación (Krogmann, 2019; Kantrowitz, 2020; Paul & Potter, 2023). Comienza a haber incipientes intentos para desarrollar tratamientos efectivos en dominios diferentes a la psicosis y con mecanismo distinto al clásico bloqueo D2 (Kantrowitz et al., 2019). Actualmente, se encuentran en etapa de investigación fármacos como brexanolona (estudiada inicialmente en la depresión pos-

parto) (Paul & Potter, 2023), xanomelina (Lobo et al., 2022) o pimavanserina (Howland et al., 2016; Davis et al., 2021; Lobo et al., 2022), hallazgos que, eventualmente, pueden conducir a los primeros agentes antipsicóticos no antidopaminérgicos que, por tal motivo, podrán carecer de los efectos secundarios preocupantes de los estándares de atención, como aumento de peso, sedación, síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia y riesgo de desarrollar discinesia tardía (Lobo et al., 2022).

Además del tratamiento farmacológico, son necesarias las intervenciones psicosociales, principalmente dirigidas a dominios diferentes a los síntomas positivos que suelen responder bien a la medicación (Faden & Citrome, 2023). Se enumeran la remediación cognitiva y terapia cognitivo-conductual, rehabilitación vocacional, capacitación en habilidades sociales, terapia familiar, psicoeducación individual y familiar y tratamiento comunitario (Tandon et al., 2010), incluidas aquellas que se plantean previo a la aparición de la enfermedad, en personas de alto riesgo, que pueden dar lugar a mejoras en el funcionamiento y a una reducción o retraso del riesgo de transición a la psicosis (Janssen et al., 2021) o de recaídas (Bighelli et al., 2021).

f. Los efectos del diagnóstico pueden no ser los efectos de la patología

El establecimiento de un diagnóstico requiere la identificación de manifestaciones presentes en determinado grupo de pacientes y, a su vez, la diferenciación de ese constructo de otros o de la ausencia de patología. La denominación que se utilice, además, suele sintetizar rasgos clínicos, etiológicos o fisiopatológicos, que definen o intentan explicar el desarrollo de la enfermedad (Zick et al., 2022). En el caso de la esquizofrenia, el constructo no cumple con ninguno de esos preceptos. No señala un mecanismo subyacente ni propone una probable causa (aspiraciones aún inalcanzables, en gran medida) y, en su lugar, ofrece un ideario cargado de prejuicios y desesperanza.

Incluso para aquellos pacientes donde los resultados pueden considerarse buenos, el propio diagnóstico tiene consecuencias negativas tales como el aislamiento, el estigma o las perspectivas de encontrar pareja o trabajo (Marwaha et

al., 2007; Jauhar et al., 2022). Es decir, los resultados insatisfactorios en la evolución de los pacientes no se agotan en los efectos del proceso patológico, el trastorno en sí mismo, sino que la repercusión personal, familiar o social asociadas a él, también pueden ser variables intervinientes.

“El término ha ganado un conjunto de asociaciones peyorativas y propensas a errores en la mente del público y es casi imposible utilizar el diagnóstico con un paciente, un familiar o un proveedor de atención médica sin crear una nube de nihilismo” (Zick et al., 2022). El influjo negativo no se extingue en los sujetos que lo padecen, la estigmatización y el aislamiento social se extiende a los cuidadores, lo que puede exacerbar aún más la carga familiar y reducir la calidad de vida (Faden & Citrome, 2023).

Existe un amplio acuerdo sobre el potencial de estigma y discriminación que tiene el diagnóstico “esquizofrenia”, que incluye no solo profesionales, sino a usuarios y familiares (Seré et al., 2016; Lasalvia et al., 2021; Mesholam-Gately et al., 2021) y, por esa razón, apoyan un cambio en la nomenclatura (Seré et al., 2016; Lasalvia et al., 2021; Mesholam-Gately et al., 2021). Se han propuesto diferentes términos alternativos como “Síndrome de percepción alterada” o “Trastorno de integración neuroemocional”. (Mesholam-Gately, 2021). Las sociedades Japonesas y Coreanas de Psiquiatría ya eliminaron el término y lo cambiaron por *trastorno de integración* y *trastorno de sintonía*, respectivamente (Seré et al., 2016). En la actualidad, hay un intenso debate en relación con la necesidad de tomar ese tipo de decisiones.

Otras opciones propuestas incluyen el término psicosis (Seré et al., 2016; Mesholam-Gately, 2021). Debido a que es necesario dejar de trazar una línea directa entre psicosis y esquizofrenia y así, promover una reducción del estigma y obtener mejores resultados (Loch, 2019), habría que desestimar esta sugerencia, que parece ir en un sentido inverso. Al estigma primario propio de la esquizofrenia, ese vínculo con la psicosis le añade otra consecuencia. Una parte

importante de la carga del estigma asienta sobre los síntomas positivos, puesto que son los más ligados a la idea de locura (Corrigan et al., 2007; Loch, 2019). La desconexión de la realidad que, con frecuencia, sucede en personas que experimentan delirios y alucinaciones, traza una arriesgada línea divisoria entre normalidad y anormalidad (Link et al., 1999; Corrigan et al., 2007; Loch, 2019) redoblando el estigma sobre esas personas. Este nivel de representación social, a su vez, tiene impacto en la evolución de la patología. El estigma se relaciona con el nivel de adherencia al tratamiento y su efecto negativo se intensifica a lo largo del proceso (Fung et al., 2008). De igual manera, el estrés que provoca puede aumentar el riesgo de transición a la esquizofrenia en sujetos con factores de riesgo (Corrigan et al., 2007).

El tipo de actitudes y prejuicios que sostienen las conductas discriminatorias sobre las personas que padecen trastornos psiquiátricos están profundamente arraigados en estereotipos sociales y culturales. Renombrar este padecimiento podrá ser una medida tendiente a contrarrestar el imaginario social que rodea a la enfermedad mental; asumir que es suficiente, es un riesgo sostenido por la simplificación. El enfoque en el cambio de nomenclatura quizás sea de utilidad, pero no debe generar confusión y hacer que las modificaciones parezcan sencillas, debilitando la promoción de otras medidas (Corrigan, 2014).

Si el término esquizofrenia no es conveniente por el estigma asociado que sufren los pacientes, tampoco lo es como concepto clínico, para los profesionales que trabajan con estos pacientes (Zick et al., 2022).

El modo en que se denomina una patología, habitualmente, intenta relacionar sus aspectos clínicos con los argumentos subyacentes que los provocan, es decir, procura exponer algún mecanismo fisiopatológico o indicar una (o varias) posibles etiologías. A través de esto, es posible plantear lineamientos de investigación, terapéuticos y pronósticos. Esquizofrenia no parece una entidad útil a tales efectos (Zick et al., 2020).

Las múltiples presentaciones clínicas y evolución a largo plazo, las diferentes respuestas al tratamiento y la enorme cantidad de factores

etiológicos y fisiopatológicos sugeridos e involucrados sugieren que, en vez de tratarse de una patología única, sea un “conglomerado de múltiples trastornos” (Tandon et al., 2013). El estado de un mismo paciente puede corresponder a los criterios de varios trastornos o no cumplir los criterios de un trastorno específico, desde el punto de vista del enfoque categórico. En consecuencia, esta sola orientación, puede conducir a la creación de una muestra con trastornos muy heterogéneos (Sharev et al., 2022). El concepto, en vez de propiciar la síntesis de información y la economía cognitiva tiende, más bien, a la divergencia o el desorden.

En definitiva, la sola intención de luchar contra la penosa influencia del estigma es razón suficiente para considerar todos los alcances del diagnóstico de esquizofrenia. No obstante, proporcionar un sustrato conceptual y semántico, útil y racional, para médicos e investigadores es, igualmente, un buen argumento. Es un desafío para todas las partes involucradas, encontrar una terminología que cumpla con ambos objetivos.

Conclusiones

El proceso de diagnosticar puede resultar complejo en todas las áreas de la salud. Particularmente en psiquiatría, puede resultar aún más dificultoso. El establecimiento de los *criterios diagnósticos operativos* que son la base del diagnóstico fenomenológico demarca áreas nosológicas, prescindiendo de su atribución a mecanismos o causas. Esta decisión que facilita el acuerdo, de hecho se basa en el consenso, arroja categorías altamente heterogéneas o bien, presumiblemente, diferentes trastornos agrupados bajo un concepto unificador. La esquizofrenia es un excelente ejemplo de esta contradicción.

Aunque está suficientemente establecido que los dominios principales de la esquizofrenia son los síntomas positivos, negativos, la desorganización y el déficit cognitivo, sin un predominio uniforme de uno sobre otro, las manifestaciones psicóticas continúan prevaleciendo en las clasificaciones y en las decisiones diagnósticas, como herencia de la propuesta de Kurt Schneider dirigida, inicialmente, a profesionales no psiquiatras. Delirios, alucinaciones y desorganización,

tal es la expresión sintomática de la psicosis, se encuentran presentes, de igual modo, tanto en la esquizofrenia, como en una amplia gama de trastornos psiquiátricos y clínicos y también suceden en personas sin psicopatología. Por ello, su mera presencia no motiva un diagnóstico y, mucho menos, determina un tratamiento.

El riesgo mayor de establecer un nexo excluyente entre psicosis y esquizofrenia es someter a los estándares de su tratamiento (con todo lo que ello implica en relación con el tipo y la extensión en el tiempo) a personas que no lo necesitan.

El déficit cognitivo es un componente inherente a la patología. Es altamente frecuente en los pacientes a los que se les realizó el diagnóstico, pero, además, forman parte de las manifestaciones que preceden al episodio agudo de psicosis y es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de la patología. Las principales funciones afectadas son velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, *working memory* (WM), aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento y resolución de problemas y cognición social. Es primordial identificar este dominio, profundizar en su estudio y en posibles intervenciones, porque se asocian mucho más estrechamente que los síntomas positivos, al declive en la funcionalidad de los pacientes que, en definitiva, es lo que marca su pronóstico.

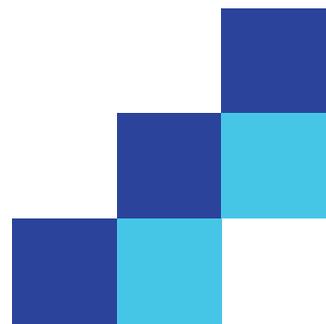
Este deterioro muestra una relación estrecha con la discapacidad y los limitados resultados académicos, familiares y sociales que evidencian los pacientes. Su adecuado tratamiento se vincula con mayores posibilidades de buen funcionamiento y recuperación, por lo que es necesario desarrollar herramientas terapéuticas, incluidas las intervenciones psicosociales, más allá de los antipsicóticos que son la base del tratamiento, para modificar este aspecto central del trastorno.

Si bien el momento del diagnóstico sucede en la adolescencia o adultez temprana, hay indicadores de que el proceso comenzó mucho tiempo antes y que sustentan la hipótesis de que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo. El déficit cognitivo, los trastornos espontáneos del movimiento y el retraso en la adquisición de hitos motores, todas manifestaciones precoces y previas a la psicosis, son sugeridas como fun-

damento. Aún inespecíficos y sin elevado valor predictivo, estas expresiones dejan en evidencia que el momento en que se realiza el diagnóstico es una circunstancia lejana a la puesta en marcha de la patología.

Los manuales de clasificación de las patologías psiquiátricas son objetos de innumerables críticas, pero solo reflejan las limitaciones del conocimiento sobre las causas y procesos subyacentes a las manifestaciones clínicas. En las últimas décadas se ha avanzado en la búsqueda e identificación de biomarcadores para que, sumados a la fenomenología, puedan colaborar en el diagnóstico y mejoren su fiabilidad. La genética es un pilar en estos progresos. La naturaleza poligénica del trastorno hace que se requiera una gran cantidad de genes de pequeño efecto intervinientes, lo que complejiza el panorama para la detección y para establecer las interrelaciones entre los propios genes y los factores ambientales. Aunque no ofrezcan una sensibilidad o especificidad elevada, los cientos de genes asociados señalados marcan una tendencia hacia modos de arribar al diagnóstico que trasciendan la agrupación de síntomas y signos sugeridos por un consenso de expertos.

El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia no ha vuelto a producir un evento con la relevancia de la introducción de los antipsicóticos en la década del 50. Los avances parecen remitirse a tolerancia y seguridad. Con alguna excepción, los parámetros de efectividad no experimentaron un gran progreso desde esa época y los resultados no distan mucho de los conseguidos por aquellos primeros agentes. El mecanismo de acción asociado al efecto terapéutico es el bloqueo del receptor D2 de dopamina, eficaces para el control de los síntomas psicóticos, pero que no modifican sustancialmente, cuando nada en absoluto, otros dominios más determinantes para el curso general, como el déficit cognitivo y los síntomas negativos. El foco puesto en la psicosis determinó una subestimación del resto de las manifestaciones, generando menor desarrollo en investigación de aspectos clínicos



y terapéuticos, perpetuando el efecto limitado del mecanismo antidopaminérgico de los antipsicóticos y los pobres resultados a largo plazo. La industria farmacéutica basó su búsqueda de novedades utilizando como diana este supuesto núcleo de la enfermedad, con la reproducción del efecto alucinolítico y antidelirante como meta, obteniendo, repetidamente, una lógica mejoría parcial. En la actualidad se están desarrollando recursos farmacológicos con modos de acción distintos al clásico bloqueo de dopamina, con renovadas expectativas, apoyadas en algunos resultados promisorios. Privilegiar la recuperación funcional por sobre la remisión de los síntomas agudos es imprescindible para obtener mejores resultados. El tiempo establecerá si estamos asistiendo a una nueva etapa en la terapéutica de la esquizofrenia que ofrezca alternativas a las facetas que aún aguardan más atención y mejores respuestas.

El diagnóstico de esquizofrenia trae consecuencias que exceden a los que provoca el curso de la enfermedad. Su denominación se asocia a efectos negativos como el estigma, la discriminación y la disminución de perspectivas laborales y sociales que suceden tanto en el paciente como en su entorno. A su vez, el estigma promueve la falta de adherencia al tratamiento y empeora el pronóstico. Por esta razón, existe un amplio debate y una fuerte sugerencia para reemplazar el término esquizofrenia, que ya ha sido tomada por algunas sociedades científicas. Su vinculación con la psicosis es uno de los fundamentos más sólidos para la construcción del estigma, puesto que se encuentra fuertemente relacionado a la idea de locura. Tal es otro motivo para desalentar dicha asociación. Otro aspecto derivado de la nomenclatura es que no resulta útil para señalar rasgos clínicos ni indicar factores etiológicos o fisiopatológicos, por lo que la heterogeneidad de expresiones que se agrupan bajo el término, presumiblemente, un grupo variado de patologías tampoco resulta apropiada para los fines de la clínica y la investigación.

Referencias bibliográficas

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc.

Arciniegas, D. B. (2015). Psychosis. *Continuum* (Minneapolis, Minn.), 21(3 *Behavioral Neurology and Neuropsychiatry*), 715–736. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000466662.89908.e7>

Beatson, J. (2019). Borderline personality disorder and auditory verbal hallucinations. *Australasian psychiatry: bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, 27(6), 548–551. <https://doi.org/10.1177/1039856219859290>

Bell, M., Tsang, H. W., Greig, T. C., & Bryson, G. J. (2009). Neurocognition, social cognition, perceived social discomfort, and vocational outcomes in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 35(4), 738–747. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm169>

Benzel, I., Bansal, A., Browning, B. L., Galwey, N. W., Maycox, P. R., McGinnis, R. et al. (2007). Interactions among genes in the erbB-neuregulin signalling network are associated with increased susceptibility to schizophrenia. *Behav Brain Funct* 3:31.

Bighelli, I., Rodolico, A., García-Mieres, H., Pitschel-Walz, G., Hansen, W. P., Schneider-Thoma, J., Siafis, S., Wu, H., Wang, D., Salanti, G., Furukawa, T. A., Barbui, C., & Leucht, S. (2021). Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 8(11), 969–980. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00243-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00243-1)

Bonilha, L., Molnar, C., Horner, M. D., Anderson, B., Forster, L., George, M. S., & Nahas, Z. (2008). Neurocognitive deficits and prefrontal cortical atrophy in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 101(1-3), 142–151. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.023>

Bora, E., & Murray, R. M. (2014). Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophrenia bulletin*, 40(4), 744–755. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt085>

Braff, D. L., Ryan, J., Rissling, A. J., & Carpenter, W. T. (2013). Lack of use in the literature from the last 20 years supports dropping traditional schizophrenia subtypes from DSM-5 and ICD-11. *Schizophrenia bulletin*, 39(4), 751–753. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt068>

Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *The American journal of psychiatry*, 167(3), 261–280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>

Burton, B. K., Hjorthøj, C., Jepsen, J. R., Thorup, A., Nordentoft, M., & Plessen, K. J. (2016). Research Review: Do motor deficits during development represent an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 57(4), 446–456. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12479>

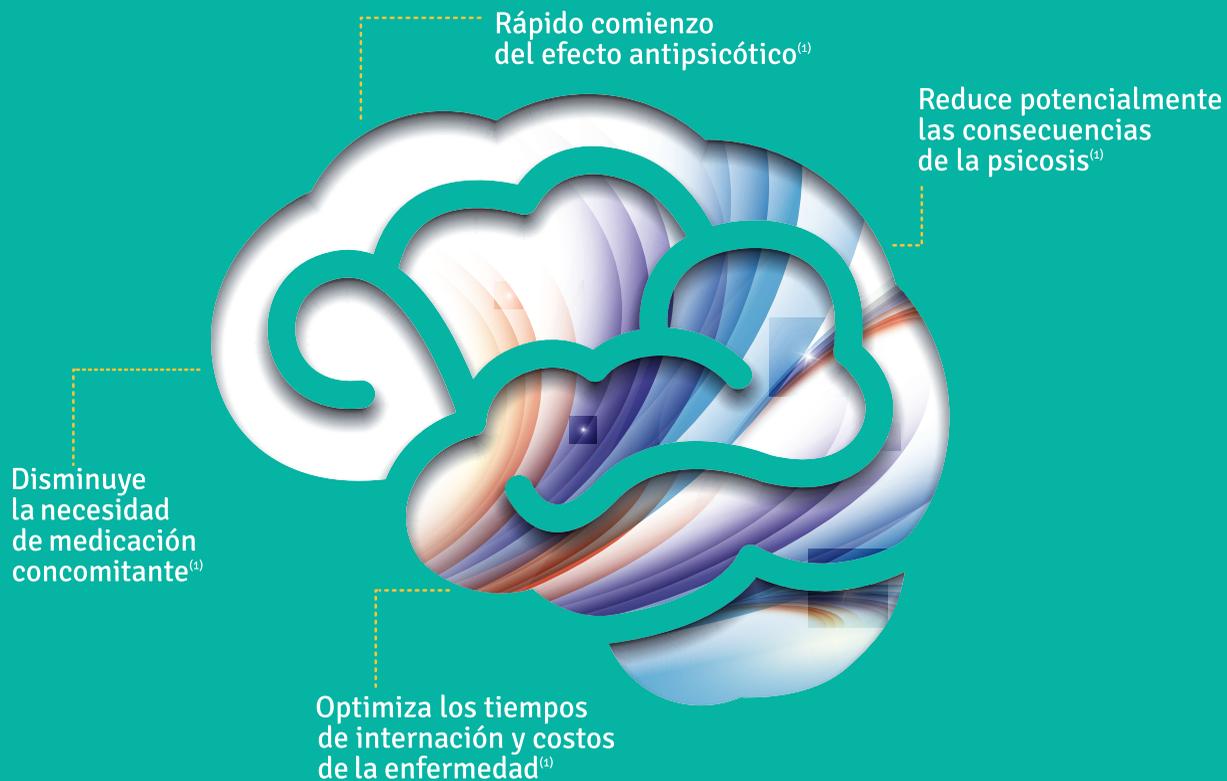
Carpenter, W. T., & Koenig, J. I. (2008). The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(9), 2061–2079. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301639>

- Carpenter W. T. (2013). RDoC and DSM-5: what's the fuss?. *Schizophrenia bulletin*, 39(5), 945–946. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt101>
- Clifford, G., Dalgleish, T., & Hitchcock, C. (2018). Prevalence of auditory pseudohallucinations in adult survivors of physical and sexual trauma with chronic post-traumatic stress disorder (PTSD). *Behaviour research and therapy*, 111, 113–118. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.10.015>
- Corrigan, P. W. (2007). How clinical diagnosis might exacerbate the stigma of mental illness. *Social work*, 52(1), 31–39. <https://doi.org/10.1093/sw/52.1.31>
- Corrigan, P. W. (2014). Erasing stigma is much more than changing words. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 65(10), 1263–1264. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201400113>
- Coughlan, H., Humphries, N., Clarke, M. C., Healy, C., & Cannon, M. (2022). Psychotic-like experiences? Trajectories and typologies of hallucinations and delusions from early adolescence to early adulthood in a population-based sample of Irish youth. *Irish journal of psychological medicine*, 39(2), 207–222. <https://doi.org/10.1017/ipm.2021.31>
- Cuthbert, B. N. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 13(1), 28–35. <https://doi.org/10.1002/wps.20087>
- Davis, J., Zamora, D., Horowitz, M., & Leucht, S. (2021). Evaluating pimavanserin as a treatment for psychiatric disorders: A pharmacological property in search of an indication. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 22(13), 1651–1660. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1942455>
- Dennison, C. A., Legge, S. E., Pardiñas, A. F., & Walters, J. T. R. (2020). Genome-wide association studies in schizophrenia: Recent advances, challenges and future perspective. *Schizophrenia research*, 217, 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.048>
- Dickinson, D., Bellack, A. S., & Gold, J. M. (2007). Social/communication skills, cognition, and vocational functioning in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 33(5), 1213–1220. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl067>
- Faden, J., & Citrome, L. (2023). Schizophrenia: One Name, Many Different Manifestations. *The Medical clinics of North America*, 107(1), 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.05.005>
- Falkai, P., Rossner, M. J., Schulze, T. G., Hasan, A., Brzózka, M. M., Malchow, B., Honer, W. G., & Schmitt, A. (2015). Kraepelin revisited: schizophrenia from degeneration to failed regeneration. *Molecular psychiatry*, 20(6), 671–676. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.35>
- Fanous, A. H. (2015). Can genomics help usher schizophrenia into the age of RDoC and DSM-6? *Schizophr Bull*; 41(3):535-41. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv029>
- Filatova, S., Koivumaa-Honkanen, H., Hirvonen, N., Freeman, A., Ivandic, I., Hurlig, T., Khandaker, G. M., Jones, P. B., Moilanen, K., & Miettunen, J. (2017). Early motor developmental milestones and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 188, 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.029>
- Fu, S., Czajkowski, N., Rund, B. R., & Torgalsbøen, A. K. (2017). The relationship between level of cognitive impairments and functional outcome trajectories in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, 190, 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.002>
- Fung, K. M. T., Tsang, H. W. H., & Corrigan, P. W. (2008). Self-stigma of people with schizophrenia as predictor of their adherence to psychosocial treatment. *Psychiatric rehabilitation journal*, 32(2), 95–104. <https://doi.org/10.2975/32.2.2008.95.104>
- Gebreegziabhere, Y., Habatmu, K., Mihretu, A., Cella, M., & Alem, A. (2022). Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 272(7), 1139–1155. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01416-6>
- Gejman, P. V., Sanders, A. R., Kendler, K. S. (2011). Genetics of schizophrenia: new findings and challenges. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 12:121–144.
- Glahn, D. C., Bearden, C. E., Barch, M., Barrett, J., Reichenberg, A., Bowden, C. L., et al. (2007). The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 62(8):910–16. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.02.001>
- Gold, R., Butler, P., Revheim, N., Leitman, D. I., Hansen, J. A., Gur, R. C., Kantrowitz, J. T., Laukka, P., Juslin, P. N., Silipo, G. S., & Javitt, D. C. (2012). Auditory emotion recognition impairments in schizophrenia: relationship to acoustic features and cognition. *The American journal of psychiatry*, 169(4), 424–432. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11081230>
- Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia research*, 72(1), 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.009>
- Green, M. F., & Harvey, P. D. (2014). Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophrenia research*. *Cognition*, 1(1), e1–e9. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.02.001>
- Green, M. F., Llerena, K., & Kern, R. S. (2015). The “Right Stuff” Revisited: What Have We Learned About the Determinants of Daily Functioning in Schizophrenia?. *Schizophrenia bulletin*, 41(4), 781–785. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv018>
- Griswold, K. S., Del Regno, P. A., & Berger, R. C. (2015). Recognition and Differential Diagnosis of Psychosis in Primary Care. *American family physician*, 91(12), 856–863.
- Gur, R. C., Calkins, M. E., Satterthwaite, T. D., Ruparel, K., Bilker, W. B., Moore, T. M., Savitt, A. P., Hakonarson, H., & Gur, R. E. (2014). Neurocognitive growth charting in psychosis spectrum youths. *JAMA psychiatry*, 71(4), 366–374. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4190>
- Heinz, A., Voss, M., Lawrie, S. M., Mishara, A., Bauer, M., Gallinat, J., Juckel, G., Lang, U., Rapp, M., Falkai, P., Strik, W., Krystal, J., Abi-Dargham, A., & Galderisi, S. (2016). Shall we really say goodbye to first rank symptoms? *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 37, 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.04.010>
- Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*; 4: 295–301.
- Holt, R. I. (2015). The prevention of diabetes and cardiovascular disease in people with schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 132(2), 86–96. <https://doi.org/10.1111/acps.12443>

- Howland, R. H. (2016). Pimavanserin: An Inverse Agonist Antipsychotic Drug. *Journal of psychosocial nursing and mental health services*, 54(6), 21–24. <https://doi.org/10.3928/02793695-20160523-01>
- Humpston, C., Harrow, M., & Rosen, C. (2020). Behind the opaque curtain: A 20-year longitudinal study of dissociative and first-rank symptoms in schizophrenia-spectrum psychoses, other psychoses and non-psychotic disorders. *Schizophrenia research*, 223, 319–326. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.07.019>
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *The American journal of psychiatry*, 167(7), 748–751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
- Janssen, H., Maat, A., Slot, M. I. E., & Scheepers, F. (2021). Efficacy of psychological interventions in young individuals at ultra-high risk for psychosis: A naturalistic study. *Early intervention in psychiatry*, 15(4), 1019–1027. <https://doi.org/10.1111/eip.13048>
- Jauhar, S., Johnstone, M., & McKenna, P. J. (2022). Schizophrenia. *Lancet (London, England)*, 399(10323), 473–486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X)
- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA psychiatry*, 70(10), 1107–1112. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., & Insel, T. R. (2015). *Schizophrenia. Nature reviews. Disease primers*, 1, 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Khandaker, G. M., Barnett, J. H., White, I. R., & Jones, P. B. (2011). A quantitative meta-analysis of population-based studies of pre-morbid intelligence and schizophrenia. *Schizophrenia research*, 132(2-3), 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.017>
- Kantrowitz, J. T. (2020). Targeting Serotonin 5-HT2A Receptors to Better Treat Schizophrenia: Rationale and Current Approaches. *CNS drugs*, 34(9), 947–959. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00752-2>
- Keefe, R. S., Eesley, C. E., & Poe, M. P. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 57(6), 688–691. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.003>
- Keefe, R. S. (2008). Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia?. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 7(1), 22–28. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00142.x>
- Kantrowitz, J. T. (2020). Targeting Serotonin 5-HT2A Receptors to Better Treat Schizophrenia: Rationale and Current Approaches. *CNS drugs*, 34(9), 947–959. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00752-2>
- Kirkbride, J. B., Errazuriz, A., Croudace, T. J., Morgan, C., Jackson, D., Boydell, J., Murray, R. M., & Jones, P. B. (2012). Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PloS one*, 7(3), e31660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031660>
- Krogmann, A., Peters, L., von Hardenberg, L., Bödeker, K., Nöhles, V. B., & Correll, C. U. (2019). Keeping up with the therapeutic advances in schizophrenia: a review of novel and emerging pharmacological entities. *CNS spectrums*, 24(S1), 38–69. <https://doi.org/10.1017/S109285291900124X>
- Kyle, U. G., Pichard, C. (2006). The Dutch famine of 1944-1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:388–394
- Lasalvia, A., Vita, A., Bellomo, A., Tusconi, M., Favaretto, G., Bonetto, C., Zanaldi, E., Mencacci, C., & Carpiniello, B. (2021). Renaming schizophrenia? A survey among psychiatrists, mental health service users and family members in Italy. *Schizophrenia research*, 228, 502–509. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.047>
- Lewis, D. A., & Gonzalez-Burgos, G. (2006). Pathophysiologically based treatment interventions in schizophrenia. *Nature medicine*, 12(9), 1016–1022. <https://doi.org/10.1038/nm1478>
- Link, B. G., Phelan, J. C., Bresnahan, M., Stueve, A., & Pescosolido, B. A. (1999). Public conceptions of mental illness: labels, causes, dangerousness, and social distance. *American journal of public health*, 89(9), 1328–1333. <https://doi.org/10.2105/ajph.89.9.1328>
- Lobo, M. C., Whitehurst, T. S., Kaar, S. J., & Howes, O. D. (2022). New and emerging treatments for schizophrenia: a narrative review of their pharmacology, efficacy and side effect profile relative to established antipsychotics. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 132, 324–361. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.032>
- Loch, A. A., Wang, Y. P., Rössler, W., Tófoli, L. F., Silveira, C. M., & Andrade, L. H. (2011). The psychosis continuum in the general population: findings from the São Paulo Epidemiologic Catchment Area Study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 261(7), 519–527. <https://doi.org/10.1007/s00406-011-0204-8>
- Loch, A. A. (2019). Schizophrenia, Not a Psychotic Disorder: Bleuler Revisited. *Frontiers in psychiatry*, 10, 328. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00328>
- Marder, S. R., & Fenton, W. (2004). Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 72(1), 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.010>
- Marwaha, S., Johnson, S., Bebbington, P., et al. (2007). Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. *Br J Psychiatry*; 191: 30–37.
- Meshulam-Gately, R. I., Varca, N., Spitzer, C., Parrish, E. M., Hogan, V., Behnke, S. H., Larson, L., Rosa-Baez, C., Schwirian, N., Stromeier, C., 4th, Williams, M. J., Saks, E. R., & Keshavan, M. S. (2021). Are we ready for a name change for schizophrenia? A survey of multiple stakeholders. *Schizophrenia research*, 238, 152–160. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.08.034>
- Mirmics, K., Middleton, F. A., Stanwood, G. D., Lewis, D. A., Levitt, P. (2001). Diseasespecific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) expression in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 6:293–301.
- Morgan, C., & Fisher, H. (2007). Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma—a critical review. *Schizophrenia bulletin*, 33(1), 3–10. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl053>
- Ormstad, H. & Rund, B. R. (2016). *Prenatale infeksjoner—en mulig risikofaktor for schizofreni*. In B. R. Rund (Ed.), *Schizofreni*. Stavanger: Hertervig Forlag, Akademisk.
- Pappa, S., & Dazzan, P. (2009). Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naive patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychological medicine*, 39(7), 1065–1076. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004716>

- Paul, S. M., & Potter, W. Z. (2023). Finding new and better treatments for psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 10.1038/s41386-023-01690-5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01690-5>
- Perala, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsa, E., Pirkola, S., et al. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 64(1):19–28. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (2001). How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Schizophrenia research*, 49(3), 269–285. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00071-2](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00071-2)
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular psychiatry*, 17(12), 1228–1238. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S., Murray, R. M. et al. (2010). Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: A 30-year study. *American Journal of Psychiatry*, 167, 160–169.
- Richards, M., Iijima, Y., Kondo, H., Shizuno, T., Hori, H., Arima, K., et al. (2006). Association study of the vesicular monoamine transporter 1 (VMAT1) gene with schizophrenia in a Japanese population. *Behav Brain Funct* 2:39.
- Rosen, C., Grossman, L. S., Harrow, M., Bonner-Jackson, A., & Faull, R. (2011). Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms: a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, 52(2), 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.06.005>
- Rosso, I. M., Bearden, C. E., Hollister, J. M., Gasperoni, T. L., Sanchez, L. E., Hadley, T., & Cannon, T. D. (2000). Childhood neuro-motor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophrenia bulletin*, 26(2), 367–378. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033459>
- Rund, B. R. (2018). The research evidence for schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. *Scandinavian journal of psychology*, 59(1), 49–58. <https://doi.org/10.1111/sjop.12414>
- Rüsch, N., Heekeren, K., Theodoridou, A., Müller, M., Corrigan, P. W., Mayer, B., Metzler, S., Dvorsky, D., Walitza, S., & Rössler, W. (2015). Stigma as a stressor and transition to schizophrenia after one year among young people at risk of psychosis. *Schizophrenia research*, 166(1-3), 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.027>
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Seidman, L. J., Giuliano, A. J., Meyer, E. C., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D. et al. (2010). Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS Consortium Relationship to Family History and Conversion to Psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 67, 578–588.
- Seidman, L. J., Shapiro, D. I., Stone, W. S., Woodberry, K. A., Ronzio, A., Cornblatt, B. A. et al. (2016). Association of neurocognition with transition to psychosis baseline functioning in the second phase of the North American Prodrome Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry*, 73, 1239–1248.
- Seré, L., Cardona, D., Flichtentrei, D., López, P., Prats, M., Mastandueno, R., Miorelli, A., Maruta, T., & Cetkovich, M. (2016). Schizophrenia: Is it time to rename it? The opinions of Latin American psychiatrists. *Schizophrenia research*, 178(1-3), 102–103. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.019>
- Sharaev, M. G., Malashenkova, I. K., Maslennikova, A. V., Zakharova, N. V., Bernstein, A. V., Burnaev, E. V., Mamedova, G. S., Krynskiy, S. A., Ogurtsov, D. P., Kondrateva, E. A., Druzhinina, P. V., Zubrikhina, M. O., Arkhipov, A. Y., Strelets, V. B., & Ushakov, V. L. (2022). Diagnosis of Schizophrenia Based on the Data of Various Modalities: Biomarkers and Machine Learning Techniques (Review). *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, 14(5), 53–75. <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.5.06>
- Solem, S., Hagen, K., Wenaas, C., Håland, Å. T., Launes, G., Vogel, P. A., Hansen, B., & Himle, J. A. (2015). Psychotic and schizotypal symptoms in non-psychotic patients with obsessive-compulsive disorder. *BMC psychiatry*, 15, 121. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0502-1>
- Sørensen, H. J., Mortensen, E. L., Schiffrman, J., Reinisch, J. M., Maeda, J., & Mednick, S. A. (2010). Early developmental milestones and risk of schizophrenia: a 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. *Schizophrenia research*, 118(1-3), 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.01.029>
- Sotelo, D., Capellino, R., Flores Moure, M. J., & Grasso, V. (2020). Una revisión sobre los Trastornos Espontáneos del Movimiento (TEM) en la esquizofrenia. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 31(149), 5–12. <https://doi.org/10.53680/vertex.v31i149.73>
- Stip, E. (2009). Psychosis: a category or a dimension? Canadian journal of psychiatry. *Revue canadienne de psychiatrie*, 54(3), 137–139. <https://doi.org/10.1177/070674370905400301>
- Sullivan, P. F. (2013). Questions about DISC1 as a genetic risk factor for schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 18(10), 1050–1052. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.182>
- Sullivan, P. F., Agrawal, A., Bulik, C. M., Andreassen, O. A., Børglum, A. D., Breen, G., Cichon, S., Edenberg, H. J., Faraone, S. V., Gelernter, J., Mathews, C. A., Nievergelt, C. M., Smoller, J. W., O'Donovan, M. C., & Psychiatric Genomics Consortium (2018). Psychiatric Genomics: An Update and an Agenda. *The American journal of psychiatry*, 175(1), 15–27. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030283>
- Tan, H. Y., Nicodemus, K. K., Chen, Q., Li, Z., Brooke, J. K., Honea, R., et al. (2008). Genetic variation in AKT1 is linked to dopamine-associated prefrontal cortical structure and function in humans. *J Clin Invest* 118:2200–2208.
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2010). Schizophrenia, “just the facts” 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophrenia research*, 122(1-3), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.025>
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. E., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M. J., Schultz, S., Tsuang, M., Van Os, J., & Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia research*, 150(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>
- Teigset, C. M., Mohn, C. & Rund, B. R. (2016). Gestational length affects neurocognition in early-onset schizophrenia. *Psychiatry Research*, 244, 78–85.

- Thaker, G. K., & Carpenter, W. T., Jr. (2001). Advances in schizophrenia. *Nature medicine*, 7(6), 667–671. <https://doi.org/10.1038/89040>
- Tschöke, S., & Steinert, T. (2010). Dissoziative Identitätsstörung oder Schizophrenie? [Dissociative identity disorder or schizophrenia?]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 78(1), 33–37. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109845>
- Tschoeke, S., Steinert, T., Flammer, E., & Uhlmann, C. (2014). Similarities and differences in borderline personality disorder and schizophrenia with voice hearing. *The Journal of nervous and mental disease*, 202(7), 544–549. <https://doi.org/10.1097/NMD.000000000000159>
- Velligan, D. I., Maples, N. J., Pokorny, J. J., & Wright, C. (2020). Assessment of adherence to oral antipsychotic medications: What has changed over the past decade? *Schizophrenia research*, 215, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.11.022>
- van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Kraibendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychological medicine*, 39(2), 179–195. <https://doi.org/10.1017/S003329170800381>
- Vilar, A., Pérez-Sola, V., Blasco, M. J., Pérez-Gallo, E., Ballester Coma, L., Batlle Vila, S., Alonso, J., Serrano-Blanco, A., & Forero, C. G. (2019). Translational research in psychiatry: The Research Domain Criteria Project (RDoC). Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC). *Revista de psiquiatría y salud mental*, 12(3), 187–195. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.04.002>
- Vita, A., Gaebel, W., Mucci, A., Sachs, G., Barlati, S., Giordano, G. M., Nibbio, G., Nordentoft, M., Wykes, T., & Galderisi, S. (2022). European Psychiatric Association guidance on treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 65(1), e57. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.2315>
- Weickert, C. S., Straub, R. E., McClintock, B. W., Matsumoto, M., Hashimoto, R., Hyde, T. M., et al. (2004). Human dysbindin (DT-NBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiatry* 61:544–555.
- Walker, A. E., Spring, J. D., & Travis, M. J. (2017). Addressing Cognitive Deficits in Schizophrenia: Toward a Neurobiologically Informed Approach. *Biological psychiatry*, 81(1), e1–e3. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.10.023>
- Varghese, D., Scott, J., Welham, J., Bor, W., Najman, J., O'Callaghan, M., et al. (2011). Psychotic-like experiences in major depression and anxiety disorders: a population-based survey in young adults. *Schizophr Bull*, 37(2):389–93. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp083>
- Velligan, D. I., Sajatovic, M., Hatch, A., Kramata, P., & Docherty, J. P. (2017). Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient preference and adherence*, 11, 449–468. <https://doi.org/10.2147/PPA.S124658>
- Walther, S., & Strik, W. (2012). Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 66(2), 77–92. <https://doi.org/10.1159/000339456>
- Where next with psychiatric illness? (1988). *Nature*, 336(6195), 95–96. <https://doi.org/10.1038/336095a0>
- Zamanpoor, M. (2020). Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatric genetics*, 30(1), 1–9. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000245>
- Zick, J. L., Staglin, B., & Vinogradov, S. (2022). Eliminate schizophrenia. *Schizophrenia research*, 242, 147–149. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.01.004>



RISPERIN[®]

RISPERIDONA 0,25 • 0,50 • 1 • 2 • 3 mg • Sol. oral 1 mg/ml

Versatilidad de presentaciones

RISPERIN 0,25 mg

Envases con 20 comprimidos.

RISPERIN 0,50-1-2-3 mg

Envases con 20 y 60 comprimidos.

RISPERIN Solución oral

Envase conteniendo 1 mg/ml por 30 ml de solución oral + 1 pipeta dosificadora.



Referencia: 1. Glick I, et al. Differential early onset of therapeutic response with risperidone vs conventional antipsychotics in patients with chronic schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 2006; 21(5):261-6.



Para más información sobre RISPERIN[®] visite www.gador.com.ar

Información exclusiva para profesionales de la salud, prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos sin autorización de Gador S.A.



Material exclusivo para
profesionales de la salud