

Síntomas de ansiedad y depresión en adultos con queja cognitiva subjetiva: impacto de la pandemia COVID-19

Presbisueño: análisis de algunos parámetros del sueño en pacientes longevos

Asociación entre la residencia a gran altitud y la incidencia de episodios depresivos en Ecuador

Trastornos neuropsiquiátricos relacionados con el cáncer

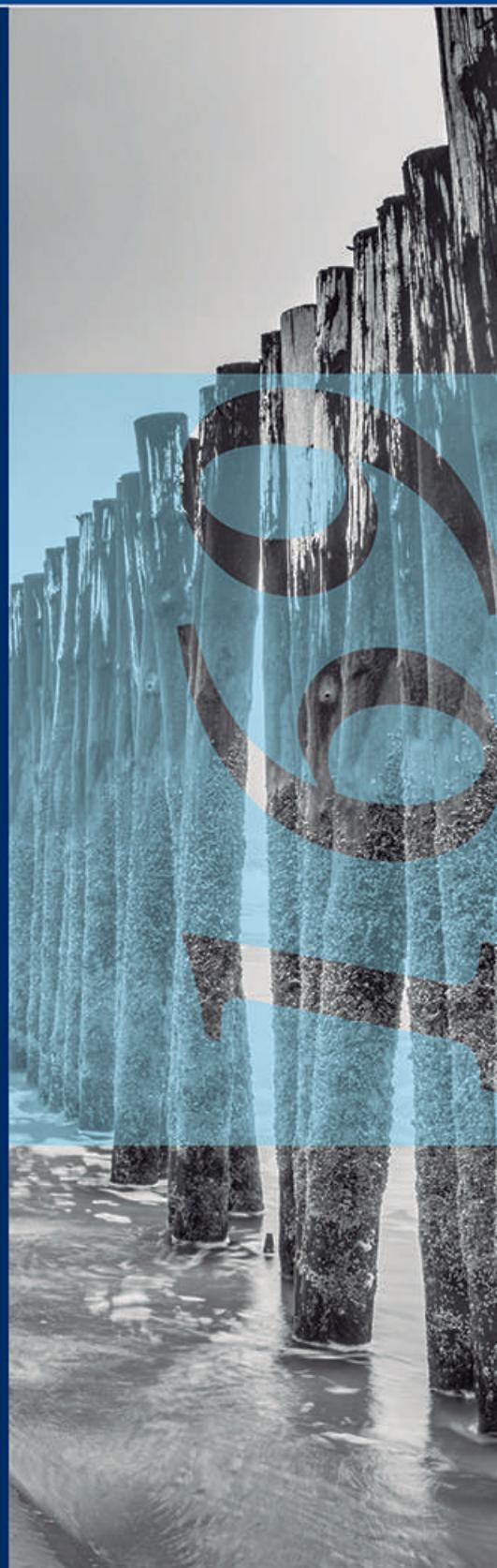
Construcción de una definición operacional de altas demoradas en internaciones por salud mental en hospitales generales

¿Incluyó alguna vez el DSM el autismo de Asperger? Hacia una relectura del “síndrome de Asperger”

Religión y salud mental en la población LGBTQ+: una revisión

Primer Consenso Argentino sobre el manejo de la Esquizofrenia. Primera parte: introducción, metodología de trabajo y generalidades

¿Es hora de abandonar la utopía de un mundo sin suicidios?



REDACCIÓN



Director Juan Carlos Stagnaro (Universidad de Buenos Aires).

Sub-directores Santiago Levín (Universidad de Buenos Aires).
Martín Nemirovsky (Proyecto Suma).
Martín Agrest (Proyecto Suma).

Directores asociados **América Latina:** Cora Lugercho (Asociación de Psiquiatras Argentinos, Argentina).
Europa: Dominique Wintrebert (Asociación Mundial de Psicoanálisis, Francia), Martín Reca (Association Psychanalytique de France, Francia), Eduardo Mahieu (Cercle d'études psychiatriques Henri Ey, Francia), Federico Ossola (Hôpital Psychiatrique Paul Guiraud, Francia).
EE. UU. y Canadá: Daniel Vigo. (University of British Columbia, Canadá).

Comité científico **Argentina:** Lila Almirón (Universidad Nacional de Corrientes); Marcelo Cetkovich Bakmas (Universidad Favaloro); Jorge Nazar (Universidad Nacional de Cuyo); Jorge Pellegrini (Universidad de La Punta); Lía Ricón (Universidad de Buenos Aires); Sergio Rojtenberg (Instituto Universitario de Salud Mental); Analía Ravenna (Universidad Nacional de Rosario); Eduardo Rodríguez Echandía (Universidad Nacional de Cuyo); Alberto Sassatelli (Universidad Nacional de Córdoba); Carlos Solomonoff (Consultor independiente); Manuel Suárez Richards (Universidad Nacional de La Plata); Miguel Ángel Vera (Universidad Nacional del Comahue); Hugo Vezzetti (Universidad de Buenos Aires). **Bélgica:** Julien Mendlewicz (Universidad Libre de Bruselas). **Brasil:** Joao Mari (Consultor independiente); **Colombia:** Rodrigo Noel Córdoba (Universidad del Rosario). **Chile:** Andrés Heerlein (Universidad del Desarrollo); Fernando Lolas Stepke (Universidad de Chile). **España:** Rafael Huertas (Consejo Superior de Investigaciones Científicas); Valentín Barembli (Centre d'atenció, docència i investigació en Salut Mental). **Francia:** Thierry Tremine (Consultor independiente); Bernard Odier (Fédération Française de Psychiatrie). **Italia:** Franco Rotelli (Centro de Estudios e Investigación sobre Salud Mental). **México:** Sergio Villaseñor Bayardo (Universidad de Guadalajara). **Perú:** Renato Alarcón (Universidad Cayetano Heredia). **Reino Unido:** Germán Berrios (Universidad de Cambridge). **Suecia:** Lenal Jacobsson (Umeå University). **Suiza:** Nelson Feldman (Hospital

Vertex Revista Argentina de Psiquiatría es una publicación de periodicidad trimestral (enero-marzo/abril-junio/julio-septiembre y octubre-diciembre). Reg. Nacional de la Propiedad Intelectual: Nro. 207187 - ISSN 2718-904X (versión en línea). Hecho el depósito que marca la ley.

Vertex Revista Argentina de Psiquiatría. (2025). 36(169): 6-110. Vertex Revista Argentina de Psiquiatría, es una publicación de Polemos SA. Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas no representan necesariamente la opinión de la revista y son de exclusiva responsabilidad de sus autores. Esta revista y sus artículos se publican bajo la licencia Creative Commons BY-NC-ND 4.0



Coordinación de edición Lic. Carolina Pangas - edicion@polemos.com.ar

Diseño y diagramación D.I. Pilar Diez - mdpdiez@gmail.com - www.mdpdiez.wixsite.com/pdestudio.com

Imágenes de tapa: Rompe olas de madera en el mar (al norte de zelandia) - de wirestock www.freepik.es

REDACCIÓN

Comité científico

Universitario de Ginebra). **Uruguay:** Humberto Casarotti (Universidad Católica); Álvaro Lista (MacGill University). **Venezuela:** Carlos Rojas Malpica (Universidad de Carabobo).

Consejo de redacción

Martín Agrest (Proyecto Suma), **Norberto Aldo Conti** (Hospital “José T. Borda”), **Juan Costa** (Hospital de Niños “R. Gutiérrez”), **Gabriela S. Jufe** (Consultor independiente), **Eduardo Leiderman** (Universidad de Palermo), **Alexis Mussa** (Consultor independiente), **Esteban Toro Martínez** (Cuerpo Médico Forense de la Corte Suprema de Justicia de la Nación), **Fabián Triskier** (PAMI e INECO), **Ernesto Walhberg** (Consultor independiente), **Silvia Wikinski** (CONICET, Universidad de Buenos Aires).

Comité de redacción

Secretario: Martín Nemirovsky (Proyecto Suma, Buenos Aires, Argentina). Daniel Abadi (Proyecto Suma, Buenos Aires, Argentina); Adriana Bulacia (Universidad de Buenos Aires, Argentina); Julián Bustin (Universidad Favaloro, Argentina); José Capece (Consultor independiente, Argentina); Pablo Coronel (Cuerpo Médico Forense, Argentina); Sebastián Cukier (Consultor independiente, Argentina); Irene Elenitza (Consultora independiente, Argentina); Laura Fainstein (Hospital “C. G. Durand”, Argentina); Aníbal Goldchluk (Consultor independiente, Argentina); Sergio Halsband (Asociación de Psiquiatras Argentinos, Argentina); Luis Herbst (Consultor independiente, Argentina); Edith Labos (Universidad de Buenos Aires, Argentina); Elena Levy Yeyati (Asociación Mundial de Psicoanálisis, Francia); Silvina Mazaira (Hospital “T. de Alvear, Argentina); Mariana Moreno (Consultor independiente, Argentina); Mariano Motuca (Universidad Nacional de Cuyo, Argentina); Nicolás Oliva (Cuerpo Médico Forense, Argentina); Federico Pavlovsky (Dispositivo Pavlovsky, Argentina); Ramiro Pérez Martín (Fuero de Responsabilidad Penal Juvenil, Argentina); Demián Rodante (Hosp. Neuropsiquiátrico “B. A. Moyano”); Diana Zalzman (Universidad de Buenos Aires, Argentina); Judith Szulik (Universidad de Tres de Febrero, Argentina); Juan Tenconi (Universidad de Buenos Aires, Argentina).

Corresponsales

México: María Dolores Ruelas Rangel (Grupo Latinoamericano de Estudios Transculturales). **Colombia:** Jairo González (School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario). **Venezuela:** Miguel Ángel De Lima Salas (Universidad Central de Venezuela). **Francia:** Eduardo Mahieu (Cercle Henri Ey). **Reino Unido:** Catalina Bronstein (British Psychoanalytic Association).





EDITORIAL

La falta de inversión sostenida en el tiempo en el campo de la Salud Mental y la precarización de las condiciones de vida han agravado la crisis existente en nuestro país. Este fenómeno, que afecta a amplios sectores de la población, se vuelve más grave para aquellos en situación de vulnerabilidad socioeconómica que deben enfrentar barreras, muchas veces insalvables, para acceder a recursos y tratamientos adecuados.

La subfinanciación, la debilidad, cuando no directamente la falta de redes integradas de atención, el déficit de recursos humanos y la escasa cobertura territorial en nuestra dilatada geografía, son algunos de los principales problemas que han cobrado una dimensión dramática en el último año.

Aunque varios estamentos de salud provinciales han desplegado esfuerzos significativos para sostener y mejorar la atención mediante estrategias propias, a los problemas estructurales del sistema de salud se ha agregado en el último año y medio, un desfinanciamiento progresivo generado por la reducción de los recursos coparticipables, que cayó un 10 % en términos reales el año pasado, mientras que las transferencias no automáticas se redujeron un 78,16 % respecto de 2023, siendo que estos recursos sostienen el 98 % del sistema público provincial (59 %) y municipal (39 %). Mientras, en mayo de 2025, once provincias informaron un incremento sostenido en la demanda de atención en el sistema público que enfrenta una sobrecarga adicional, estimada en un porcentaje superior al 12 %, debido a las demoras y barreras económicas para acceder a la atención en el sector privado.

En efecto, a raíz de la actual crisis económico-social, muchas personas con cobertura en salud a través de obras sociales y medicina prepaga no pueden afrontar los gastos asociados a copagos ni acceder a medicamentos con descuento. Según el informe “Salud en agonía” del Centro de Estudios Legales y Sociales (CELS), durante 2024, alrededor de 200.000 personas se vieron obligadas a renunciar a su cobertura de medicina prepaga debido al fuerte incremento en el valor de las cuotas como consecuencia de la liberalización de precios establecida por el Decreto de Necesidad y Urgencia (DNU) 70/2023. A esto se suman, para los que aún cuentan con esas coberturas, las demoras significativas que, en no pocos casos, alcanzan varios meses para la asignación de turnos, así como las múltiples barreras que dificultan el acceso a internaciones por motivos de salud mental, especialmente en los casos relacionados con las adicciones.

En este contexto, que ya se presentaba complejo en la pospandemia de COVID-19, se ha registrado un crecimiento sostenido de la cantidad de internaciones por motivos de salud mental.

En el caso de la provincia de Buenos Aires, la Fundación Soberanía Sanitaria informó que “... las internaciones por motivos de salud mental en hospitales generales pasaron de 28.451 en 2019 a 45.785 en 2024. Y en particular, en el caso de niños, niñas y adolescentes han pasado del 9 %



EDITORIAL

del total de internaciones en 2023 al 13 % en 2024, lo que estaría dando cuenta de profundas crisis vitales en esa población”.

Por otro lado, según informa el Observatorio de la Deuda Social Argentina de la Universidad Católica Argentina (UCA), se observa un aumento significativo de padecimientos en la población general, evidenciado por el incremento de síntomas de ansiedad y angustia.

A esta realidad se suma un incremento de cuadros de depresión, un mayor consumo de sustancias psicoactivas, tanto legales como ilegales, intentos de suicidio, suicidios consumados y descompensaciones de cuadros psicóticos. A su vez, las dificultades para dar continuidad a los tratamientos por trastornos de larga evolución contribuyen a agravar la situación, incrementando tanto la demanda como la complejidad de los casos que llegan al sistema público de salud.

Los psicofármacos son medicamentos que permiten aliviar síntomas, mejorar la calidad de vida y lograr que quien las recibe pueda realizar sus actividades cotidianas con mayor bienestar.

La reducción en la cobertura del 100 % de medicamentos por parte del PAMI, incluyendo psicofármacos esenciales, ha creado severas dificultades para acceder a ellos por parte de sus afiliados. Estos medicamentos, que anteriormente contaban con cobertura total, pasaron a tener una cobertura parcial de entre el 40 % y el 80 %, en un contexto en el que las jubilaciones han sufrido una pérdida del 17,5 % de su poder adquisitivo, según datos de la ANSES (29/11/2024), todo lo cual vuelve inaccesibles tratamientos esenciales para muchos adultos mayores. Según el informe del Colegio de Farmacéuticos que analiza las dispensas de PAMI, la adquisición de los medicamentos utilizados en los tratamientos psiquiátricos disminuyó el 11 %.

La crisis de salud mental en Argentina presenta una gravedad creciente que requiere respuestas urgentes y estructurales. Las decisiones recientes del gobierno nacional, junto con la falta de inversión sostenida y la precarización de las condiciones de vida, han profundizado esta problemática, generando retrocesos en términos de derechos y en la calidad del acceso a la atención en salud mental que afecta dramáticamente a los compatriotas más vulnerables social y económicamente.

Ante este panorama, resulta imprescindible cambiar drásticamente el rumbo de las políticas de salud, revertir las medidas regresivas, fortalecer las políticas públicas, garantizar la formación de recursos humanos en nuestras universidades tan vapuleadas en las presentes circunstancias, y asegurar el financiamiento del sistema. Solo mediante una política pública integral, sostenida será posible dar una respuesta efectiva a esta compleja y grave problemática.

Juan Carlos Stagnaro



ÍNDICE

3 Editorial

Artículos

6

Síntomas de ansiedad y depresión en adultos con queja cognitiva subjetiva: impacto de la pandemia COVID-19. *Waleska Berrios, Florencia Deschle, Sofía Caporale, Guido Di Fonzo, María Cecilia Moreno, María Laura Saglio, Cecilia Cervino, Guillermo Povedano*

14

Presbuisueño: análisis de algunos parámetros del sueño en pacientes longevos. *Stella Maris Valiensi, Agustina Furnari, Marcela Ponce de León, Vanesa Antonella Vera, Agustín González Cardozo, Agustín Folgueira*

22

Asociación entre la residencia a gran altitud y la incidencia de episodios depresivos en Ecuador. *Kevin R. Espinosa-Yépez*

30

Trastornos neuropsiquiátricos relacionados con el cáncer. *Juan Manuel Duarte, Marcelo Fabián Garro, María Eugenia Basile, Francisco José Appiani*

47

Construcción de una definición operacional de altas demoradas en internaciones por salud mental en hospitales generales. *Natalia Delmonte, Marina A. Fernández, Nikol Mayo-Puchoc, Melina L. Rosales, Clara Bohner, Sara Ardila-Gómez*

55

¿Incluyó alguna vez el DSM el autismo de Asperger? Hacia una relectura del “síndrome de Asperger”. *Kevin Rebecchi*

62

Religión y salud mental en la población LGBTQ+: una revisión. *Valentina Belalcazar Vivas*

70

Primer Consenso Argentino sobre el manejo de la Esquizofrenia. Primera parte: introducción, metodología de trabajo y generalidades. *Alejo Corrales, Andrea Abadi, Asociación de Familiares de Esquizofrénicos (AAFE), Gastón Bartoli, Carlos Benavente Pinto, Adrián Cabrera, Sebastián Camino, Ricardo Corral, Guillermo Delmonte, Gerardo García Bonetto, Cristian Javier Garay, Damián Gargoloff, Pedro Gargoloff, Aníbal Goldchluk, María Florencia Iveli, Gabriela Jufe, Fabián Lamaison, Eduardo Leiderman, Andrea López Mato, Eliana Marengo, Tomás Maresca, María Delia Michat, Carlos Morra, Cintia Prokopez, Julieta Ramírez, Federico Rebok, Eduardo Rubio Domínguez, Daniel Sotelo, Sergio Strejilevich, Esteban Toro Martínez, Gustavo Vázquez, Juan José Vilapriño, Manuel Vilapriño, Marcela Waisman Campos, Verónica Grasso, Marcelo Cetkovich-Bakmas*

97

¿Es hora de abandonar la utopía de un mundo sin suicidios? *Pablo Richly*

El rescate y la memoria

102

Algunas cuestiones epistemológicas ligadas a la frenología. *Oscar A. Porta, Cecilia G. Ochoa, Roxana C. González, Walter G. Delembert*

106

Carta de Lectores

Lecturas

108

Unshrunk. Cómo la industria de la salud mental tomó el control de mi vida, y mi lucha por recuperarla. *Laura Delano*



Síntomas de ansiedad y depresión en adultos con queja cognitiva subjetiva: impacto de la pandemia COVID-19

Anxiety and depressive symptoms in adults with subjective cognitive complaints: impact of the COVID-19 Pandemic

Waleska Berrios¹, Florencia Deschle², Sofía Caporale³, Guido Di Fonzo⁴, María Cecilia Moreno⁵, María Laura Saglio⁶, Cecilia Cervino⁷, Guillermo Povedano⁸

<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i169.893>

Resumen

Introducción: La queja cognitiva subjetiva (QCS) se refiere a la percepción de alteraciones cognitivas en individuos con rendimiento normal en pruebas neuropsicológicas. Las QCS están asociadas con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, demencia y síntomas neuropsiquiátricos, como ansiedad y depresión. La pandemia de COVID-19 ha agravado la salud mental globalmente, aumentando las tasas de ansiedad y depresión. Este estudio tiene como objetivo reportar la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en individuos con QCS, particularmente ansiedad y depresión, y comparar estos síntomas entre los periodos prepandemia y pandemia COVID-19. **Métodos:** Se realizó un estudio de corte transversal sobre 136 informes neuropsicológicos de adultos con QCS evaluados entre junio de 2018 y diciembre de 2022. Los síntomas depresivos se evaluaron mediante el Inventario de Depresión de Beck-II o la Escala de Depresión Geriátrica-15, y los síntomas ansiosos con el Inventario de Ansiedad de Beck. En casos con informante, se utilizó el Inventario Neuropsiquiátrico. **Resultados:** El 52,2 % de los participantes presentó síntomas ansiosos y el 30,9 % síntomas depresivos, según cuestionarios autoadministrados. Los síntomas ansiosos fueron significativamente más prevalentes y severos durante la pandemia en comparación con el periodo prepandemia. En los 59 casos evaluados con el Inventario Neuropsiquiátrico, los síntomas depresivos fueron los más frecuentes, seguidos de irritabilidad y ansiedad. **Conclusiones:** Los síntomas ansiosos y depresivos son comunes en individuos con QCS, con un marcado incremento de la ansiedad durante la pandemia. Este hallazgo destaca la importancia de evaluar integralmente los síntomas neuropsiquiátricos en esta población, para mitigar su impacto presente y futuro.

Palabras clave: síntomas neuropsiquiátricos, salud mental, deterioro cognitivo, test neuropsicológico, memoria

RECIBIDO 23/11/2024 - ACEPTADO 8/5/2025

¹Médica especialista en Neurología. Médica de planta del Complejo Médico Hospitalario Churrucú Visca. Médica asociada de la Sección Trastornos de Memoria y Conducta del Hospital Italiano de Buenos Aires. <https://orcid.org/0000-0002-0119-7074>

²Médica especialista en Neurología y en Neuropsicología clínica. Médica de planta del Complejo médico Hospitalario Churrucú Visca. Médica de planta del Centro de Neurología Cognitiva Hospital Británico de Buenos Aires. <https://orcid.org/0000-0002-6939-455X>

³Médica especialista en Neurología. Médica de planta del Servicio de Neurología del Complejo médico Hospitalario Churrucú Visca. Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0007-2733-4333>

⁴Médico especialista en Medicina Interna y Oncología. Médico de planta del servicio de Clínica Médica del Complejo médico Hospitalario Churrucú Visca. Buenos Aires, Argentina.

⁵Licenciada en Psicología especialista en Neuropsicología clínica. <https://orcid.org/0009-0007-8994-3767>

⁶Licenciada en Psicología especialista en Neuropsicología clínica. Psicóloga de planta del Complejo médico Hospitalario Churrucú Visca. Instituto de Investigaciones Médicas Lanari. Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0000-7836-0282>

⁷Doctora en Psicología especialista en Neuropsicología clínica. Psicóloga de planta del Complejo médico Hospitalario Churrucú Visca. Neuropsicóloga de planta Instituto FLENI. Buenos Aires, Argentina.

⁸Médico especialista en Neurología. Jefe del Servicio de Neurología del Complejo Médico Hospitalario Churrucú Visca. Médico de planta de Sección Neurología vascular del instituto FLENI. <https://orcid.org/0000-0002-1816-4789>

Autora correspondiente:

Waleska Berrios

berrios.waleska@gmail.com

Institución en la que se realizó la investigación: Complejo Médico Churrucú Visca, Buenos Aires, Argentina.



Abstract

Introduction: Subjective cognitive complaints (SCC) refer to the perception of cognitive alterations in individuals with normal performance on neuropsychological tests. SCC are associated with an increased risk of cognitive decline, dementia, and neuropsychiatric symptoms, such as anxiety and depression. The COVID-19 pandemic has worsened global mental health, elevating rates of anxiety and depression. This study aims to report the prevalence of neuropsychiatric symptoms in individuals with SCC, particularly anxiety and depression, and to compare these symptoms between the pre-pandemic and pandemic periods. **Methods:** A cross-sectional study was conducted on 136 neuropsychological reports of adults with SCC evaluated between June 2018 and December 2022. Depressive symptoms were assessed using the Beck Depression Inventory-II or the Geriatric Depression Scale-15, while anxious symptoms were assessed with the Beck Anxiety Inventory. For cases with an informant, the Neuropsychiatric Inventory was employed. **Results:** Among participants, 52.2 % presented with anxiety symptoms and 30.9 % with depressive symptoms, based on self-administered questionnaires. Anxiety symptoms were significantly more prevalent and severe during the pandemic compared to the pre-pandemic period. In the 59 cases evaluated with the Neuropsychiatric Inventory, depressive symptoms were the most frequent, followed by irritability and anxiety. **Conclusions:** Anxiety and depressive symptoms are common in individuals with SCC, with a marked increase in anxiety during the pandemic. These findings underscore the importance of comprehensively evaluating neuropsychiatric symptoms in this population to mitigate their present and future impact.

Keywords: neuropsychiatric symptoms, mental health, cognitive impairment, neuropsychological test, memory

Introducción

La queja cognitiva subjetiva (QCS) se define como la percepción de cambios a nivel cognitivo en general sin déficits significativos en test neuropsicológicos (Llarena Nuñez & Bruno, 2021). Esto significa que la QCS puede incluir síntomas de cualquier dominio cognitivo, y que, tras una evaluación neurocognitiva completa, el rendimiento cognitivo del individuo se encuentra dentro de parámetros normales. La mayoría de los estudios utiliza este término general para referirse a la queja subjetiva de memoria, es decir la percepción del individuo respecto únicamente a sus habilidades mnésicas (García-Ptacek et al., 2016). En ambos casos, se observa una considerable heterogeneidad entre estudios y falta de consenso en las definiciones (García-Ptacek et al., 2016; Llarena Nuñez & Bruno, 2021). La prevalencia de la QCS es alta, particularmente en poblaciones mayores, con reportes que varían entre el 10,8 % y el 70 %, dependiendo de los métodos de evaluación y del contexto (García-Ptacek et al., 2016; Wasef et al., 2021).

Existe evidencia de una asociación entre la QCS y un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo leve o demencia, lo cual subraya la importancia de caracterizar esta entidad para identificar casos en estadios preclínicos (Brundage & Holtzer, 2023; García-Ptacek et al., 2016; Numbers et al., 2021). En una revisión sistemática que incluyó a 21.445 participantes, solo el 22 % de los estudios vinculó directamente las quejas subjetivas de

memoria con un deterioro cognitivo significativo; sin embargo, el 79 % recomendó el seguimiento clínico de estas quejas, dada su posible relevancia como indicador temprano de problemas cognitivos (Mías & Causse, 2021). Un estudio sobre diferencias transculturales entre adultos mayores afroamericanos e hispanos encontró que, en este último grupo, la queja subjetiva de memoria podría ser un marcador temprano de deterioro cognitivo (Rodríguez et al., 2021). Asimismo, en un estudio se ha identificado una relación entre la QCS en adultos mayores y la acumulación de beta amiloide cerebral, influenciada por el nivel de neuroticismo (Snitz et al., 2015).

Por otro lado, se ha reportado que las personas con QCS suelen manifestar niveles elevados de depresión y ansiedad, lo que puede influir en la percepción de deterioro cognitivo sin que haya cambios objetivos en sus capacidades cognitivas (Castro et al., 2016; Denny & Prigatano, 2019; Kao et al., 2019; Kjeldsen & Damholdt, 2019; Mir et al., 2020; Soto-Añari et al., 2022; Van Patten et al., 2022). De manera específica, la relación entre la QCS y la depresión se ha establecido de forma significativa en varios estudios (Beblo et al., 2023; Chan et al., 2024; Markova et al., 2017; Rodríguez et al., 2021; Topiwala et al., 2021; Toyoshima et al., 2021). No obstante, un estudio halló que la ansiedad y la fatiga, más que la depresión, eran factores clave en el reporte de quejas subjetivas de memo-

ria. Esto sugiere que tales quejas podrían reflejar una preocupación por el rendimiento cognitivo más que un verdadero deterioro cognitivo (Aasvik et al., 2015).

La ansiedad y la depresión representan los problemas de salud mental más discapacitantes a nivel mundial, y su prevalencia e impacto continúan en aumento, a pesar de las intervenciones de salud mental implementadas para reducirlos. La pandemia de COVID-19 ha intensificado aún más esta tendencia, provocando un incremento en las tasas de ansiedad y depresión a nivel global (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021; GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022; Prati & Mancini, 2021; Robinson et al., 2022).

La depresión tiene un impacto significativo en la cognición, afectando especialmente la memoria, la atención y las funciones ejecutivas; estos déficits persisten en hasta un 44 % de los pacientes incluso después de la remisión del episodio depresivo (Perini et al., 2019). Además, la depresión se asocia con un mayor riesgo de desarrollar demencia en adultos mayores y se considera un factor de riesgo modificable clave durante la mediana edad para reducir la incidencia futura de esta enfermedad (Johansson et al., 2019; Livingston et al., 2024). Si bien los estudios con pacientes depresivos evidencian un menor rendimiento en pruebas neuropsicológicas, su autopercepción de deterioro cognitivo en la vida diaria podría estar más influenciada por un procesamiento emocional negativo que por un déficit cognitivo objetivo (Beblo et al., 2023).

Por su parte, la ansiedad también tiene efectos significativos sobre la cognición, particularmente en dominios como la atención compleja, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas. Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada experimentan dificultades cognitivas que pueden ser exacerbadas por estímulos emocionales negativos (Langarita-Llorente & Gracia-García, 2019).

Más allá de la depresión y la ansiedad, otros síntomas neuropsiquiátricos se han vinculado a la QCS. La irritabilidad y la apatía, en particular, han sido identificadas como factores influyentes en la percepción subjetiva de deterioro cognitivo, con la apatía destacándose como un predictor de progresión hacia deterioro cognitivo leve (Denney & Prigatano, 2019; Warren et al., 2023). Asimismo, el estrés y la ansiedad pueden acelerar la transición de QCS a deterioro cognitivo leve o demencia (Warren et al., 2023).

Este estudio se propone reportar la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en individuos con QCS, especialmente ansiedad y depresión, y comparar sus diferencias en distintos periodos temporales, con énfasis en el impacto de la pandemia de COVID-19.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal, en el servicio de Neurología de un hospital argentino que atiende a integrantes de una fuerza de seguridad nacional y a sus familiares. A partir de una base de datos, se seleccionaron informes de evaluación neuropsicológica que resultaron compatibles con QCS; es decir, adultos que acudieron al hospital por queja cognitiva y cuyo rendimiento cognitivo fue normal, entre junio de 2018 y diciembre de 2022. Se excluyeron los informes que carecían de datos de cuestionarios de síntomas ansiosos y depresivos.

La evaluación neuropsicológica administrada en el hospital consistió en una batería estándar de pruebas, incluyendo: Dígitos Directo e Inverso, Dígito-Símbolo y Cubos del Test de Inteligencia de Adultos de Wechsler III, Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey, Test de Vocabulario de Boston, Test de Fluencia semántica y fonológica, Trail Making Test A y B, y subtest de Memoria Lógica de Signoret (Martino et al., 2021). Los resultados se expresaron en valores brutos y se convirtieron en puntajes z. El rendimiento cognitivo se consideró normal si los resultados se ajustaban a los baremos normativos corregidos por edad y educación, sin evidenciar impacto significativo en las actividades de la vida diaria.

Inventarios de depresión y ansiedad

Para evaluar los síntomas depresivos se utilizaron los datos disponibles de uno de dos cuestionarios: el Inventario de Depresión de Beck II o la Escala de Depresión Geriátrica-15. El Inventario de Depresión de Beck II es un autoinforme de 21 ítems, que se completa en 5-10 minutos, y mide la gravedad de la sintomatología depresiva (J. Sanz et al., 2014). La Escala de Depresión Geriátrica-15, compuesta por 15 preguntas (10 positivas y 5 negativas), es un instrumento autoadministrado que se completa en 5-7 minutos, facilitando una evaluación rápida de los síntomas depresivos (Martínez de la Iglesia et al., 2002; Méndez-Chacón, 2021). Aunque la Escala de Depresión Geriátrica-15 fue diseñada para personas mayores, un estudio reciente ha demostrado su eficacia en menores de 65 años, con alta precisión diagnóstica en la detección de depresión en esta población (Guerin et al., 2018). Se consideraron significativos un valor de corte de 14 puntos en el Inventario de Depresión de Beck II y de 5 puntos en la Escala de Depresión Geriátrica-15 para la detección de síntomas depresivos.

Para evaluar los síntomas ansiosos, se empleó el Inventario de Ansiedad de Beck, un cuestionario autoad-

ministrado de 21 ítems con un tiempo de aplicación de 5-10 minutos, que mide la severidad de los síntomas de ansiedad. Se utilizó un valor de corte de 8 puntos para detectar síntomas ansiosos significativos, y se clasificó la severidad en leve, moderada y grave según los valores propuestos en el manual del Inventario de Ansiedad de Beck (Beck & Steer, 1993; Jesús Sanz, 2014).

Inventario neuropsiquiátrico

El Inventario Neuropsiquiátrico evalúa síntomas como delirios, alucinaciones, agitación/agresividad, depresión, ansiedad, euforia, apatía, pérdida de inhibición, irritabilidad, disturbios motores, conductas nocturnas anómalas y alteraciones en el apetito. A diferencia de los cuestionarios previos, el Inventario Neuropsiquiátrico se completa a través de un informante confiable del entorno del individuo. Aunque fue diseñado para evaluar síntomas neuropsiquiátricos en personas con demencia (Vilalta Franch et al., 1999), un estudio reciente ha demostrado su utilidad en poblaciones cognitivamente sanas, como herramienta para identificar trayectorias de síntomas que pueden asociarse con un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo leve o demencia en el futuro (Leoutsakos et al., 2019). En el presente estudio, se registró únicamente la presencia o ausencia de síntomas conductuales, sin asignar puntajes específicos al inventario.

Periodo de evaluación

Se definió el periodo prepandemia COVID-19 desde junio de 2018 hasta marzo de 2020, y el periodo pandemia desde abril de 2020 hasta diciembre de 2022, basado en las disposiciones oficiales de aislamiento social y obligatorio en Argentina.

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética institucional, cumpliendo con los principios de la Declaración de Helsinki. Dado que se trata de un estudio retrospectivo y no se recopilaron datos identificables directamente de los participantes, el comité de ética autorizó la exención del requisito de consentimiento informado.

Análisis estadístico

Se describió la muestra utilizando medidas de tendencia central y dispersión para variables numéricas continuas y porcentajes para las variables categóricas. Para la comparación de categorías entre los grupos prepandemia y pandemia COVID-19, se utilizaron el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. La comparación de variables continuas se realizó con el

Test de Student o la prueba U de Mann-Whitney según la distribución de los datos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor a 0,05.

Resultados

Se incluyeron 136 informes de individuos con QCS que contaban con escalas de evaluación de síntomas ansiosos y depresivos (*ver Tabla 1*). La prevalencia de síntomas ansiosos significativos fue del 52,2 %, con una severidad leve en 35 casos (25,7 %), moderada en 23 (16,9 %) y grave en 13 (9,6 %). La prevalencia de síntomas depresivos significativos fue del 30,9 %. Un total de 82 sujetos fueron evaluados con el Inventario de Depresión de Beck II, mientras que 54 lo fueron con la Escala de Depresión Geriátrica-15.

Al comparar los resultados entre los periodos prepandemia y pandemia de COVID-19, se observó una mayor frecuencia de síntomas ansiosos y puntajes más altos en el Inventario de Ansiedad de Beck en el periodo pandemia (*ver Tabla 1*), con diferencias estadísticamente significativas. El Inventario Neuropsiquiátrico estuvo disponible en 59 casos, de los cuales se detectó al menos un síntoma neuropsiquiátrico en 45 (33 % del total de casos analizados). Los síntomas más frecuentes fueron: depresión en 25 casos, irritabilidad en 20, ansiedad en 17, agitación/agresividad en 16, apatía y alteraciones en el apetito en 12 casos cada uno, conductas nocturnas anómalas en 10, pérdida de inhibición en 8, euforia en 6, delirios en 2, y alucinaciones y disturbios motores en 1 caso cada uno.

Discusión

Este estudio examinó la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en individuos con QCS, con especial atención en ansiedad y depresión, y comparó sus características entre los periodos prepandemia y pandemia de COVID-19 para evaluar el impacto de la pandemia. La QCS en este caso fue determinada en base a la queja cognitiva espontánea del paciente, que lo motivó a realizar la consulta médica, sin la administración de cuestionarios específicos. Este enfoque permite observar cómo, incluso sin la guía de una herramienta estructurada, los individuos con QCS presentan una percepción de deterioro cognitivo lo suficientemente significativa como para buscar atención médica. A pesar de esta percepción, nuestros resultados revelaron que estos pacientes no presentan déficits significativos en pruebas neuropsicológicas, lo cual coincide con investigaciones previas que caracterizan la QCS como una entidad heterogénea, con resultados mixtos en relación con su asociación con el deterioro cognitivo (García-Ptacek et al., 2016; Llarena Nuñez & Bruno, 2021).

Tabla I. Características demográficas de los sujetos con queja cognitiva subjetiva, variables de resultado y comparación entre los períodos prepandemia y pandemia de COVID-19

Variables	Total(N=136)	Periodo prepandemia (N=74)	Periodo pandemia (N=62)	Valor de p*
Sexo biológico £				
Mujer	86 (63,2 %)	50 (67,6 %)	36 (58,1 %)	0,334
Hombre	50 (36,8 %)	24 (32,4 %)	26 (41,9 %)	
Edad (años) ¥				
Media (DE)	62,3 (12,6)	62,5 (12,4)	61,9 (13)	0,782
Rango (min-máx)	20-81	20-80	27-81	
Educación (años) ¥¥				
Media (DE)	11,4 (3,65)	10,9 (3,44)	12 (3,83)	0,089
Rango (min-máx)	3-18	3-18	4-18	
Síntomas ansiosos £				
No	65 (47,8 %)	42 (56,8 %)	23 (37,1 %)	0,034
Sí	71 (52,2 %)	32 (43,2 %)	39 (62,9 %)	
Inventario de Ansiedad Beck (puntaje) ¥¥				
Media (DE)	11,3 (9,38)	9,68 (9,36)	13,3 (9,08)	0,005
Síntomas depresivos £				
No	94 (69,1 %)	49 (66,2 %)	45 (72,6 %)	0,539
Sí	42 (30,9 %)	25 (33,8 %)	17 (27,4 %)	
Inventario de Depresión Beck II (puntaje) ¥¥				
Media (DE)	11,5 (8,81)	11,5 (9,81)	11,6 (7,74)	0,435
Escala de Depresión Geriátrica-15 (puntaje) ¥¥				
Media (DE)	4,24 (2,61)	4,38 (3,05)	4,05 (1,86)	0,838

* Las asociaciones significativas se indican en negrita

DE, desvío estándar; £, test Chi-cuadrado; ¥, test de Student; ¥¥, prueba U de Mann-Whitney. Periodo prepandemia COVID-19: junio 2018 - marzo 2020; periodo pandemia: abril 2020 - diciembre 2022. Puntos de corte para síntomas depresivos: 14 en Inventario de Depresión de Beck II o 5 en Escala de Depresión Geriátrica-15. Punto de corte para síntomas ansiosos: 8 en Inventario de Ansiedad de Beck.

Nuestros resultados muestran que el 30,9 % de los individuos con QCS presentaban síntomas depresivos y el 52,2 % síntomas ansiosos, reflejando un alto grado de comorbilidad neuropsiquiátrica en esta población. Aunque estos porcentajes son elevados, estudios en otras poblaciones han reportado valores aún mayores. Por ejemplo, en un estudio de adultos mayores con QCS, se observó una prevalencia de distimia del 14,3 % y de depresión menor del 9,5 %, destacando la comorbilidad emocional en este grupo etario (Cenalmor Aparicio et al., 2017). De manera complementaria, un análisis de individuos con quejas cognitivas sin enfermedades neurodegenerativas indicó que en el 28,1 % de los casos, los síntomas de depresión y ansiedad eran responsables de estas quejas (Kao et al., 2019). En un contexto clínico más complejo, como el de los pacientes mayores con cáncer gastrointestinal que reportaron quejas cognitivas, las tasas de ansiedad y

depresión fueron del 77 % y 68,9 %, respectivamente, valores considerablemente superiores a los observados en poblaciones no oncológicas (Mir et al., 2020). Esto sugiere que, en el contexto de enfermedades crónicas como el cáncer, los síntomas emocionales pueden intensificarse, contribuyendo significativamente a la percepción de deterioro cognitivo.

En la presente investigación, los síntomas de ansiedad fueron más frecuentes y severos durante el periodo pandemia, lo que podría reflejar el impacto psicológico de la pandemia de COVID-19 en individuos vulnerables. Este aumento de síntomas ansiosos y depresivos durante la pandemia es consistente con estudios previos que señalan un incremento gradual en la prevalencia de trastornos mentales, especialmente depresión y ansiedad, a lo largo de las últimas décadas, tendencia que se intensificó durante la crisis sanitaria. De acuerdo con un estudio, entre 1990 y

2019, la prevalencia de trastornos mentales creció un 48,1 %, siendo los trastornos depresivos y los trastornos de ansiedad los más frecuentes (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022).

Un metaanálisis que evaluó el comportamiento de los trastornos mentales durante la pandemia COVID-19 indicó que estos alcanzaron su punto máximo en abril y mayo de 2020. Aunque los niveles de ansiedad y depresión mostraron una leve disminución después de estos meses críticos, continuaron siendo superiores a los observados antes de la pandemia (Cénat et al., 2022). De forma similar, otro metaanálisis estimó que la prevalencia combinada de ansiedad y depresión en la población general de Latinoamérica durante la pandemia COVID-19 fue de aproximadamente el 34 % y el 33 %, respectivamente, reflejando un incremento notable en problemas de salud mental en la región debido al confinamiento, la incertidumbre y la pérdida de redes de apoyo (Ulloa et al., 2022; Zhang et al., 2022).

Nuestros hallazgos también se alinean con estudios previos que documentaron la prevalencia de trastornos mentales en la región antes de la pandemia, como los reportados en Argentina, donde la prevalencia de depresión se situaba entre el 3,8 % y el 9,5 %, y el trastorno de ansiedad generalizada en el 1,5 % de la población adulta (Daray et al., 2017; Stagnaro et al., 2018). Estos datos históricos son útiles para entender el impacto amplificado que la pandemia COVID-19 tuvo en la salud mental de la población.

En nuestra muestra de 136 casos, el Inventario Neuropsiquiátrico estuvo disponible en 59 de ellos, y se detectó al menos un síntoma neuropsiquiátrico en el 33 % del total de la muestra. Aunque el porcentaje de síntomas detectados fue menor que el reportado en poblaciones de adultos mayores sanos en América Latina (Rodríguez Salgado et al., 2023), la frecuencia relativa de síntomas como la depresión, la irritabilidad y la ansiedad sigue un patrón similar. Por otro lado, un estudio aporta evidencia relevante al mostrar que los individuos con trayectorias de síntomas neuropsiquiátricos crecientes o fluctuantes en la vejez presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar deterioro cognitivo leve o demencia. Esto sugiere que, incluso en poblaciones cognitivamente sanas, la detección y monitoreo de síntomas neuropsiquiátricos podría ser esencial para la prevención del deterioro cognitivo a largo plazo (Leoutsakos et al., 2019).

Limitaciones

Existen limitaciones en este estudio que deben considerarse al interpretar sus resultados. En primer lugar, su diseño retrospectivo y transversal dificulta la

recopilación sistemática de todos los datos necesarios y restringe la aplicación uniforme de todas las herramientas de evaluación. Esta característica metodológica limita, a su vez, la capacidad para establecer relaciones causales entre la QCS y los síntomas neuropsiquiátricos, así como para observar la evolución temporal de dichos síntomas y su posible impacto en la progresión del deterioro cognitivo.

Otra limitación relevante es la falta de aplicación sistemática del Inventario Neuropsiquiátrico en todos los casos. Esta situación se debió, en parte, a que varios participantes asistieron a las evaluaciones sin acompañantes, lo cual dificultó la recopilación completa de estos datos a través de informantes. La ausencia de acompañantes podría estar vinculada tanto con un estado cognitivo y funcional dentro de los rangos normales en los participantes como con una motivación personal para realizar la evaluación, más que con una preocupación del entorno familiar o social. Este aspecto reduce la capacidad de generalización de los hallazgos obtenidos mediante el Inventario Neuropsiquiátrico a una población más amplia.

En la misma línea, el tamaño limitado de la muestra y la procedencia específica de los participantes, restringida a un hospital argentino que asiste a integrantes de una fuerza de seguridad nacional y a sus familiares, constituyen una limitación adicional que impacta en la generalización de los hallazgos a otras poblaciones o contextos socioculturales.

Conclusiones

Este estudio ha evidenciado una alta prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en individuos con QCS, destacando el aumento significativo de síntomas ansiosos durante la pandemia de COVID-19 y la considerable presencia de síntomas depresivos. Es importante señalar que la QCS puede actuar tanto como un indicador temprano de patologías neurodegenerativas como una manifestación de trastornos psiquiátricos subyacentes. Abordar estos síntomas de manera temprana podría mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir el riesgo de deterioro cognitivo en el futuro.

El Inventario Neuropsiquiátrico se destaca como una herramienta valiosa para detectar síntomas neuropsiquiátricos en esta población, proporcionando un enfoque integral que va más allá de la evaluación cognitiva tradicional.

El incremento de la ansiedad observado durante la pandemia subraya la necesidad de desarrollar intervenciones preventivas y estrategias de apoyo psicológico.

gico, especialmente en contextos de crisis global. Estudios longitudinales son esenciales para profundizar en el papel de la ansiedad y la depresión en la evolución de la QCS y su relación con el deterioro cognitivo.

Agradecimientos: a la Licenciada en Psicología Claudia Bustos.

Conflictos de intereses: los autores no presentan conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

- Aasvik, J. K., Woodhouse, A., Jacobsen, H. B., Borchgrevink, P. C., Stiles, T. C., & Landrø, N. I. (2015). Subjective memory complaints among patients on sick leave are associated with symptoms of fatigue and anxiety. *Frontiers in Psychology*, 6, 1338. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01338>
- Beblo, T., Bergdolt, J., Kilian, M., Toepfer, M., Moritz, S., Driessen, M., & Dehn, L. (2023). Do depressed patients really over-report cognitive impairment? *Journal of Affective Disorders*, 338, 466–471. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.06.055>
- Beck, A. T., & Steer, R. A. (1993). Beck Anxiety Inventory manual. Psychological Corporation.
- Brundage, K., & Holtzer, R. (2023). Presence and persistence of perceived Subjective Cognitive Complaints and incident mild cognitive impairments among community-residing older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 31(12), 1140–1148. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2023.07.001>
- Castro, P. C. F., Aquino, C. C., Felício, A. C., Doná, F., Medeiros, L. M. I., Silva, S. M. C. A., Ferraz, H. B., Bertolucci, P. H. F., & Borges, V. (2016). Presence or absence of cognitive complaints in Parkinson's disease: mood disorder or anosognosia? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 74(6), 439–444. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160060>
- Cenalmor Aparicio, C., Bravo Quelle, N., Miranda Acuña, J., Luque Buzo, E., Herrera Tejedor, J., & Olazarán Rodríguez, J. (2017). Influencia de la depresión en el diagnóstico inicial y evolutivo del deterioro cognitivo. *Revista de neurología*, 65(02), 63. <https://doi.org/10.33588/rn.6502.2017088>
- Cénat, J. M., Farahi, S. M. M. M., Dalexis, R. D., Darius, W. P., Bekarkhanechi, F. M., Poisson, H., Broussard, C., Ukwu, G., Auguste, E., Nguyen, D. D., Sehabi, G., Furryk, S. E., Gedeon, A. P., Onesí, O., El Aouame, A. M., Khodabocus, S. N., Shah, M. S., & Labelle, P. R. (2022). The global evolution of mental health problems during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*, 315, 70–95. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.07.011>
- Chan, F. H. F., Sim, P., Lim, P. X. H., Khan, B. A., Choo, J. C. J., & Griva, K. (2024). Exploring the cognitive profiles of haemodialysis patients using objective and subjective indicators: A cross-sectional observational study. *International Journal of Behavioral Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s12529-024-10301-6>
- COVID-19 Mental Disorders Collaborators. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Daray, F. M., Rubinstein, A. L., Gutierrez, L., Lanás, F., Mores, N., Calandrelli, M., Poggio, R., Ponzo, J., & Irazola, V. E. (2017). Determinants and geographical variation in the distribution of depression in the Southern cone of Latin America: A population-based survey in four cities in Argentina, Chile and Uruguay. *Journal of Affective Disorders*, 220, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.031>
- Denney, D. A., & Prigatano, G. P. (2019). Subjective ratings of cognitive and emotional functioning in patients with mild cognitive impairment and patients with subjective memory complaints but normal cognitive functioning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 41(6), 565–575. <https://doi.org/10.1080/13803395.2019.1588229>
- García-Ptacek, S., Eriksdotter, M., Jelic, V., Porta-Etessam, J., Kåreholt, I., & Manzano Palomo, S. (2016). Quejas cognitivas subjetivas: hacia una identificación precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 31(8), 562–571. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.02.007>
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. (2022). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Psychiatry*, 9(2), 137–150. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
- Johansson, L., Guerra, M., Prince, M., Hörder, H., Falk, H., Stubbs, B., & Prina, A. M. (2019). Associations between depression, depressive symptoms, and incidence of dementia in Latin America: a 10/66 dementia research group study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 69(2), 433–441. <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad190148>
- Kao, S.-L., Chen, S.-C., Li, Y.-Y., & Lo, R. Y. (2019). Diagnostic diversity among patients with cognitive complaints: A 3-year follow-up study in a memory clinic. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(12), 1900–1906. <https://doi.org/10.1002/gps.5207>
- Kjeldsen, P. L., & Damholdt, M. F. (2019). Subjective cognitive complaints in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 140(6), 375–389. <https://doi.org/10.1111/ane.13158>
- Largarita-Llorente, R., & Gracia-García, P. (2019). Neuropsicología del trastorno de ansiedad generalizada: revisión sistemática. *Revista de neurología*, 69(2), 59–67. <https://doi.org/10.33588/rn.6902.2018371>
- Leoutsakos, J.-M. S., Wise, E. A., Lyketsos, C. G., & Smith, G. S. (2019). Trajectories of neuropsychiatric symptoms over time in healthy volunteers and risk of MCI and dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(12), 1865–1873. <https://doi.org/10.1002/gps.5203>
- Livingston, G., Huntley, J., Liu, K. Y., Costafreda, S. G., Selbaek, G., Alladi, S., Ames, D., Banerjee, S., Burns, A., Brayne, C., Fox, N. C., Ferri, C. P., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Nakasujja, N., Rockwood, K., ... Mukadam, N. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*, 404(10452), 572–628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)
- Llarena Nuñez, S., & Bruno, D. (2021). Validación del Cuestionario de Quejas Cognitivas. *Neurología argentina*, 13(3), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.09.004>
- Markova, H., Andel, R., Stepankova, H., Kopecek, M., Nikolai, T., Hort, J., Thomas-Antérion, C., & Vyhnalek, M. (2017). Subjective cognitive complaints in cognitively healthy older adults and their relationship to cognitive performance and depressive symptoms. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 59(3), 871–881. <https://doi.org/10.3233/JAD-160970>
- Martínez de la Iglesia, J., Onís Vilches, M. C., Dueñas Herrero, R., Albert Colomer, C., Aguado Taberné, C., & Luque Luque, R. (2002). Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *Medifam*, 12(10). <https://doi.org/10.4321/s1131-57682002001000003>
- Martino, P. L., Cervigni, M. A., Gallegos, M., & Politis, D. G. (2021). Estudios normativos argentinos sobre pruebas cognitivas para adultos: Una revisión sistemática (2000–2020). *Revista Argentina de Ciencias Del Comportamiento*, 13(3), 19–33. <https://doi.org/10.32348/1852.4206.v13.n3.28270>
- Méndez-Chacón, E. (2021). Evaluación psicométrica de la escala de depresión de Yesavage en adultos mayores latinoamericanos: Estudios SABE y CRELES. *Interdisciplinaria*, 38, 103–115. <https://doi.org/10.16888/619>
- Mias, C., & Causse, B. (2021). Quejas subjetivas de memoria, desempeño objetivo y funciones neuropsicológicas relacionadas. Una revisión sistemática. *Perspectivas Metodológicas*, 21, 19–19. <https://revistas.unla.edu.ar/epistemologia/article/view/3440>
- Mir, N., MacLennan, P., Al-Obaidi, M., Murdaugh, D., Kenzik, K. M., McDonald, A., Sharafeldin, N., Young-Smith, C., Paluri, R., Gbolahan, O., Nandagopal, L., Bhatia, S., & Williams, G. R. (2020). Patient-repor-

- ted cognitive complaints in older adults with gastrointestinal malignancies at diagnosis- Results from the Cancer & Aging Resilience Evaluation (CARE) study. *Journal of Geriatric Oncology*, 11(6), 982–988. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.02.008>
- Numbers, K., Lam, B. C. P., Crawford, J. D., Kochan, N. A., Sachdev, P. S., & Brodaty, H. (2021). Increased reporting of subjective cognitive complaints over time predicts cognitive decline and incident dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 36(11), 1739–1747. <https://doi.org/10.1002/gps.5594>
- Perini, G., Cotta Ramusino, M., Sinforiani, E., Bernini, S., Petrachi, R., & Costa, A. (2019). Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 1249–1258. <https://doi.org/10.2147/NDT.S199746>
- Prati, G., & Mancini, A. D. (2021). The psychological impact of COVID-19 pandemic lockdowns: a review and meta-analysis of longitudinal studies and natural experiments. *Psychological Medicine*, 51(2), 201–211. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000015>
- Robinson, E., Sutin, A. R., Daly, M., & Jones, A. (2022). A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies comparing mental health before versus during the COVID-19 pandemic in 2020. *Journal of Affective Disorders*, 296, 567–576. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.098>
- Rodríguez, D., Ayers, E., Weiss, E. F., & Verghese, J. (2021). Cross-cultural comparisons of subjective cognitive complaints in a diverse primary care population. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 81(2), 545–555. <https://doi.org/10.3233/JAD-201399>
- Rodríguez Salgado, A. M., Acosta, I., Kim, D. J., Zitsler, J., Sosa, A. L., Acosta, D., Jimenez-Velasquez, I. Z., Guerra, M., Salas, A., Valvuerdi, A., Llibre-Guerra, J. C., Jeyachandran, C., Contreras, R. L., Hesse, H., Tanner, C., Llibre Rodríguez, J. J., Prina, M., & Llibre-Guerra, J. J. (2023). Prevalence and impact of neuropsychiatric symptoms in normal aging and neurodegenerative syndromes: A population-based study from Latin America. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 19(12), 5730–5741. <https://doi.org/10.1002/alz.13384>
- Sanz, J., Gutiérrez, S., Gesteira, C., & García-Vera, M. P. (2014). Criterios y baremos para interpretar el "Inventario de depresión de Beck-II. BDI-II). *Behavioral Psychology*, 22, 37–59.
- Sanz, Jesús. (2014). Recomendaciones para la utilización de la adaptación española del Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) en la práctica clínica. *Clinica y salud*, 25(1), 39–48. [https://doi.org/10.1016/s1130-5274\(14\)70025-8](https://doi.org/10.1016/s1130-5274(14)70025-8)
- Snitz, B. E., Weissfeld, L. A., Cohen, A. D., Lopez, O. L., Nebes, R. D., Aizenstein, H. J., McDade, E., Price, J. C., Mathis, C. A., & Klunk, W. E. (2015). Subjective cognitive complaints, personality and brain amyloid-beta in cognitively normal older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 23(9), 985–993. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.01.008>
- Soto-Añari, M., Rivera-Fernández, C., Ramos-Vargas, L., Denegri-Solis, L., Herrera-Pino, J., Camargo, L., Castillo, E., Díaz, M., Gaitán-Quintero, G., Alonso, M., Cárdenas, O., Pabon-Moreno, A., Caldichoury, N., Ramos-Henderson, M., Florez, Y., Escorcía-Villarreal, J., Ripoll-Córdoba, D., Quispe-Ayala, C., Gargiulo, P. A., ... López, N. (2022). Prevalence and factors associated with subjective cognitive complaints in Latin American health workers during the COVID-19 pandemic. *Revista colombiana de psiquiatría*, 53(3), 340–346. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2022.07.008>
- Stagnaro, J. C., Cía, A. H., Aguilar Gaxiola, S., Vázquez, N., Sustas, S., Benjet, C., & Kessler, R. C. (2018). Twelve-month prevalence rates of mental disorders and service use in the Argentinean Study of Mental Health Epidemiology. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 53(2), 121–129. <https://doi.org/10.1007/s00127-017-1475-9>
- Topiwala, A., Suri, S., Allan, C., Zsoldos, E., Filippini, N., Sexton, C. E., Mahmood, A., Singh-Manoux, A., Mackay, C. E., Kivimäki, M., & Ebmeier, K. P. (2021). Subjective cognitive complaints given in questionnaire: Relationship with brain structure, cognitive performance and self-reported depressive symptoms in a 25-year retrospective cohort study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 29(3), 217–226. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.07.002>
- Toyoshima, K., Inoue, T., Baba, T., Masuya, J., Ichiki, M., Fujimura, Y., & Kusumi, I. (2021). Associations of Cognitive Complaints and depressive symptoms with health-related quality of life and perceived overall health in Japanese adult volunteers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(18), 9647. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189647>
- Ulloa, R. E., Apiquian, R., de la Peña, F. R., Díaz, R., Mayer, P., Palacio, J. D., Palacios-Cruz, L., Hernández, A., García, P., & Rosetti, M. F. (2022). Age and sex differences in the impact of the COVID-19 pandemic on mental health and coping mechanisms in Latin American youth. *Journal of Psychiatric Research*, 156, 372–378. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.10.005>
- Van Patten, R., Nguyen, T. T., Mahmood, Z., Lee, E. E., Daly, R. E., Palmer, B. W., Wu, T.-C., Tu, X., Jeste, D. V., & Twamley, E. W. (2022). Physical and mental health characteristics of 2,962 adults with subjective cognitive complaints. *International Journal of Aging & Human Development*, 94(4), 459–477. <https://doi.org/10.1177/00914150211026548>
- Vilalta Franch, J., Lozano Gallego, M., Hernández Ferrándiz, M., Llinàs Reglà, J., López Pousa, S., & López, O. L. (1999). Neuropsychiatric inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Revista de neurología*, 29(01), 15. <https://doi.org/10.33588/rn.2901.99226>
- Warren, S. L., Hamza, E. A., Tindle, R., Reid, E., Whitfield, P., Doumit, A., & Moustafa, A. A. (2023). Common Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Subjective Memory Complaints: A Unified Framework. *Current Alzheimer Research*, 20(7), 459–470. <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/car/2023/00000020/00000007/art00002>
- Wasef, S., Laksono, I., Kapoor, P., Tang-Wei, D., Gold, D., Saripella, A., Riaz, S., Islam, S., Englesakis, M., Wong, J., & Chung, F. (2021). Screening for subjective cognitive decline in the elderly via subjective cognitive complaints and informant-reported questionnaires: a systematic review. *BMC Anesthesiology*, 21(1), 277. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01493-5>
- Zhang, S. X., Batra, K., Xu, W., Liu, T., Dong, R. K., Yin, A., Delios, A. Y., Chen, B. Z., Chen, R. Z., Miller, S., Wan, X., Ye, W., & Chen, J. (2022). Mental disorder symptoms during the COVID-19 pandemic in Latin America - a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 31(e23), e23. <https://doi.org/10.1017/S2045796021000767>

Presbisueño: análisis de algunos parámetros del sueño en pacientes longevos

Presby-sleep: analysis of some sleep parameters in elderly patients

Stella Maris Valiensi¹, Agustina Furnari², Marcela Ponce de León³, Vanesa Antonella Vera³, Agustín González Cardozo³, Agustín Folgueira⁴

<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i169.894>

Resumen

Objetivos: analizar reportes e informes de polisomnografía nocturna con oximetría y correlacionar los trastornos respiratorios con otras variables relacionadas al sueño, en población longeva. **Material y métodos:** se realizó un estudio retrospectivo, de corte transversal, basado en el análisis de reportes e informes de polisomnografías nocturnas con oximetría, realizadas a pacientes ambulatorios de 80 o más años, derivados para diagnóstico de diversos trastornos del sueño. **Resultados:** N= 245. La edad media fue de 83 años (80-94). Dividimos los datos según sexo en masculino (n=123), femenino (n=122) y según edad desde 80 a 84 años (n=176) y 85 o más años de edad (n=69). Apneas obstructivas del sueño de grado moderado fue mayor en hombres ($p=0.04$) y mayor desaturación de oxígeno en mujeres ($p=0.00$), quienes además tuvieron mayor latencia de inicio de sueño. **Conclusiones:** el análisis del presbisueño en población longeva, mostró datos estadísticamente significativos, al diferenciar por edad, dado que los de mayor edad presentaron la latencia de inicio de fase REM más prolongada y menor porcentaje de sueño lento profundo. Al diferenciar por género, las mujeres tardaban más en dormirse. Los diagnósticos más prevalentes fueron las apneas obstructivas del sueño seguido de movimientos periódicos de piernas. El índice de eventos respiratorios de grado severo se correlacionó con la latencia de inicio de REM prolongada y menor porcentaje tanto de sueño superficial como profundo. Mostrar los cambios objetivos que ocurren en el sueño en longevos, pueden ayudar a considerar mejorar el abordaje diagnóstico y/o terapéutico de los trastornos del sueño en población longeva.

Palabras claves: polisomnografía, sueño, índice de apneas hipopneas, ancianos

Abstract

Objectives: analyze reports and reports of nocturnal polysomnography with oximetry and correlate respiratory disorders with other variables related to sleep, in a long-lived population. **Materials and methods:** A retrospective, cross-sectional study was carried out, based on the analysis of reports and reports of nocturnal polysomnography with oximetry, performed on outpatients aged 80 or older, referred for diagnosis of various sleep disorders. **Results:** N= 245. The average age was 83 years (80-94). We divided the data according to sex into male (n=123), female (n=122) and according to age from 80 to 84 years (n=176) and 85 or more years of age (n=69). Moderate obstructive sleep apneas were greater in men ($p=0.04$) and oxygen desaturation was greater in women ($p=0.00$) who also had greater

RECIBIDO 1/9/2024 - ACEPTADO 28/11/2024

¹Neurología. Sección Medicina del sueño. Master en Medicina del Sueño. Hospital Italiano de Buenos Aires. <https://orcid.org/0000-0003-3977-2457>

²Ex Becaria de Perfeccionamiento en Medicina del sueño. Sección Medicina del sueño. Hospital Italiano de Buenos Aires.

³Neurología. Sección de Medicina del Sueño. Hospital Italiano de Buenos Aires.

⁴Neurología. Sección Medicina del Sueño. Doctor en Medicina. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Autora correspondiente:

Stella Maris Valiensi

stellamaris.valiensi@hospitalitaliano.org.ar

Institución donde se llevó a cabo el estudio: Sección Medicina del sueño. Hospital Italiano de Buenos Aires.



sleep onset latency. Conclusions: The analysis of presby-sleep in the elderly population showed statistically significant data, when differentiating by age, given that the oldest people had the longest REM phase onset latency and the lowest percentage of deep slow sleep. When differentiated by gender, women took longer to fall asleep. The most prevalent diagnoses were obstructive sleep apnea followed by periodic leg movements. The rate of severe respiratory events was correlated with prolonged REM onset latency and a lower percentage of both superficial and deep sleep. Showing the objective changes that occur in sleep in the elderly can help consider improving the diagnostic and/or therapeutic approach to sleep disorders in the elderly population.

Keywords: polysomnography, sleep, apnea hypopnea index, elderly

Introducción

Durante el envejecimiento existen alteraciones en la macroestructura del sueño como tardar más tiempo en conciliar el sueño; disminuye el tiempo total de sueño (TST); la eficiencia del sueño, aumenta el sueño lento superficial, pero disminuye el sueño lento profundo y el porcentaje de sueño REM; aumenta el tiempo de la vigilia después de haber iniciado el sueño (Ohayon et al., 2004). Por otra parte, las personas mayores tienen una mayor prevalencia de trastornos del sueño, que se asocian significativamente con la morbilidad y la mortalidad (Mazzotti et al., 2012) por lo que es necesario conocerlos.

Dentro de estos trastornos, los más prevalentes se consideran los insomnios, las apneas obstructivas, la enfermedad por movimientos periódicos de piernas (frecuentemente asociado a síndrome de piernas inquietas (Moraes et al., 2014) y parasomnias del tipo trastorno conductual del sueño REM (RBD).

Teniendo en cuenta la falta de estudios objetivos en nuestra población, sobre la caracterización cuantitativa del sueño en individuos ancianos y la necesidad de evaluar trastornos del sueño, mediante el análisis de polisomnografías de una noche en personas longevas, nos propusimos como objetivos:

Analizar algunas características del sueño mediante evaluación de reportes e informes de polisomnografía nocturna con oximetría como así también correlacionar los trastornos respiratorios durante el sueño con otras variables relacionadas al sueño en población longeva.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, de corte transversal, analizando parámetros retrospectivos de una base de datos Excel, de estudios de polisomnografía nocturna con oximetría (PSG) de una noche, con 5600 estudios realizados en nuestro laboratorio, en forma ambulatoria, durante un período de 76 meses. Seleccionamos datos de 245 PSG, realizadas a personas de ≥ 80 años de

edad, que fueron derivados para diagnóstico de diferentes trastornos del sueño. Dividimos los datos según sexo en masculino (n=123), femenino (n=122) y según edad desde 80 a 84 años (n=176) y 85 o más años de edad (n=69).

Los criterios de exclusión fueron: reportes de estudios de PSG, que tuvieran menos de 360 minutos de tiempo total de registro (TTR); PSG realizadas a pacientes internados y PSG con calibración/titulación de CPAP/BPAP (presión continua o binivelada sobre la vía aérea).

Como parte del estudio, analizamos variables relacionadas con la macroestructura del sueño analizando las PSG realizadas a los pacientes longevos. Las variables biológicas, se monitorizaron de forma continua mediante electroencefalografía (6 derivaciones ubicadas en región Frontal, Central y Occipital referenciadas a mastoides contralateral), electrooculografía, electromiografía (EMG) en región submentoniano y en los músculos tibial anterior derecho e izquierdo; electrocardiograma (EKG). El flujo de aire se evaluó mediante termistor y/o un transductor de presión (cánula); el esfuerzo respiratorio se detectó usando sensores/cinturones en tórax y abdomen; la saturación de oxígeno y el pulso se registraron con un oxímetro de pulso. La codificación de los diversos estadios de sueño y los eventos asociados, fueron realizados por médicos neurólogos experimentados, siguiendo los criterios recomendados por el Manual de puntuación del sueño y eventos asociados de la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño (Iber et al., 2007). Se consideró los minutos de latencia de inicio del sueño, de la latencia de inicio del sueño REM y del tiempo total de sueño (TTS); el porcentaje de eficiencia del sueño; porcentajes de estadio N1, estadio N2, estadio N3 y REM. (Chokroverty, et al., 2011).

El índice de movimiento periódico de las extremidades (PLM / h) considerándose patológico cuando el valor era igual o mayor a 15 PLM/h. Para evaluar la

parte respiratoria, se consideró el índice de apnea-hipopnea (IAH) (Berry et al., 2012), la saturación de oxígeno basal (%SO₂ basal), como así también la saturación de oxígeno media (% SO₂ media) y mínima (% SO₂ mínima) durante el sueño.

Otra variable evaluada fueron los diagnósticos de trastornos del sueño (Gonzalez-Naranjo et al., 2019; American Academy of Sleep Medicine, 2014) como ser:

- 1. Insomnios:** se definió por la presencia de sueño fragmentado e incremento del número de despertares en más del 10 % del tiempo total de registro y/o por la presencia de más de 10 despertares; por un tiempo de vigilia después de iniciado el sueño, mayor a 60 minutos y/o por la latencia de inicio de sueño, mayor a 30 minutos.
- 2. Apneas hipopneas durante el sueño (AOS):** índice de apneas hipopneas (IHA) de 5-14.9 e/h se consideró AOS leve; IAH de 15-29.9 e/h como AOS de grado moderado y IAH \geq 30 e/h como AOS severo (Berry et al., 2020).
- 3. Trastorno comportamental del sueño REM (RBD):** como trastorno del sueño tipo parasomnias, dado la edad de los pacientes evaluados. Para ello, se consideró la falta de atonía (RWA) en el electromiograma ubicado a nivel del mentón. Se consideró positivo cuando la actividad muscular fásica o tónica de REM, cumplía con criterios sugeridos por la AASM y el grupo SINBAR: Sleep Innsbruck Barcelona Group, para RBD polisomnográfico (Frauscher et al., 2012; Sociedad Española de sueño, 2015).
- 4. Enfermedad por Movimientos periódicos de piernas, durante el sueño (PLMS):** se diagnosticó cuando el índice de movimientos periódicos de piernas (PLM) fue de 15 o más movimientos por hora de sueño.
- 5. Roncopatía simple:** presencia de ronquidos con o sin apneas asociadas, durante el registro de sueño, sin cumplir criterios para AOS.
- 4. Otras variables analizadas:** edad, género, peso y talla para calcular el índice de masa corporal (BMC) y además la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) que es un cuestionario que comprende 8 preguntas que evalúa la somnolencia diurna en el último mes, con puntaje total de 0 a 24 puntos. El punto de corte considerado fue más de 10 (diez) puntos (Johns M, 1991) para la población general.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) de nuestro hospital, con el número 2032.

Análisis estadístico

Se realizó análisis de resultados descriptivos de variables en estudio tanto categóricas como numéricas.

Las variables cuantitativas se expresaron en media y desvío estándar; t- student se utilizó para comparar grupos por género y edad.

ANOVA se utilizó para comparar AOS de diferente severidad con otras variables relacionadas al sueño. Chi cuadrado se utilizó para evaluar variables cuantitativas y para comparar la presencia de AOS con la presencia de algunos otros diagnósticos de trastornos del sueño.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico para ciencias sociales software SPSS 18.0. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

De n=5600 PSG realizadas en la institución durante 76 meses, se seleccionaron n=246 estudios por presentar los criterios de inclusión. La población estuvo conformada por mujeres: n=122 (49.6 %) y por hombres: n=124 (50,4 %). En cuanto a la división por edad, n= 176 fueron menores a 85 años de edad, de los cuales 89 fueron hombres y 87 mujeres. En el grupo de 85 o más años, estuvo conformado por 33 hombres y 37 mujeres (n=70).

Las características generales de la población se observan en la *Tabla 1*. Edad media: 83 ± 2.85 . La media del Índice de Masa Corporal (BMI) indicó valores medios de sobrepeso con índice de 27.96.

Analizando la macroestructura del sueño encontramos que la latencia media de inicio de sueño y latencia media de inicio de sueño REM estuvieron prolongadas. El porcentaje medio de N2, estuvo discretamente aumentado, con disminución del porcentaje medio de la fase REM. Los valores medio de IHA fue de 19,6 e/h (grado moderado).

En la *tabla 2* se muestra el análisis de variables relacionadas con el sueño según género y grupo etario. Las mujeres tardaban más en dormirse (latencia de inicio del sueño prolongada) y presentaron valores de saturación mínima de oxígeno más descendido, al comparar con los hombres. Al comparar por edad, los más viejos tuvieron menor porcentaje de N3 y la latencia de inicio de fase R, más prolongada.

Al analizar los diagnósticos de trastornos del sueño, encontramos que las apneas obstructivas del sueño (AOS) se diagnosticó en el 79.3 %, seguido de movimientos periódicos de piernas, parasomnias del sueño REM, insomnios y roncopatía. Al evaluar tipo

Tabla 1. Características generales de la población analizada

Variables cuantitativas evaluadas	n=245			
	Mínimo	Máximo	Media	DS
Peso	40	119	75,64	13,54
Índice de Masa Corporal	15,6	43,3	27,96	4,59
Edad	80	94	83,24	2,85
Talla	1,4	1,8	1,64	0,09
Escala de Somnolencia de Epworth	0	24	6,88	5,93
Latencia de Sueño	0	251	34,48	35,02
Eficiencia de Sueño	33	98,3	61,59	14,87
Latencia de inicio de fase REM	13	399,5	156,6	83,17
% REM	0,2	25,3	12,94	6,87
% N1	0,2	36,3	6,85	6,06
% N2	24,3	89,1	62	14,54
% N3	0,5	51,3	20,76	11,84
Índice de Apneas Hipopneas	0	74,5	19,86	16,96
Índice de Apneas Hipopneas durante fase REM	0	80	20,56	18,64
Saturación de O2 Media	79	99	92,85	2,39
Saturación de O2 Mínima	60	95	83	8,24

Tabla 2. Análisis de variables obtenidas de las polisomnografías según sexo y edad

Variables relacionadas a la macroestructura del sueño	N=245														
	Datos de polisomnografía				Variables según sexo					Variables según edad					
	n=245				Masculino (n=123)		Femenino (n=122)			<85 años (n=176)		≥ 85 años (n=69)			
	Mín	Máx	Media	DE	Media	DE	Media	DE	p	Media	DE	Media	DE	p	
Latencia de inicio de sueño	0	180	33,6	32,2	26,1	22,6	41,2	38,3	0,00	34,1	3,5	32,4	31,5	0,72	
Latencia de inicio de sueño REM	13	399,5	156,7	83,2	153,3	85,1	160,3	81,3	0,53	148,1	77,7	178,6	92,8	0,01	
Eficiencia del sueño	32,8	98,3	61,8	14,5	62	14,5	61,6	14,5	0,86	61,9	14,3	61,7	15,2	0,93	
% Fase N1	0,2	36,3	6,8	6,1	7,5	6,6	6,1	5,4	0,07	6,5	5,8	7,5	6,6	0,25	
% Fase N2	24,3	89,1	62	14,6	61,8	14,2	62,1	5	0,87	61	14,8	64,5	13,9	0,09	
% Fase N3	0,5	51,3	20,8	11,9	19,7	11,5	21,8	12,2	0,19	22	12,5	17,8	9,4	0,01	
% Fase REM	0,2	35,3	12,9	6,9	13,2	6,5	12,7	7,3	0,57	13	6,8	12,8	7	0,82	
Variables respiratorias															
Sat. O2 Media	79	99	92,9	2,4	92,8	2,2	92,9	2,6	0,92	92,9	2,4	92,8	2,3	0,87	
Sat. O2 Mínima	60	95	83	8,2	84,4	6,6	81,5	9,4	0,00	82,9	8,6	83,1	7,2	0,90	
Índice de apneas hipopneas	0	74,5	19,8	17	19,1	15,5	20,5	18,3	0,53	18,6	16	22,9	19,1	0,08	
Índice de apneas hipopneas en REM	0	80	20,6	18,6	18,3	17	22,8	20	0,08	21,1	18,7	19,2	18,6	0,52	

PSG: polisomnografía. IAHI: Índice de apneas hipopneas

de evento predominante para diagnóstico de AOS, encontramos que la gran mayoría tenía hipopneas de tipo obstructivo en el 52.5 %, seguido por apneas obstructivas, apneas mixtas y apneas centrales (ver *Tabla 3*).

La *Tabla 4*, muestra la comparación de los diagnósticos obtenidos entre los grupos. Al comparar por género, los hombres tuvieron más diagnóstico de AOS de grado moderado ($p=0.04$) y al hacerlo por edad, aquellos que tenían 85 años o más, presentaron más insomnio ($p=0.01$).

Para comparar el impacto de AOS, sobre diversas variables relacionadas al sueño, encontramos que los que tuvieron diagnóstico de AOS severo, mostraron la latencia de inicio sueño REM más prolongada, aumento en el porcentaje de fase N2 y disminución del

porcentaje de fase N3. También encontramos marcado descenso en % Saturación Mínima de oxígeno (ver *Tabla 5*).

Al comparar AOS de diferente severidad con los diversos diagnósticos emitidos por los de PSG, no encontramos diferencias significativas (ver *Tabla 6*).

Discusión

El análisis del presbuisueño en población longeva, mostró aumento del tiempo pasado en cama con una disminución del tiempo pasado dormido, mostrando una reducción en la eficiencia de sueño; reducción apreciable de la cantidad total de sueño de ondas lentas en los más longevos, componente restaurador del sueño; reducciones tanto en la duración total del sue-

Tabla 3. Análisis de algunos diagnósticos de trastornos del sueño obtenidos por PSG

n=245			
VARIABLES CUALITATIVAS	n	% del Total	
AOS	AOS Leve	61	24,8
	AOS Moderado	77	31,3
	AOS Severo	57	23,2
Movimientos Periódicos de piernas	112	45,5	
Insomnio	47	19,1	
Parasomnias	75	30,5	
Roncopatías	36	14,6	

Tabla 4. Análisis comparativo de diagnósticos de trastornos del sueño según sexo y edad

Diagnósticos	N=245											
	Todos (n =245)		Masculino (n=123)		Femenino (n=122)		p	80-84 años (n=176)		≥ 85 años (n=69)		p
	N	%	n	%	n	%		n	%	N	%	
Insomnios	47	19.2	20	8.2	27	11	0.24	41	16.7	6	2.4	0.01
PLMS > 15	112	45.7	60	24.5	52	21.2	0.33	81	33.1	31	12.7	0.88
Trastorno conductual del sueño REM	75	30.6	44	18	31	12.7	0.08	54	22	21	8.6	0.97
Roncopatía	36	14.7	20	8.2	16	6.5	0.49	29	11.8	7	2.9	0.21
AOS Total	194	79.2	100	40.8	94	38.4	0.41	137	55.9	57	23.3	0.41
AOS Leve	61	24.9	29	11.8	32	13.1	0.63	46	18.8	15	6.1	0.47
AOS Moderado	77	31.4	46	18.8	31	12.7	0.04	55	22.4	22	9	0.92
AOS Severo	56	22.9	25	10.2	31	12.7	0.34	36	14.7	20	8.2	0.15
Tipo de Evento Predominante												
Hipopnea Obstructiva	128	52.2	56	22.9	72	29.4	0.08	88	35.9	40	16.3	0.33
Apnea Obstructiva	100	40.8	56	22.9	44	18	0.29	74	30.2	26	10.6	0.42
Apnea Central	2	0.8	2	0.8	0	0	0.31	2	0.8	0	0	0.37
Apnea Mixta	5	2	3	1.2	2	0.8	0.77	4	1.6	1	0.4	0.50

Tabla 5. Análisis comparativo de AOS con diferentes variables relacionadas con el sueño

n=245							
	Diagnóstico de AOS						P
	AOS leve		AOS moderado		AOS severo		
	M	DS	M	DS	M	DS	
Edad	83,03	± 2,6	83,00	± 2,8	83,75	± 2,9	0,244
Peso	74,83	± 14,7	75,66	± 12,6	77,83	± 16,4	0,571
Talla	1,633	± 0,1	1,654	± 0,1	1,640	± 0,1	0,467
BMI	28,09	± 5,3	27,62	± 3,8	28,86	± 5,3	0,401
ESS	6,11	± 5,6	7,31	± 5,9	7,88	± 6,4	0,322
Eficiencia	62,63	± 14,9	63,05	± 14,2	57,93	± 15,9	0,113
Latencia	33,17	± 31,8	31,82	± 27,9	36,72	± 44,5	0,716
Lat. REM	139,69	± 81,5	152,62	± 84,4	185,73	± 87,3	0,022 _a
% N1	5,98	± 4,9	6,79	± 5,9	8,52	± 7,9	0,091
% N2	58,51	± 15,3	62,44	± 12,9	67,18	± 12,5	0,003 _b
% N3	25,08	± 12,9	18,91	± 10,5	17,19	± 9,2	0,001 _c
% REM	12,77	± 7,5	12,99	± 7,2	12,19	± 6,1	0,831
%Saturación de oxígeno Media	92,82	± 2,9	92,88	± 2,1	92,44	± 2,1	0,540
%Saturación de oxígeno Mínima	84,16	± 7,1	82,34	± 8,5	79,50	± 8,5	0,008 _d
IAH	9,76	± 2,8	20,70	± 4,4	45,59	± 11,9	0,000 _e
IAH REM	16,95	± 16,5	20,95	± 13,5	43,67	± 14,8	0,000 _f

a) Diferencia Significativa entre AOS Leve y Severo, b) Diferencia Significativa entre AOS Leve y Moderado, AOS Leve y Severo, c) Diferencia Significativa entre AOS Leve y Moderado, AOS Leve y Severo, d) Diferencia Significativa entre AOS Leve y Severo, e) Diferencias Significativas entre Todos los Grupos, f) Diferencia Significativa entre AOS Leve y Severo, AOS Moderado y Severo.

Tabla 6. Análisis comparativo de AOS con otros diagnósticos de trastornos del sueño

n=245								
		AOS leve		AOS moderado		AOS severo		P
		n	%	n	%	n	%	
Ronquidos		51	20,7	67	27,2	53	21,5	0,40
Tipo de Eventos respiratorios	Hipopneas	35	13,5	45	17,3	37	14,2	
	Apneas Obstructivos	27	10,4	33	12,7	25	9,6	
	Apneas Centrales	0	0	0	0	1	0,4	
	Apneas Mixtas	1	0,4	2	0,8	0	0	
PLMS		25	10,2	37	15	30	12,2	0,44
Insomnios		15	6,1	10	4,1	6	2,4	0,08
Trastorno conductual del sueño REM		16	6,5	26	10,6	18	7,3	0,63

ño REM como mayor tiempo desde el inicio del sueño al sueño REM.

Al diferenciar por edad, encontramos que los más longevos presentaron la latencia de inicio de fase REM más prolongada y menor porcentaje de sueño lento profundo.

Al diferenciar por género, las mujeres tardaban más en dormirse lo que otros autores han atribuido a cambios hormonales relacionados con el sexo (Baker et al., 2018).

Los diagnósticos según prevalencia fueron las apneas obstructivas del sueño seguido de movimientos periódicos de piernas. El índice de eventos respiratorios de grado severo, se correlacionó con la latencia de inicio de REM prolongada y menor porcentaje tanto de sueño superficial como profundo.

El trastorno de movimiento como la enfermedad por movimientos periódicos de piernas fue el segundo diagnóstico realizado por polisomnografía en el 45 % de la población longeva. El PLMS aumenta con la edad (Haba-Rubio et al., 2016), siendo un factor de riesgo cardiovascular (Pennestri et al., 2013) y es un elemento de apoyo para diagnóstico de síndrome de piernas inquietas (SPI).

Otro diagnóstico fue el trastorno comportamental del sueño REM (RBD idiopático), que afecta principalmente a personas de edad avanzada y al género masculino, (Ferri et al., 2008; Montplaisir et al., 2010; Schenck et al., 1986). Si bien encontramos un discreto predominio en el sexo masculino, este hallazgo no fue significativo (Bodkin and Schenck, 2009). Tampoco encontramos diferencia, según edad.

En lo que respecta al segundo objetivo, más de un tercio de la población analizada, tuvieron AOS de grado moderado. Aquellos que tuvieron AOS severo, mostraron cambios significativos en la macroestructura del sueño como ser: más sueño superficial y menor porcentaje de sueño lento profundo; mayor latencia de inicio de sueño REM. La saturación mínima fue más marcada al igual que el índice de eventos respiratorios, fue más marcado en fase REM.

La saturación mínima de oxígeno estuvo marcada por disminución en la población femenina, comparada con la masculina. Senaratna et al. (2017) encontraron diferencia por género en la saturación media, pero no en la saturación de oxígeno mínima como encontramos nosotros.

Al comparar severidad de AOS con género, edad, índice de masa corporal y otras variables analizadas, no encontramos diferencia significativa.

Finalmente, queda claro que a medida que se envejece, se presentan cambios que la medicina en general, ha denominado cambios por la edad, según el órgano afectado, como presbicia, presbiacusia, presbiesófago (Suarez Morán et al., 2012). La etimología de la palabra presbis, proviene del griego presbys: πρέσβυς que significa anciano. Todos los cambios en el sueño no son ajenos a estos cambios, por lo que para definir mejor dichos cambios hemos denominado presbisueño. Conocerlos, saberlos diagnosticar, interpretar, y tratar son un gran desafío para la medicina del sueño.

Sesgos: fueron varios como que al ser un estudio retrospectivo no hemos considerado, por ejemplo, la densidad de husos de sueño; tampoco se evaluó la disminución de movimientos oculares durante la fase de sueño de movimiento ocular rápido (REM), el aumento y la duración del número de despertares.

Como fortalezas de nuestro estudio, el número de datos incluidos de pacientes pertenecientes a un grupo etario que ha pasado el promedio de vida, sin caer en edanismo, donde los hallazgos que encontramos en nuestra población, son ampliamente consistentes con los datos subjetivos reportados en la literatura sobre quejas o alteraciones del sueño. Todas estas observaciones son, sin embargo, generalizaciones extremas y la variabilidad entre personas individuales es, en todo caso, mayor entre las personas mayores que entre los más jóvenes. El hecho de que tales cambios ocurran, no sólo ayuda a comprender mejor los patrones de sueño, pero también ayudar a identificar los objetivos a alcanzar en el tratamiento de los trastornos del sueño en personas mayores.

Conclusiones

Los cambios en el sueño acontecidos por el paso de los años, el presbisueño mostró en nuestro análisis que las mujeres se dormían más tarde y los más ancianos tardaban más tiempo en presentar sueño REM y el porcentaje de sueño profundo, fue significativamente menor. En cuanto al análisis a los diagnósticos de trastornos del sueño, AOS fue el más frecuente en más de 2/3 de la población seguido de enfermedad por movimientos periódicos de piernas.

Cuando más severo el índice de eventos respiratorios por hora de sueño, más prolongada la latencia de inicio de sueño REM; porcentajes de fase N2 y N3 más reducidos; la saturación mínima más marcada y el índice de eventos aparte de ser más severo era más marcado en fase REM. Encontramos diferencia significativa, en registros de la saturación mínima de oxí-

geno en mujeres con respecto a los varones, dato que no hemos encontrado reportado en otros estudios en este grupo etario.

Continuar con estudios objetivos en este grupo etario permitirá conocer más la fisiopatología y mejorar las opciones terapéuticas para lograr un sueño más saludable.

Agradecimientos: a la Dra. Cecilia Lucero, médicos y fellow de Medicina del Sueño que vieron la evolución de este proyecto por varios años.

Conflicto de intereses: los autores declaran no poseer conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27(7):1255-73. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>
- Mazzotti, D. R., Guindalini, C., Sosa, A. L., Ferri, C. P., Tufik, S. (2012). Prevalence and correlates for sleep complaints in older adults in low- and middle-income countries: a 10/66 Dementia Research Group study. *Sleep Med*, 13(6):697-702. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.02.009>
- Moraes W., Piovezan R., Poyares D., Bittencourt L. R., Santos-Silva R., Tufik S. (2014). Effects of aging on sleep structure throughout adulthood: a population-based study. *Sleep Med*, 15(4):401-9. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.791>
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L., Quan, S. F. (2007). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications. 1st ed., American Academy of Sleep Medicine, Chokroverty, S. (2011). *Medicina de los trastornos del sueño: Aspectos básicos, consideraciones técnicas y aplicaciones clínicas*. 3ra ed., Elsevier España.
- Berry, R. B., Budhiraja, R., Gottlieb, D. J., Gozal, D., Iber, C., Kapur, V. K., et al. (2012). Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med*, 8(5):597-619. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2172>
- González-Naranjo, J., Alfonso-Alfonso, M., Grass-Fernández, D., Morales-Chacón, L., Pedroso-Ibáñez, I., Ricardo de la Fe, Padrón-Sánchez, A. (2019). Analysis of Sleep Macrostructure in Patients Diagnosed with Parkinson's Disease. *Behav. Sci*, 9, 6; <https://doi.org/10.3390/bs9010006>
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. 3 ed. American Academy of Sleep Medicine.
- Berry, R. B., Quan, S. F., Abreu, A. R., et al (2020). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Version 2.6, American Academy of Sleep Medicine.
- Frauscher, B., Iranzo, A., Gaig, C., Gschliesser, V., Guaita, M., Raffelseder, V., Ehrmann, L., Sola N., Salamero, M., Tolosa, E., Poewe, W., Santamaria, J., Högl, B.; SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) Group. (2012). Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 35(6):835-47. <https://doi.org/10.5665/sleep.1886>
- Sociedad Española de Sueño. (2015). *Tratado de Medicina del sueño*. Editorial Panamericana.
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6):540-5. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
- Baker, F. C., de Zambotti, M., Colrain, I. M., Bei, B. (2018). Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*, 10:73-95. <https://doi.org/10.2147/NSS.S125807>
- Haba-Rubio, J., Marti-Soler, H., Marques-Vidal, P., Tobback, N., Andries, D., Preisig, M., et al. (2016). Prevalence and determinants of periodic limb movements in the general population. *Ann Neurol*, 79(3):464-74. <https://doi.org/10.1002/ana.24593>
- Pennestri, M. H., Montplaisir, J., Fradette, L., Lavigne, G., Colombo, R., Lanfranchi, P. A. (2013). Blood pressure changes associated with periodic leg movements during sleep in healthy subjects. *Sleep Med*, 14(6):555-61. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.02.005>
- Ferri, R., Manconi, M., Plazzi, G., Bruni, O., Vandi, S., Montagna, P., Ferrini-Strambi, L., Zucconi, M. (2008). A quantitative statistical analysis of the submental muscle EMG amplitude during sleep in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res*, 17(1):89-100. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00631.x>
- Montplaisir, J., Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Postuma, R. B., Dauvilliers, Y., Desautels, A., Rompré, S., Paquet, J. (2010). Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 25(13):2044-51. <https://doi.org/10.1002/mds.23257>
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., Mahowald, M. W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, 9(2):293-308. <https://doi.org/10.1093/sleep/9.2.293>
- Bodkin, C. L., Schenck, C. H. (2009). Rapid eye movement sleep behavior disorder in women: relevance to general and specialty medical practice. *J Womens Health (Larchmt)*, 18(12):1955-63. <https://doi.org/10.1089/jwh.2008.1348>
- Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017; 34:70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
- Suarez Morán, E., Martínez Silva, F., Cerda Galomo, C., Reyes, M. F. (2012). Función motora en la tercera edad, ¿Presbiefago? *Endoscopia*, 24(2):56-61

Asociación entre la residencia a gran altitud y la incidencia de episodios depresivos en Ecuador

Association between residence at high altitude and the incidence of depressive episodes in Ecuador

Kevin R. Espinosa-Yépez¹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i169.895>

Resumen

Introducción: La depresión es el principal trastorno mental en América Latina. Su etiología es multifactorial, abarcando desde factores genéticos, sociodemográficos, culturales e incluso ambientales. Se ha evidenciado en algunos estudios que el vivir en regiones de gran altitud puede estar relacionado con la depresión. Por lo que este estudio tiene por objetivo determinar la correlación entre altitud y la incidencia de episodios depresivos en el Ecuador. **Materiales y métodos:** Estudio analítico transversal de las bases de datos de los egresos hospitalarios en el Ecuador de los años 2018 al 2022. Se estimó riesgo relativo, correlación de Pearson y se realizó regresión lineal para evaluar asociación. **Resultados:** Se observaron 6460 episodios depresivos en los 5 años de estudio. Las provincias ubicadas a gran altitud (≥ 1500 m.s.n.m.) obtuvieron las mayores incidencias acumuladas por 100 000 habitantes. Estas provincias son Tungurahua (81,4), Pichincha (68,8), Chimborazo (63,8), Imbabura (55,8) y Bolívar (51,1), respectivamente. El riesgo relativo de residencia en gran altitud fue de $RR=2,67$ (IC 95 % = 2,54 - 2,81, $p < 0,001$), mientras que en la regresión lineal entre incidencia acumulada por 100 000 y la altitud se obtuvieron $r=0,78$, $r^2=0,61$ y en la variable independiente altitud $t=5,84$, $p < 0,001$. **Conclusión:** Se determinó una correlación positiva entre la residencia en gran altitud y la incidencia de episodios depresivos, pero a causa de las limitaciones de esta investigación se requieren de otros estudios para corroborar esta asociación, ya que los resultados pueden estar influenciados por otros factores que no se consideraron.

Palabras clave: altitud, depresión, trastorno depresivo mayor, Ecuador

Abstract

Introduction: Depression is the main mental disorder in Latin America. Its etiology is multifactorial, encompassing genetic, sociodemographic, cultural and even environmental factors. Some studies have shown that living in high altitude regions may be related to depression. Therefore, this study aims to determine the correlation between altitude and the incidence of depressive episodes in Ecuador. **Materials and methods:** Cross-sectional analytical study of hospital discharge databases in Ecuador from 2018 to 2022. Relative risk and Pearson correlation were estimated and linear regression was performed to evaluate association. **Results:** 6460 depressive episodes were observed in the 5 years of the study. The provinces located at high altitude (≥ 1500 m.a.s.l.) had the highest cumulative incidences per 100,000 inhabitants. These provinces are Tungurahua (81.4), Pichincha (68.8), Chimborazo (63.8), Imbabura (55.8) and Bolívar (51.1), respectively. The relative risk of residence at high altitude was $RR=2.67$ (95 % CI=2.54 - 2.81, $p < 0.001$), while the results of the linear regression between cumulative incidence per 100,000 and altitude were $r=0.78$, $r^2=0.61$ and in the independent variable (altitude) $t=5.84$, $p < 0.001$. **Conclusion:** A positive correlation was found between high-altitude residence and the incidence of depressive episodes, but due to the limitations of this research, further studies are required to corroborate this association, since the results may be influenced by other factors that were not considered.

Keywords: altitude, depression, major depressive disorder, Ecuador

RECIBIDO 6/5/2024 - ACEPTADO 21/8/2024

¹Universidad de las Américas. Quito, Ecuador. <https://orcid.org/0000-0003-1000-3419>

Cooperencia:

kevinrichardt@hotmail.com



Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud se estima que alrededor del mundo hay 280 millones de personas que padecen de depresión (Organización Mundial de la Salud, 2023a), mientras que en América Latina y el Caribe se estiman 21 millones de personas (Ministerio de Salud Pública, 2023b), siendo el principal trastorno de salud mental en América (Organización Mundial de la Salud, 2023b). La depresión es la tercera causa de años vividos con discapacidad (YLD) en el mundo (Hernández-Vásquez et al., 2022), en el Ecuador para el año 2017 se estimaron 130 497 YLD por trastornos depresivos, representando el 9,2 % del total de YLD (Organización Mundial de la Salud, 2017).

Se ha observado que a nivel mundial la depresión afecta principalmente a las mujeres, siendo 50 % más frecuente que en los hombres (Organización Mundial de la Salud, 2023a). En el Ecuador el número de casos en mujeres triplica al de los hombres según datos del Ministerio de Salud Pública del año 2015 (Ministerio de Salud Pública, 2023b).

El diagnóstico del trastorno depresivo mayor según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition* (DSM-5) se determina cuando una persona presenta un estado de ánimo deprimido, anhedonia, sentimientos de inutilidad o culpa, alteraciones del sueño (insomnio o hipersomnia), capacidad disminuida para concentrarse, cambios en el apetito, fatiga o pérdida de energía, ideación o intento suicida y agitación o retardo psicomotor, de modo que para su diagnóstico el individuo debe presentar 5 de estos síntomas pero obligatoriamente un estado de ánimo deprimido o anhedonia persistente por al menos dos semanas (Bains & Abdijadid, 2024).

La depresión interfiere en la calidad de vida de las personas (Raya-Tena et al., 2021) y su etiología es multifactorial, por lo que existen factores biológicos, demográficos, socioeconómicos, culturales, genéticos y ambientales que pueden estar relacionados con este trastorno, dentro de los factores ambientales varios estudios relacionan a la residencia en altura con un aumento del riesgo de depresión y suicidio (Brenner et al., 2011; Kim et al., 2011; Kiouss et al., 2018, 2019; Ortiz-Prado et al., 2022; Wang et al., 2021), por lo que se han planteado varias hipótesis como la hipoxia hipobárica crónica que podría alterar la actividad cerebral (Kiouss et al., 2019) y cambios en los niveles de dopamina y serotonina (Hernández-Vásquez et al., 2022), lo que podría promover la ansiedad y la depresión.

El Ecuador es un país que se encuentra en la región

noroccidental de América del Sur y posee un territorio continental y un archipiélago, está dividido políticamente en 24 provincias y es atravesado de norte a sur por la cordillera de los Andes, por lo que consta de cantones ubicados hasta a 3280 m.s.n.m. (Municipio de Mocha, 2024) lo que permite contrastar la población que vive en gran altitud (≥ 1500 m.s.n.m.) con la población que habita en baja altitud. Por esta razón se ha decidido realizar este estudio que tiene por objeto determinar si en el Ecuador existe correlación entre la residencia en gran altitud con la incidencia de episodios depresivos, abarcando los años 2018 al 2022, siendo este el primer estudio que considera a 23 provincias del Ecuador para llevar a cabo este análisis.

Materiales y métodos

Diseño y población

Estudio analítico transversal de la base de datos de camas y egresos hospitalarios del Ecuador de los años 2018 al 2022, esta base de datos contiene información sobre edad, sexo, autoidentificación étnica, causa de egreso, lugar de residencia y ubicación del establecimiento de salud. La investigación se lleva a cabo el fin de determinar si existe una asociación entre la residencia a gran altitud y la incidencia de episodios depresivos.

Criterios de inclusión

Egresos hospitalarios registrados como episodio depresivo en una provincia del Ecuador continental, con identificación del sexo y edad.

Criterios de exclusión

Egresos hospitalarios con datos incompletos, en zonas no delimitadas y episodios depresivos que ocurrieron en el exterior o en la provincia de Galápagos. No se incluyó en el estudio a la provincia de Galápagos, debido a diferencias significativas en cuanto a características de la población. Galápagos es la provincia menos poblada del Ecuador y presenta diferencias demográficas en términos de edad, sexo, etnicidad, entre otros, así como diferencias en el acceso a la salud mental en comparación a las áreas continentales. Por esta razón no se incluyó a la Provincia de Galápagos en esta investigación, ya que podría sesgar o distorsionar los resultados del estudio.

Análisis

Para las estimaciones de este estudio se tomó en cuenta como residencia en gran altitud al territorio geográfico con una altitud ≥ 1500 m.s.n.m., como es definida en el estudio de 1998 de Cohen y Small (Cohen et al.,

1998), de modo que se clasificaron los episodios depresivos de acuerdo a la provincia de residencia de cada individuo y se separaron en dos categorías, residencia ≥ 1500 m.s.n.m. y residencia < 1500 m.s.n.m., según la altitud media de cada provincia, que se obtuvo del estudio realizado en 2018 por Garrido y Garrido (2018) y del estudio de Pinault y Hunter (2012), asimismo de las páginas web de los Gobiernos Provinciales.

Se realizó la prueba de chi-cuadrado (X^2) para identificar diferencias en la distribución del sexo en los dos grupos de estudio. Además, se ordenó el número de episodios depresivos en 17 grupos de edad, tanto en el grupo de residencia ≥ 1500 m.s.n.m. y el grupo residencia < 1500 m.s.n.m. y posteriormente se estimaron promedios de edad. Se empleó la prueba t de Student para observar si los dos grupos de estudio difieren en promedio de edad.

Para comparar las condiciones socioeconómicas de los dos grupos se utilizó la tasa de pobreza por ingresos de cada provincia. Se considera pobreza por ingresos cuando el ingreso per cápita familiar se encuentra por debajo de la línea de pobreza (Instituto nacional de estadística y censos, 2015). Para comparar las tasas de pobreza por ingresos de las provincias de cada grupo se empleó la prueba t de Student.

Se estimó el riesgo relativo de incidencia de episodios depresivos en la residencia ≥ 1500 m.s.n.m. respecto a la residencia < 1500 m.s.n.m. Además, se estimó la incidencia acumulada de episodios depresivos de cada provincia de los años 2018 al 2022 y se calculó correlación de Pearson, coeficiente de determinación y regresión lineal simple tomando en cuenta como variable independiente a la altitud media de cada provincia y como variable dependiente la incidencia acumulada de episodios depresivos, estos cálculos se realizaron mediante el *software* estadístico Jamovi.

Resultados

En todos los años de estudio se observaron 6460 episodios depresivos en las 23 provincias. La distribución de hombres y mujeres fue similar en todas las provincias de estudio, observándose una proporción de mujeres y hombres de aproximadamente 2:1 respectivamente, tanto en las 10 provincias de ≥ 1500 m.s.n.m. y las 13 provincias con altitud < 1500 m.s.n.m. como muestra la *Tabla 1*. Además, la prueba de chi-cuadrado mostró que $X^2=0,37$, $p=0,54$, lo cual indica que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ≥ 1500 m.s.n.m. y < 1500 m.s.n.m. en cuanto a la distribución del sexo.

Tabla 1. Características demográficas

Provincia	N°
Azuay	352
Bolívar	108
Cañar	127
Carchi	72
Cotopaxi	216
Chimborazo	337
El Oro	85
Esmeraldas	80
Guayas	1243
Imbabura	269
Loja	135
Los Ríos	140
Manabí	178
Morona Santiago	34
Napo	32
Pastaza	40
Pichincha	2258
Tungurahua	486
Zamora Chinchipe	32
Sucumbíos	28
Orellana	10
Santo Domingo de los Tsáchilas	128
Santa Elena	70
Total	6460
Sexo	N°(%)
Altitud	Hombres Mujeres
≥ 1500 m.s.n.m.	1494 (34,2) 2869 (65,8)
< 1500 m.s.n.m.	702 (33,5) 1395 (66,5)
Edad	%
Grupo de edad	Hombres Mujeres
5-9 años	0,1 0,1
10-14 años	1,7 7,0
15-19 años	6,7 16,7
20-24 años	4,9 8,0
25-29 años	4,5 6,6
30-34 años	3,3 5,3
35-39 años	2,9 5,0
40-44 años	2,1 3,8
45-49 años	1,8 3,2
50-54 años	1,3 2,3
60-64 años	0,9 1,6
65 y más años	2,3 3,5
Total	34,0 66,0

Los resultados de la prueba *t* de Student indican que $t(df)=31,0$, $p=0,78$, es decir que no existen diferencias estadísticamente significativas en el promedio de edades entre los dos grupos de estudio.

La tasa de pobreza por ingresos de las provincias ubicadas a ≥ 1500 m.s.n.m. fue de 16,8, mientras que en las provincias ubicadas a < 1500 m fue de 29,2. La prueba *t* de Student muestra $t(df)=21,0$, $p=0,01$, lo cual indica que hay diferencias significativas en la tasa de pobreza por ingresos entre los dos grupos.

Las provincias con una mayor incidencia acumulada de episodios depresivos por 100 000 habitantes fueron Tungurahua, Pichincha, Chimborazo, Imbabura y Bolívar, todas estas provincias tienen una altitud mayor a 1500 m.s.n.m., mientras que las provincias con una menor incidencia acumulada fueron Orellana, Manabí, El Oro, Sucumbíos y Esmeraldas que tienen una elevación menor a 1500 m.s.n.m., como se puede observar en la *Figura 1*.

En el año 2022 se observa la mayor tasa de incidencia de episodios depresivos en todo el periodo de estudio. Además, se evidencia una mayor tasa de incidencia desagregada por año de estudio en las provincias

ubicadas a ≥ 1500 m.s.n.m. como se puede observar en la *Figura 2*.

El riesgo relativo estimado para episodio depresivo en residencia de ≥ 1500 m.s.n.m. fue de 2,67 veces, como se muestra en la *Tabla 2*.

La regresión lineal entre la variable dependiente, incidencia acumulada de episodios depresivos, y la variable independiente, altitud de provincia, muestran una correlación de Pearson del 78 % aproximadamente y el coeficiente de variación indica que el 61 % de la varianza es explicada a través de la variable altitud de provincia, asimismo se obtuvo un valor *p* en la variable independiente de $< 0,001$, indicando que esta variable para el modelo usado es estadísticamente significativa. Además, se calcularon los datos de la ecuación de la regresión lineal.

$$Y=mx+b$$

En donde *Y* es la variable dependiente (incidencia acumulada de episodios depresivos), *m* (pendiente) es el valor que incrementa *Y* cuando *x* incrementa en una unidad, *x* es el valor que otorgamos a la variable

Figura 1. Incidencia acumulada de episodios depresivos por 100 000 habitantes de los años 2018-2022

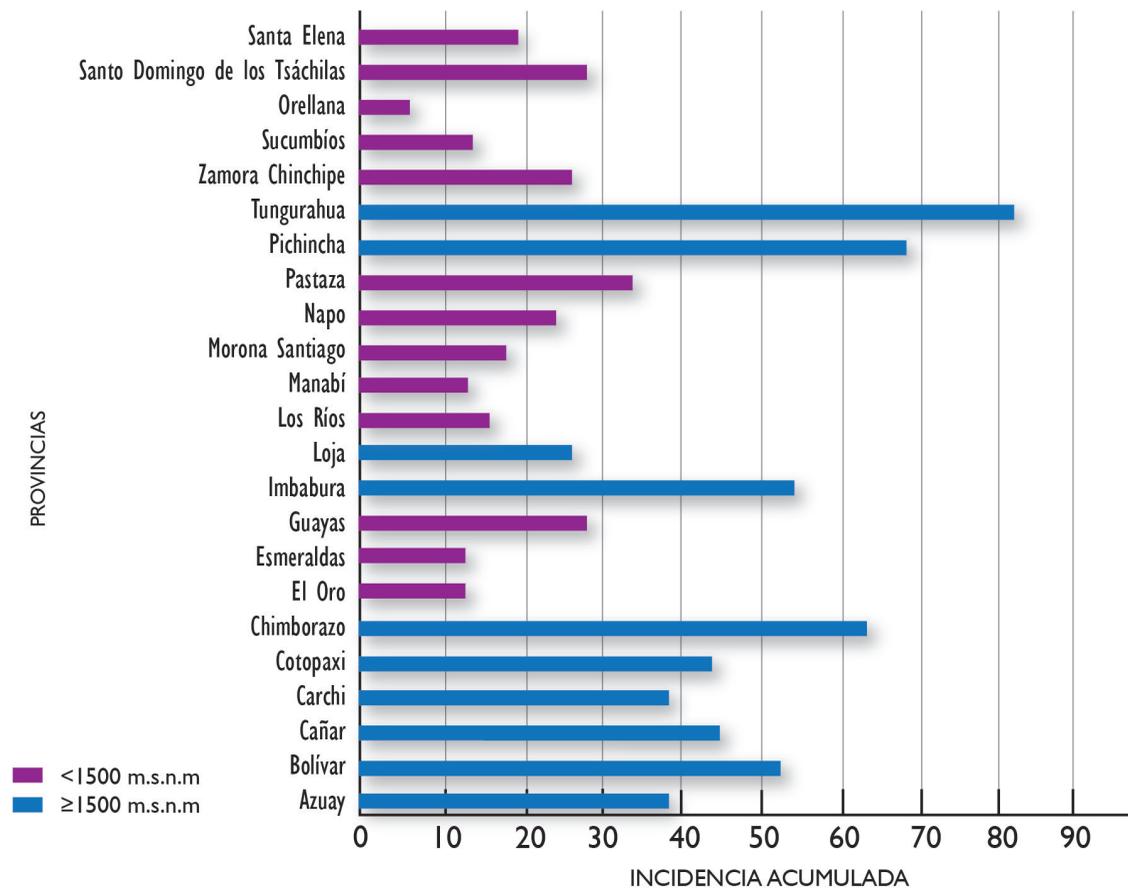
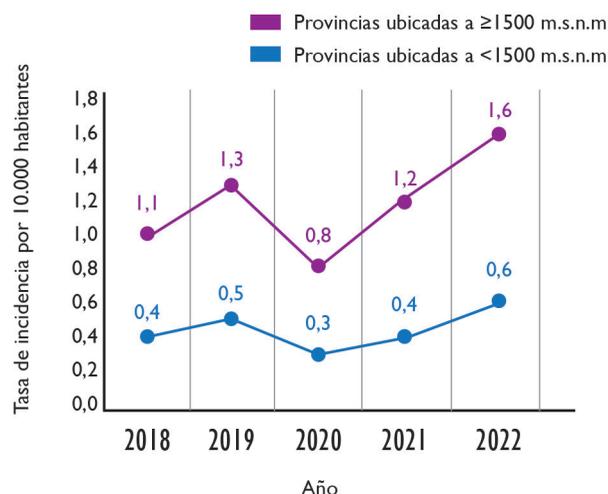
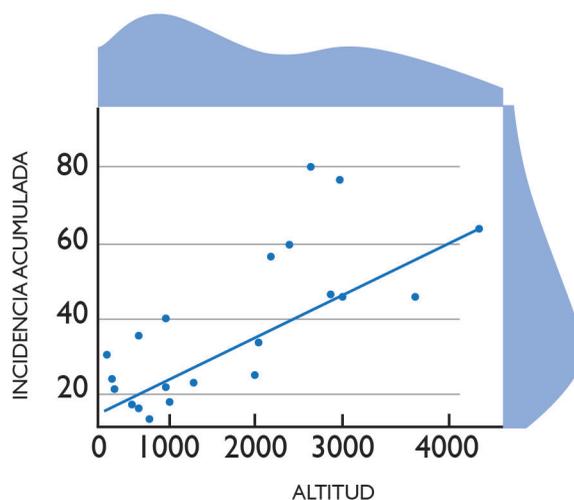


Figura 2. Tasa de incidencia de episodios depresivos por 10 000 habitantes por cada año de estudio**Figura 3.** Diagrama de dispersión**Tabla 2.** Riesgo relativo

Intervalos de confianza al 95 %			
Riesgo Relativo	Inferior	Superior	p
2,67	2,54	2,81	<0,001

Tabla 3. Regresión lineal

R	R ²			
0,78	0,61			
Coeficientes del modelo				
Predictor	Estimador	EE	t	p
Intercepto	12,7755	4,37027	2,92	0,008
Altitud (pendiente)	0,0131	0,00225	5,84	<0,001

independiente altitud de provincia y b (intercepto) es el valor de Y cuando x es igual a 0.

De forma que a los 2000 m.s.n.m. la incidencia acumulada de episodios depresivos sería estimada en 38,97.

$$Y=0,0131(2000)+12,7755$$

$$Y=38,97$$

Discusión

Los resultados de esta investigación muestran una mayor tasa de incidencia de episodios depresivos en las provincias ubicadas a gran altitud en todo el periodo de estudio y en cada año desagregado, así como una correlación positiva y significativa entre la residencia en gran altitud (≥ 1500 m.s.n.m.) y la incidencia de episodios depresivos en la población ecuatoriana,

mostrando a su vez un riesgo relativo de 2,67 veces más que vivir a <1500 m.s.n.m., siendo el primer estudio que busca una correlación entre la altitud y los episodios depresivos en las distintas provincias del Ecuador, anteriormente se ha explorado las diferencias de vivir en gran altitud y vivir en baja altitud con los estados de salud mental en adultos Kiwchas, observándose que la residencia en la población Kiwchas que vive en gran altitud tiene un estado de salud mental más desfavorable (Ortiz-Prado et al., 2022). Asimismo, se ha observado en países de la región como Perú y Argentina que la altitud puede tener una asociación con los síntomas de depresión (Cohen et al., 1998; Hernández-Vásquez et al., 2022). Inclusive hay estudios que relacionan el pasar de una baja altitud a una gran altitud con un incremento de síntomas depresivos, ansiedad e ideación suicida (Kious et al., 2019). En un estudio de análisis observacional transversal realizado por Ortiz-Prado et al. (2017) estimaron la carga de enfermedad del suicidio en el Ecuador y un riesgo relativo de 1,545 a una altitud sobre los 2500 m, que si bien es cierto que no se puede inferir que todos los casos de suicidio son por depresión, pero si hay que considerar que la depresión es el principal factor de riesgo para el suicidio (Schreiber & Culpepper, 2020).

Existen varias hipótesis que tratan de explicar los mecanismos por lo que la gran altitud puede estar relacionada con la depresión, una de ellas es que la hipoxia hipobárica crónica altera el metabolismo de ciertos neurotransmisores como la serotonina, ya que la enzima triptófano hidrolasa utiliza el oxígeno como sustrato en el metabolismo de este neurotransmisor,

de modo que en hipoxia la enzima no estaría saturada con oxígeno, lo que podría disminuir los niveles de serotonina (Zegarra-Rodríguez et al., 2022), de modo que incrementaría la probabilidad de síntomas depresivos, asimismo la hipoxia podría afectar la expresión de ciertos transportadores y receptores de la dopamina, de tal manera que alterarían los niveles de dopamina en la sinapsis (Aboouf et al., 2023; Belujon & Grace, 2017), contribuyendo a los síntomas depresivos, pero hasta el momento no hay estudios en humanos que relacionen vivir en gran altitud con cambios en estos neurotransmisores y la depresión (Kious et al., 2018; Reno et al., 2018).

Se observa que en este estudio existe aproximadamente el doble de episodios depresivos en mujeres que en hombres en las 23 provincias y esta proporción se ha observado en diferentes estudios a nivel mundial (Z. Li et al., 2021; Ma et al., 2019), esto se debe a múltiples factores que se interrelacionan que van desde los factores genéticos, en el que se evidencia un mayor riesgo genético de heredabilidad del trastorno depresivo mayor en las mujeres, pasando por factores biológicos como las influencias hormonales e inclusive la violencia a la mujer y el abuso sexual infantil, entre otros (Kuehner, 2017), además cabe destacar que no hay una diferencia significativa de esta brecha de género entre países de ingresos altos, medios o bajos (Montalvo-Herdoíza et al., 2021).

La distribución por edad muestra que el 47,4 % de los episodios depresivos ocurrieron entre los 15-29 años de edad, lo que también concuerda con el CDC Data Brief del 2019 donde el grupo de edad entre 18-29 años obtuvo el mayor porcentaje entre los adultos que experimentaron síntomas de depresión en los EE.UU. (Villaruel & Terlizzi, 2019).

Además, se observa una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de pobreza por ingresos entre las provincias ubicadas a <1500m y las provincias ubicadas a ≥ 1500 m.s.n.m. Sin embargo, las provincias ubicadas a gran altitud muestran una menor tasa de pobreza por ingresos. Por lo tanto, la mayor incidencia de episodios depresivos en este grupo de provincias (≥ 1500 m.s.n.m.) no puede atribuirse a la pobreza por ingresos de forma aislada.

Hay que tomar en cuenta que este estudio tiene varias limitaciones y ciertas problemáticas como la altitud de cada provincia, ya que se consideró la altitud media de las provincias, pero los rangos de altitud pueden variar significativamente, como por ejemplo en la provincia del Azuay la altitud máxima es de 4485

m.s.n.m. y la mínima es de 200 m.s.n.m., es decir que al analizar áreas geográficas muy grandes no se pudo determinar con exactitud en qué altura viven las personas que sufrieron los episodios depresivos, además la depresión es multifactorial por lo que no se abarcaron variables que pudieron alterar los resultados de este análisis como variables genéticas, biológicas o sociodemográficas.

En el año 2020 se observa la menor tasa de incidencia de todo el estudio. Esto puede deberse a que durante la emergencia sanitaria por la pandemia por COVID-19 hubo un subregistro de varias enfermedades por la saturación del sistema de salud y por la disminución de las consultas médicas (Bozovich et al., 2020; Organización Mundial de la Salud, 2020), sin embargo, el incremento de la tasa de incidencia de episodios depresivos en los años 2021 y 2022 puede deberse al impacto de la pandemia en la salud mental de los ecuatorianos. Debido a que en el año 2020 el confinamiento y la emergencia sanitaria por la pandemia por COVID-19, que esta última se extendió hasta mayo del 2023 (Ministerio de Salud Pública, 2023a), pueden estar involucrados en estos resultados, ya que varios estudios indican que el confinamiento junto a la restricción de movilidad se asociaron con un deterioro de la salud mental (Carpio-Arias et al., 2022; Paz et al., 2020) y no solo el confinamiento tuvo un impacto en la salud mental, también se ha evidenciado depresión en personas que se recuperaron de COVID-19 (Renaud-Charest et al., 2021) o inclusive en profesionales de la salud que atendieron durante la emergencia sanitaria (Y. Li et al., 2021), de la misma manera el impacto que tuvo el miedo al COVID-19 como tal, el desempleo y problemas económicos influyen en la aparición de ansiedad y síntomas depresivos (Caycho-Rodríguez et al., 2021). Pero a pesar de todo lo expuesto anteriormente se debe considerar importantes los hallazgos de este estudio, ya que en cada año desagregado de estudio se obtuvo una mayor tasa de incidencia en las provincias con gran altitud, además de una correlación positiva y un mayor riesgo relativo en todo el periodo de estudio, por lo que la gran altitud puede ser un factor que influya en este patrón.

Conclusiones

Se concluye que existe una correlación positiva y significativa entre vivir en un área geográfica de gran altitud (≥ 1500 m.s.n.m.) con la incidencia de episodios depresivos en la población ecuatoriana, además de un mayor riesgo relativo, durante los 5 años de estudio,

pero hay que considerar que la depresión es multifactorial por lo que se necesitan más estudios que abarquen un mayor número de variables para poder reducir el sesgo en los resultados, ya que puede haber una sobrestimación por la interacción de distintas variables que no se dispusieron en este estudio.

Conflictos de intereses: el autor declara no tener ningún conflicto de interés contrapuesto

Referencias bibliográficas

- Abouof, M. A., Thiersch, M., Soliz, J., Gassmann, M., & Schneider Gasser, E. M. (2023). The Brain at High Altitude: From Molecular Signaling to Cognitive Performance. In *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12). <https://doi.org/10.3390/ijms241210179>
- Bains, N., Abdijadid, S. Major Depressive Disorder. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>
- Belujon, P., & Grace, A. A. (2017). Dopamine system dysregulation in major depressive disorders. In *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(12). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx056>
- Bozovich, G. E., Alves De Lima, A., Fosco, M., Burgos, L. M., Martínez, R., Dupuy De Lôme, R., Torn, A., & Mercado, J. S. (2020). Daño colateral de la pandemia por COVID-19 en centros privados de salud de Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*, 80(3), 37–41. <https://doi.org/10.35366/100996>
- Brenner, B., Cheng, D., Clark, S., & Camargo, C. A. (2011). Positive association between altitude and suicide in 2584 U.S. counties. In *High Altitude Medicine and Biology*, 12(1), 31–35. <https://doi.org/10.1089/ham.2010.1058>
- Carpio-Arias, T. V., Piedra-Andrade, J. S., Nicolalde-Cifuentes, T. M., Padilla-Samaniego, M. V., Tapia-Veloz, E. C., & Vinuesa-Veloz, M. F. (2022). Mobility restrictions and mental health among young adults during the COVID-19 pandemic in Ecuador. *Gaceta Sanitaria*, 36(6). <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.12.008>
- Caycho-Rodríguez, T., Tomás, J. M., Vilca, L. W., Carbajal-León, C., Cervigni, M., Gallegos, M., Martino, P., Barés, I., Calandra, M., Anaconda, C. A. R., López-Calle, C., Moreta-Herrera, R., Chacón-Andrade, E. R., Lobos-Rivera, M. E., del Carpio, P., Quintero, Y., Robles, E., Lombardo, M. P., Recalde, O. G., ... Videla, C. B. (2021). Socio-Demographic Variables, Fear of COVID-19, Anxiety, and Depression: Prevalence, Relationships and Explanatory Model in the General Population of Seven Latin American Countries. *Frontiers in Psychology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.695989>
- Cohen, J. E., Small, C., & Earth, L.-D. (1998). Hypsographic demography: The distribution of human population by altitude. In *Applied Physical Sciences*, 95(24). <https://doi.org/10.1073/pnas.95.24.14009>
- Garrido, D. I., & Garrido, S. M. (2018). Cancer risk associated with living at high altitude in ecuadorian population from 2005 to 2014. *Clujul Medical*, 91(2). <https://doi.org/10.15386/cjmed-932>
- Hernández-Vásquez, A., Vargas-Fernández, R., Rojas-Roque, C., & Gamboa-Unsihuay, J. (2022). Association between altitude and depression in Peru: An 8-year pooled analysis of population-based surveys. *J Affect Disord*, 299(Feb 15). <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.059>
- Instituto nacional de estadística y censos. (2015). Reporte de Pobreza por ingresos - septiembre 2015.
- Kim, N., Mickelson, J. B., Brenner, B. E., Haws, C. A., Yurgelun-Todd, D. A., & Renshaw, P. F. (2011). Altitude, gun ownership, rural areas, and suicide. *American Journal of Psychiatry*, 168(1), 49–54. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10020289>
- Kious, B. M., Bakian, A., Zhao, J., Mickey, B., Guille, C., Renshaw, P., & Sen, S. (2019). Altitude and risk of depression and anxiety: findings from the intern health study. *International Review of Psychiatry*, 31(7). <https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1586324>
- Kious, B. M., Kondo, D. G., & Renshaw, P. F. (2018). Living high and feeling low: Altitude, suicide, and depression. In *Harvard Review of Psychiatry*, 26(2). <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000158>
- Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? In *The Lancet Psychiatry*, 4 (2). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
- Li, Y., Scherer, N., Felix, L., & Kuper, H. (2021). Prevalence of depression, anxiety and posttraumatic stress disorder in health care workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-Analysis. *PLoS ONE* 16(3): e0246454.. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246454>
- Li, Z., Liu, X., Xu, H., Zhou, L., Zhou, Y., Wu, X., Huang, X., Lang, X., Wu, F., & Zhang, X. (2021). Sex Difference in Comorbid Depression in First-Episode and Drug-Naive Patients With Schizophrenia: Baseline Results From the Depression in Schizophrenia in China Study. *Psychosom Med*, 83(9). <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000998>
- Ma, L., Xu, Y., Wang, G., & Li, R. (2019). What do we know about sex differences in depression: A review of animal models and potential mechanisms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 89(Mar 8). <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.026>
- Ministerio de Salud Pública. (2023a). Ecuador se suma a la decisión de la OMS de poner fin a la emergencia en salud pública por COVID-19. <https://www.salud.gob.ec/ecuador-se-suma-a-la-decision-de-la-oms-de-poner-fin-a-la-emergencia-en-salud-publica-por-covid-19/#:~:text=El%20Centro%20de%20Operaciones%20de,causa%20de%20la%20COVID%20D19>
- Ministerio de Salud Pública. (2023b). Este 7 de abril se celebra el Día Mundial de la Salud, con el tema "Depresión: Hablemos". <https://www.salud.gob.ec/este-7-de-abril-se-celebra-el-dia-mundial-de-la-salud-con-el-tema-depresion-hablemos/>
- Montalvo-Herdoíza, J., Perero, M., Portalanza, D., Camargo, A., & Siteneski, A. (2021). Prevalence of major depressive disorder in Portoviejo, Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 30(1). <https://doi.org/10.46997/REVECUATNEUROL30100057>
- Municipio de Mocha. (2024). Cantón Mocha. <https://www.municipiomocha.gob.ec/gadmocha/>
- Organización Mundial de la Salud. (2017). Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates. <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>
- Organización Mundial de la Salud. (2020). La COVID-19 afectó el funcionamiento de los servicios de salud para enfermedades no transmisibles en las Américas. <https://www.paho.org/es/noticias/17-6-2020-covid-19-afecto-funcionamiento-servicios-salud-para-enfermedades-no>
- Organización Mundial de la Salud. (2023a). Depresión. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Organización Mundial de la Salud. (2023b). Mental Health. https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_1
- Ortiz-Prado, E., Simbaña, K., Gómez, L., Henriquez-Trujillo, A. R., Cornejo-Leon, F., Vasconez, E., Castillo, D., & Viscor, G. (2017). The disease burden of suicide in Ecuador, a 15years' geodemographic cross-sectional study (2001-2015). *BMC Psychiatry*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1502-0>
- Ortiz-Prado, E., Simbaña-Rivera, K., Duta, D., Ochoa, I., Izquierdo-Condo, J., Vasconez, E., Carrasco, K., Calvopiña, M., Viscor, G., & Paz, C. (2022). Optimism and Health Self-Perception-Related Differences in Indigenous Kiwchas of Ecuador at Low and High Altitude: A Cross-Sectional Analysis. *High Alt Med Biol*, 23(1). <https://doi.org/10.1089/ham.2021.0046>
- Paz, C., Mascialino, G., Adana-Díaz, L., Rodríguez-Lorenzana, A., Simbaña-Rivera, K., Gómez-Barreno, L., Troya, M., Paez, M. I., Cárdenas, J., Gerstner, R. M., & Ortiz-Prado, E. (2020). Behavioral and sociodemographic predictors of anxiety and depression in patients under epidemiological surveillance for COVID-19 in Ecuador. 15(September 9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240008>
- Pinault, L. L., & Hunter, F. F. (2012). Malaria in highlands of Ecuador since 1900. In *Emerging Infectious Diseases*, 18(4). <https://doi.org/10.3201/eid1804.111267>

- Raya-Tena, A., Fernández-San-Martín, M. I., Martín-Royo, J., Casañas, R., Psicodop, G., & Jiménez-Herrera, M. F. (2021). Quality of life in people with depression and physical comorbidity from a gender perspective. *Atencion Primaria*, 53(2). <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.07.007>
- Renaud-Charest, O., Lui, L. M. W., Eskander, S., Ceban, F., Ho, R., Di Vincenzo, J. D., Rosenblat, J. D., Lee, Y., Subramaniapillai, M., & McIntyre, R. S. (2021). Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. In *Journal of Psychiatric Research*, 144(December). <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.054>
- Reno, E., Brown, T. L., Betz, M. E., Allen, M. H., Hoffecker, L., Reitingner, J., Roach, R., & Honigman, B. (2018). Suicide and High Altitude: An Integrative Review. In *High Altitude Medicine and Biology*, 19(2). <https://doi.org/10.1089/ham.2016.0131>
- Schreiber J, Culpepper L. Suicidal ideation and behavior in adults. En: UpToDate, Roy-Byrne P (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Consultado el 20 enero, 2024).
- Villaruel, M. A., & Terlizzi, E. P. (2019). Key findings Data from the National Health Interview Survey. <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>.
- Wang, F., Liu, S., Zhang, Q., Ng, C. H., Cui, X., Zhang, D., & Xiang, Y. T. (2021). Prevalence of Depression in Older Nursing Home Residents in High and Low Altitude Regions: A Comparative Study. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.669234>
- Zegarra-Rodríguez, C. A., Plasencia-Dueñas, N. R., & Failoc-Rojas, V. E. (2022). Disparities in the prevalence of screened depression at different altitudes in Peru: A retrospective analysis of the ENDES 2019, 17(December 12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278947>

Trastornos neuropsiquiátricos relacionados con el cáncer

Cancer-related neuropsychiatric disorders

Juan Manuel Duarte¹, Marcelo Fabián Garro², María Eugenia Basile³, Francisco José Appiani⁴

<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i169.896>

Resumen

La función cognitiva puede estar afectada en los pacientes con cáncer antes del inicio de la quimioterapia. El cáncer provoca la reducción de las reservas biológica y cognitiva, lo que resulta en un envejecimiento acelerado. La disfunción del lóbulo temporal ocurre debido a varios mecanismos. La inflamación sistémica es la causa de la liberación de los factores proinflamatorios en el cerebro, y sus consecuencias son los efectos neurotóxicos asociados a la vía de la kinurenina, la inflamación local crónica, y la falla de la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Los exosomas también juegan un rol significativo, debido a que los cambios genéticos y epigenéticos ejercen sus efectos sobre las proteínas del estrés oxidativo. La falla asociada a la melatonina puede contribuir a la disfunción cognitiva. Se ha demostrado la alteración neuropsicológica a través de los estudios neurofisiológicos (los potenciales evocados relacionados a los eventos) y las neuroimágenes estructurales y funcionales. Es importante el conocimiento de los síndromes paraneoplásicos ya que los anticuerpos onconeurales pueden caracterizar a los patrones distintivos de la disfunción del sistema nervioso central. El tratamiento de estas alteraciones neuropsicológicas relacionadas al cáncer se basa en métodos no farmacológicos: la actividad física, la terapia cognitivo-conductual y las técnicas de *mindfulness*. Algunos investigadores sugieren el uso profiláctico de escitalopram en aquellos pacientes con cáncer de cabeza y cuello sin depresión. Palabras clave: cáncer, cognición, inflamación, kinurenina, paraneoplásico

Abstract

Essential cognitive function may be impaired in cancer patients before the initiation of chemotherapy. Cancer decreases cognitive and biological reserves, resulting in accelerated aging. Prefrontal lobe dysfunction is most commonly encountered owing to various mechanisms. Systemic inflammation causes the release of pro-inflammatory cytokines in the brain, with consequent neurotoxic effects on the Kynurenine pathway, local chronic inflammation, and hypothalamus-pituitary-adrenal dysregulation. Exosomes also play a significant role, as genetic and epigenetic changes exert different effects on oxidative stress proteins. Melatonin dysregulation may contribute in cognitive dysfunctions. Neuropsychological impairment has been demonstrated through various neurophysiological (event-related potentials) and neuroimaging (structural and functional MRI) studies. Paraneoplastic syndromes of the central nervous system have been considered,

RECIBIDO 29/5/2024 - ACEPTADO 4/8/2024

¹Médico Neurólogo. División Neuropsicofarmacología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Instituto de Neurociencias, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-0408-0178>

²Médico. División Neuropsicofarmacología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-3750-1055>

³Médica Residente de Psiquiatría. División Neuropsicofarmacología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-3599-8897>

⁴Médico Psiquiatra. Profesor Adjunto de Salud Mental. División Neuropsicofarmacología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-3581-4373>

Autor correspondiente:

Juan Manuel Duarte
jduarte@fmed.uba.ar

Lugar en dónde se desarrolló la investigación: División Neuropsicofarmacología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.



and specific onconeural antibodies may characterize distinctive central nervous system dysfunction patterns. Treatment of tumor-brain is based mainly on non-pharmacological approaches, such as physical activity, cognitive-behavioral therapy, and the mindfulness approach. Some researchers have recommended the prophylactic use of escitalopram in patients with head and neck cancer without depression.

Keywords: cancer, cognition, inflammation, kynurenine, paraneoplastic

Introducción

La prevalencia de cáncer a lo largo de la vida es del 43,31 % y del 37,81 % en hombres y mujeres, respectivamente. Esta prevalencia es mayor que la observada en pacientes con otros factores de riesgo de demencia. Aunque los pacientes con cáncer tienen un menor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer y no se han encontrado asociaciones entre el cáncer y la demencia vascular (Kim, Cherbuin, & Anstey, 2017), el 30 % de los pacientes con neoplasias malignas tienen una disfunción cognitiva detectable (Olson, & Marks, 2019).

El tratamiento antineoplásico afecta al sistema nervioso central, lo que puede estar relacionado con el deterioro cognitivo en estos pacientes. Por ejemplo, la administración de doxorubicina conduce a un aumento de la oxidación de la APO A1, lo que resulta en una actividad neuronal alterada (Keeney, et al, 2018). Por otro lado, la administración de corticosteroides sistémicos tiene efectos neuropsiquiátricos debido a la alta densidad de receptores de esteroides en el sistema límbico: estos fármacos afectan las neuronas del hipocampo e interfieren con las vías dopaminérgicas y colinérgicas (Ismail, Lavelle, & Cassidy, 2017). La quimioterapia antineoplásica produce alteraciones cognitivas a corto y largo plazo con cambios en la expresión de más de 1.000 genes que codifican proteínas citoesqueléticas, de señalización, de respuesta inmune y de unión a calcio. Estos cambios resultan en alteraciones estructurales y funcionales del sistema nervioso central (Huenchen, et al., 2020).

Sin embargo, las funciones cognitivas esenciales están deterioradas en algunos pacientes antes de iniciar el tratamiento del cáncer (Chen et al., 2020). Estos problemas cognitivos pueden afectar el bienestar diario (Kobatashi et al., 2020). Esta revisión narrativa tiene como objetivo analizar los efectos del cáncer sistémico (sin metástasis cerebrales) y su relación con el deterioro cognitivo y las alteraciones neuropsiquiátricas.

Puntos de partida

Durante una infección aguda se genera una respuesta de fase aguda: aumenta la actividad simpática y se producen fiebre y cambios metabólicos. Desde el punto de vista conductual, la actividad social, la ingesta de agua y alimentos y la actividad sexual se reducen, y el paciente presenta síntomas de malestar anímico y dolor. El objetivo de esta respuesta es la conservación de energía mediante la reducción de la actividad, es decir, tiene una finalidad recuperativa. Al igual que ocurre con los procesos infecciosos, en enfermedades crónicas como el cáncer también se producen cambios sensoriales, conductuales, cognitivos y del estado de ánimo (Maier, & Watkins, 2003); sin embargo, este efecto es perjudicial (Olson, & Marks, 2019). La mayoría de los estudios se realizaron en pacientes con cáncer de mama: un 20-30 % de estos pacientes tenían un rendimiento cognitivo inferior al esperado para su edad y nivel educativo antes de comenzar el tratamiento (Ahles, Root, & Ryan, 2012). Este deterioro podría estar relacionado no sólo con la cirugía, la fatiga, la ansiedad y la depresión sino también con el cáncer *per se* (Ahles, Root, & Ryan, 2012; Kovalchuk et al., 2017). El cáncer disminuye las reservas cognitivas y biológicas, lo que resulta en un envejecimiento acelerado (Bender, et al., 2018).

También se han observado trastornos cognitivos en pacientes con otros tipos de cáncer. En un estudio de pacientes con cáncer testicular recientemente orquiectomizados, la prevalencia del deterioro de las funciones mentales superiores fue del 58 %, con menor velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, aprendizaje, memoria verbal y fluidez verbal (Amidi et al., 2015). En un estudio realizado por la Universidad de La Paz, España, el 37 % de los pacientes con cáncer de colon presentaban déficit cognitivo antes de la quimioterapia (Cruzado et al., 2014). Otros investigadores encontraron la misma prevalencia de trastornos cognitivos en pacientes con cáncer

de colon, con y sin metástasis en el sistema nervioso central, con alteraciones en la velocidad de procesamiento, la memoria verbal, la atención y la memoria de trabajo (Vardy et al., 2015).

En un estudio de pacientes con neoplasias hematológicas, el 44 % reveló trastornos cognitivos, especialmente en la atención y la memoria de trabajo, con evidencia de anormalidades en las pruebas electrofisiológicas, debido a la disfunción de la red ejecutiva central y de la red atencional dorsal (Anderson et al., 2019).

En un estudio realizado en Dinamarca, el 57 % de los pacientes con cáncer de próstata, antes de la terapia de privación de andrógenos, presentaron deterioro cognitivo, con alteraciones globales en las redes neuronales, especialmente en las regiones temporal y frontal. Además, presentaron síntomas psicológicos y conductuales (Buskjerg et al., 2020).

En un estudio de 30 pacientes con todo tipo de cáncer de pulmón, antes de recibir la quimioterapia, el 40 % presentó un deterioro cognitivo, con una mayor disfunción de la memoria verbal a largo plazo y una menor conectividad en la red neuronal por defecto, la cual es responsable de la memoria episódica, la memoria autobiográfica, el pensamiento sobre el futuro personal, la consolidación de la memoria, los procesos de divagación mental y el sentido de uno mismo. Esta red está activa durante el reposo mental e inactiva durante la atención visual y espacial (cuando el circuito motor prefrontal está activo) (Uddin et al., 2009; Mars et al., 2012), gracias al circuito de saliencia (es decir, el circuito que permite la activación de la red ejecutiva central y la inactivación concomitante de la red neuronal por defecto) (Menon, & Uddin, 2012).

Por otro lado, en un estudio se evidenció que el trastorno psiquiátrico más común en los pacientes con cáncer es la depresión, seguido por los trastornos de ansiedad. Los diagnósticos psiquiátricos en estos pacientes están asociados con un riesgo aumentado de autolesiones, sobre todo durante el primer año posterior al diagnóstico. Los pacientes jóvenes tienen una mayor tasa de prevalencia de estos trastornos, con mayores valores en aquellos con cáncer de testículo. El riesgo de suicidio en estos pacientes es 4.4 veces mayor que en la población general. Por lo tanto, es importante indicar la consulta con los especialistas en salud mental de manera temprana (Chang, & Lai, 2022).

Un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Alemania entre los años 2008 y 2010, demostró que la tasa de prevalencia de trastornos mentales, a 12 meses, fue 1.3 veces mayor en los pacientes con cáncer,

con respecto a controles sanos: los trastornos más prevalentes fueron la distimia, la depresión mayor, y el dolor. No se halló diferencias entre el estadio temprano del cáncer y el metastásico (Vehling et al., 2022).

En un estudio en el cual se evaluaron adolescentes y adultos jóvenes con cáncer, antes del tratamiento, comparándolos con un grupo control, se evidenció que el 40 % de los pacientes con enfermedades malignas tenían alteraciones cognitivas comprobadas por pruebas neuropsicológicas, correlacionadas con mayores niveles de citoquinas inflamatorias, y menores niveles de Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro (BDNF) (Chan et al., 2023).

Un estudio longitudinal realizado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello reveló que el 62 % de los pacientes se presentaron con 3 o más síntomas neuropsiquiátricos previo al tratamiento (con empeoramiento hacia el final del tratamiento): la fatiga fue el síntoma más frecuente, seguida por la depresión, y los trastornos cognitivos. Los marcadores de inflamación asociados a estos síntomas fueron, antes del tratamiento, la proteína C reactiva y IL-6 (Barandouzi et al., 2023).

Posibles mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones neuropsiquiátricas relacionadas con el cáncer

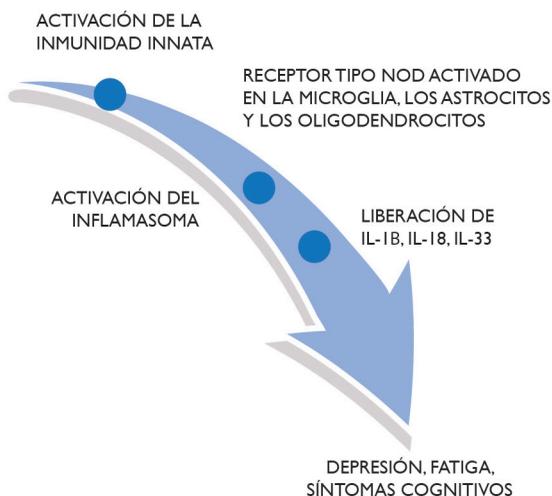
El cáncer puede causar una disfunción cognitiva a través de diversos mecanismos, incluidos los trastornos inmunológicos, los genéticos/epigenéticos, y aquellos relacionados con el estrés y del estado de ánimo.

Mecanismos inmunológicos

El microambiente tumoral libera citoquinas a la circulación general. Éstas ingresan al sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica o de los órganos circunventriculares. La barrera hematoencefálica amplifica la respuesta periférica en el sistema nervioso central (Figura 1). Las células gliales se activan produciendo más citoquinas, y los macrófagos perivasculares se activan provocando la apoptosis de los oligodendrocitos (Olson, & Marks, 2019). IL-1 β ejerce varias acciones: por un lado, provoca la activación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal; por otro lado, disminuye la transmisión glutamatérgica en el hipocampo y, por tanto, interfiere con la potenciación a largo plazo. Además, inhibe la prevención de la excitotoxicidad del glutamato por sus efectos sobre los astrocitos (Olson, & Marks, 2019; Maier, & Walkins, 2003). La disregulación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, con el consiguiente aumento de los niveles plasmáticos de cortisol, interfiere con el ciclo

de la quinurenina debido a la privación de triptófano hidroxilasa. Así, los niveles de serotonina disminuyen y los niveles de ácido quinolínico aumentan, lo que produce efectos neurotóxicos. La producción de este ácido por la microglía se ve facilitada por niveles elevados de factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y linfocitos T reguladores (Treg) liberados por el tumor. Los efectos neurotóxicos del ácido quinolínico dependen de la hiperactivación de los receptores NMDA, la desestabilización del citoesqueleto neuronal, la producción de radicales libres, la alteración de la barrera hematoencefálica, la fosforilación de la proteína *tau* y la muerte celular. Este proceso provoca una reducción del volumen de la corteza prefrontal medial, núcleos caudado, putamen y accumbens (Sforzini et al., 2019). Clínicamente, esto resulta en fatiga, ansiedad, depresión y trastornos cognitivos que se asocian con procesos inflamatorios crónicos (Lyon et al., 2018; Li et al., 2020). Además, el 7,9 % de los pacientes sufre depresión antes del diagnóstico de cáncer de páncreas y el 43 % sufre depresión después de que esta neoplasia haya sido diagnosticada. Estos pacientes tienen un riesgo 7,8 veces mayor de sufrir depresión mayor. El cáncer expresa la enzima IDO (indolamina 2,3 dioxigenasa), con el consiguiente aumento de los niveles de ácido quinolínico, cuya actividad, a su vez, es facilitada por las citoquinas IFN γ , IFN α , TNF α , IL 6 y Pg E2. La depresión afecta la sobrevivencia, la cognición y la función inmunológica (Barnes et al., 2018).

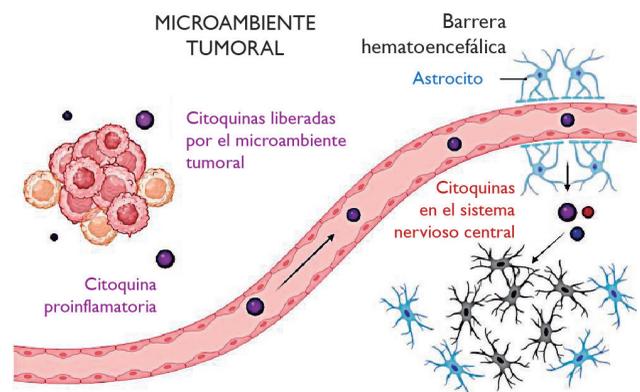
Figura 1. La activación de la inmunidad innata. La neoplasia primaria provoca la activación de la respuesta inmune innata, lo que conduce a la expresión de los genes de las proteínas proinflamatorias. Como consecuencia, se producen los desórdenes neuropsiquiátricos.



La biología de cada tumor puede influir en la cognición y el estado de ánimo, con cambios del comportamiento y cambios secundarios en los circuitos de estrés. La activación de la inmunidad innata provoca, al mismo tiempo, la activación de los receptores tipo Toll (TLR) y receptores tipo Nod (NLR) en los astrocitos, los oligodendrocitos y la microglía. La activación de TLR desencadena la actividad del factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas (NF- κ B), con la consiguiente expresión de los genes de las proteínas proinflamatorias del sistema nervioso central. Por el contrario, la activación de NLR provoca actividad del inflamasoma, que desencadena la acción de las caspasas y otras citoquinas: IL-1 β , IL-18 e IL-33. La microglía se activa en la corteza y el hipocampo (Santos, & Pyter, 2018) mediante el aumento de los niveles de neopterin y proteína C reactiva. Además del aumento de los niveles de las proteínas proinflamatorias, existe una regulación negativa del factor de transcripción del receptor de glucocorticoides y del cofactor del aminoácido aromático hidroxilasa: este último es necesario para la síntesis de dopamina, norepinefrina y serotonina. Todo esto resulta en depresión, fatiga y trastornos cognitivos (La Voy, Fagundes, & Dantzer, 2016) (ver Figura 2).

Algunas citoquinas específicas también se han asociado con trastornos neuropsicológicos. Los niveles altos de IL-6 están asociados con las alteraciones de las funciones ejecutivas. Los niveles elevados de IL-8 están relacionados con los trastornos de la memoria. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se asocia con las alteraciones sinápticas en el hipocampo. El aumento

Figura 2. Las citoquinas producidas a partir del microambiente tumoral ingresan al sistema nervioso central. La barrera hematoencefálica actúa como amplificador del paso de moléculas proinflamatorias.



sistémico del TNF- α se asocia con un aumento de los radicales libres de oxígeno que, a través de la disfunción de las uniones estrechas de la barrera hematoencefálica, permiten el paso de las citoquinas proinflamatorias al sistema nervioso central. Por el contrario, el interferón- β (IFN- β) se une al receptor endotelial de la cadena 1 de IFN, provocando la liberación de la quimioquina CXC-10 en la corteza prefrontal y, por lo tanto, se asocia con la disfunción neuronal. Además, una población de neutrófilos dependiente de la quimiocina CCR-2 se infiltra en el velo interpósito, contribuyendo así a los trastornos de la memoria en los pacientes con cáncer.

Los niveles elevados de IL-2 liberados por los linfocitos CD4 activados inhiben la liberación de acetilcolina, un neurotransmisor esencial para la atención, el recuerdo y la formación de la memoria: esto inhibe la potenciación a largo plazo y conduce a la degeneración del hipocampo (Olson, & Marks, 2019).

La invasión tumoral

Los tumores sólidos están altamente inervados por fibra sensoriales, simpáticas y parasimpáticas. También presentan un extenso infiltrado inflamatorio cerca de las fibras nerviosas, lo que facilita las interacciones neuroinmunológicas. Las fibras simpáticas aceleran el crecimiento tumoral, que se ve exacerbado por el estrés.

Las fibras parasimpáticas ejercen diferentes efectos según el tipo de tumor; promueven el crecimiento de los tumores de próstata y estómago pero inhiben al adenocarcinoma ductal pancreático.

Las fibras sensoriales promueven el adenocarcinoma de células basales y ductal pero, a través de la sustancia P, ejercen una respuesta citotóxica en el cáncer colorrectal.

La invasión tumoral perineural de los linfocitos T provoca una disminución del número de células T citotóxicas y un aumento del factor neurotrófico derivado de la glia (GDNT), que a su vez provoca quimiotaxis de los linfocitos T (Scheff, & Saloman, 2021).

Además, la citoquina IL-1 β activa al nervio vago, el cual transmite señales periféricas al sistema nervioso central, desempeña un papel en la comunicación entre el sistema inmunológico y el cerebro, y contribuye a la afectación neuropsiquiátrica (Maier, & Watkins, 2003).

Papel de los exosomas

Los exosomas son vesículas extracelulares de 40 a 150 nanómetros (nm) de diámetro que contienen constituyentes celulares normales, incluyendo proteínas, ADN y ARN. La función probable de estas vesículas

es actuar como bolsas de desechos para eliminar constituyentes celulares no funcionales. En la sangre de los pacientes con cáncer, la cantidad de exosomas que normalmente se encuentran en la sangre normal se duplica debido a la fisiología celular alterada. Estas vesículas son marcadoras de progresión tumoral. En este caso, contienen microrribosomas, ácidos nucleicos y proteínas específicas para cada tipo de cáncer. En definitiva, contienen componentes específicos del microambiente tumoral. Su función podría ser la presentación de antígenos tumorales a los linfocitos T. Además, tienen un papel en la evasión inmune, la angiogénesis tumoral, la tumorigénesis y generación de metástasis (Kalluri, & LeBleu, 2020). Además, pueden alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, penetrando así en el sistema nervioso central, donde se producen localmente los endosomas. Estas vesículas pueden transportar neurotrofinas, péptido β -amiloide, moléculas de señalización oncogénica, microARN, proteínas de choque térmico Hsp-70 y Hsp-90 con un papel bien conocido en la caquexia y la fatiga.

Los niveles elevados de anexina A2 en los endosomas cerebrales desencadenan la activación de la proteína quinasa activada por mitógenos p38, las vías del factor nuclear kappa B y las citoquinas proinflamatorias. Los exosomas producidos sistémica y localmente en el cerebro tienen un efecto modulador de la actividad cerebral, con consecuencias cognitivas y conductuales (Koh et al., 2020) además de consecuencias estructurales en forma de microcitosis y astrogliosis en el hipocampo y la neocorteza, todas las cuales pueden estar relacionadas con alteraciones cognitivas y conductuales (Olson, & Marks, 2019).

Mecanismos genéticos y epigenéticos

Los cambios epigenéticos consisten en alteraciones meióticamente hereditarias y mitóticamente estables. Estos eventos ocurren durante el desarrollo embrionario, el envejecimiento y los procesos neoplásicos. Consisten en la metilación e hidroximetilación de la citosina a 5-metil-citosina, lo que provoca un cambio conformacional en el ADN, con la consiguiente variación en la estructura de la cromatina, el ADN no codificante y las histonas. La metilación de la citosina en genes que regulan el crecimiento celular en zonas que habitualmente no están metiladas favorece la aparición de tumores. Además, en los procesos neoplásicos, estos cambios epigenéticos provocan alteraciones moleculares en la corteza prefrontal, con interferencia en la fosforilación oxidativa, lo que contribuye a déficits de la función ejecutiva (Rodríguez-Dorantes et al., 2004; Kovalchuk et al., 2017).

Se ha estudiado la asociación entre polimorfismos de genes de reparación del ADN, estrés oxidativo y apolipoproteína E (APOE) $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, y la función cognitiva de las pacientes con cáncer de mama. En aquellas pacientes con bajo rendimiento inicial y fatiga antes del tratamiento neoadyuvante, se encontró una asociación con el alelo A menor PARP-1rs2271347 del gen de reparación del ADN en comparación con aquellos con alto rendimiento inicial (Bender, et al., 2018). Además, uno o más alelos APOE $\epsilon 4$ contribuyeron a un peor aprendizaje verbal y rendimiento de la memoria antes de la quimioterapia debido al aumento de los niveles de proteínas del estrés oxidativo. En particular, APOE tiene un papel antioxidante y el alelo $\epsilon 4$ tiene la menor capacidad para prevenir la oxidación (Koleck et al., 2014). Sin embargo, no se observó una asociación entre los alelos APOE y el deterioro cognitivo en los pacientes con cáncer de próstata (Buskjerg et al., 2020). No se encontró una asociación entre polimorfismos en genes que codifican proteínas inflamatorias y el rendimiento cognitivo en las pacientes con cáncer de mama (Buskjberg et al., 2019).

Los perfiles de los genes que codifican las proteínas del estrés oxidativo son diversos. Los polimorfismos en el gen que codifica la superóxido dismutasa 2 (SOD-2) se asociaron con concentraciones disminuidas debido a la actividad reducida de esta enzima. A través de la evaluación de redes genéticas en pacientes con cáncer de mama, se demostró que múltiples influencias genéticas están asociadas a enfermedades neurológicas, especialmente la red conformada por CAT-1 (carnitina palmitoil transferasa 1), GPX-1 (glutación peroxidasa 1), PARP-1 (poli ADP-ribosa peroxidasa 1), SOD-1 y SOD-23 (Keeney et al., 2018).

La microbiota y el eje intestino-cerebro

La composición de la microbiota intestinal puede tener un rol en la carcinogénesis, mediante varios mecanismos, como la estimulación de un estado proinflamatorio crónico, asociado a la pérdida de la integridad de las barreras mucosas, falla en la apoptosis, y génesis tumoral, incluso en sitios fuera del tubo digestivo. Algunas bacterias pueden alterar la vía de la β -catenina, lo que lleva a una desregulación del ciclo celular, adquisición de características similares a la célula madre, y la génesis tumoral. Los productos del metabolismo de las bacterias intestinales modulan la expresión génica en forma epigenética. Por otro lado, está el rol del estroboloma y androboloma (genes microbianos involucrados en el metabolismo de los estrógenos y los andrógenos), relacionados con la génesis de cánceres

hormonodependientes (mama y próstata). Además, se sabe que el tejido tumoral tiene un microbioma *per se* (bacterias alojadas dentro del tejido tumoral): el cáncer con el microbioma más rico y diverso es el de mama (Alvarez-Mercado et al., 2023).

El eje intestino-cerebro consiste en una comunicación bidireccional entre estos dos órganos; el cerebro, de esta manera, puede modular y regular las funciones del tracto gastrointestinal, y, a la vez, la microbiota es importante para las funciones cerebrales (Riehl et al., 2024). En un modelo murino con cáncer hepatocelular, se evidenció que los ratones con lesiones tumorales tenían una disbiosis, causante de las alteraciones de la plasticidad sináptica en el hipocampo y la disfunción cognitiva (Zhu et al., 2023). Se ha visto en niños con cáncer, que la disbiosis provoca alteraciones del eje microbiota-intestino-cerebro, lo que se correlaciona con los síntomas neuropsiquiátricos, debido a los cambios en los metabolismos de la carnitina, los ácidos grasos y el triptófano (Webster et al., 2024).

Estrés

El diagnóstico de cáncer, el cáncer en sí y su tratamiento interfieren con los recursos cognitivos para afrontar el estrés. Esta alostasis hiperactivada y desregulada provoca un aumento de los niveles de cortisol, lo que conduce a una atrofia neuronal en la corteza prefrontal y el hipocampo (con alteraciones en la atención y la memoria) e hipertrofia de la amígdala y la corteza orbitofrontal (con la consiguiente ansiedad) (Andreotti et al., 2015).

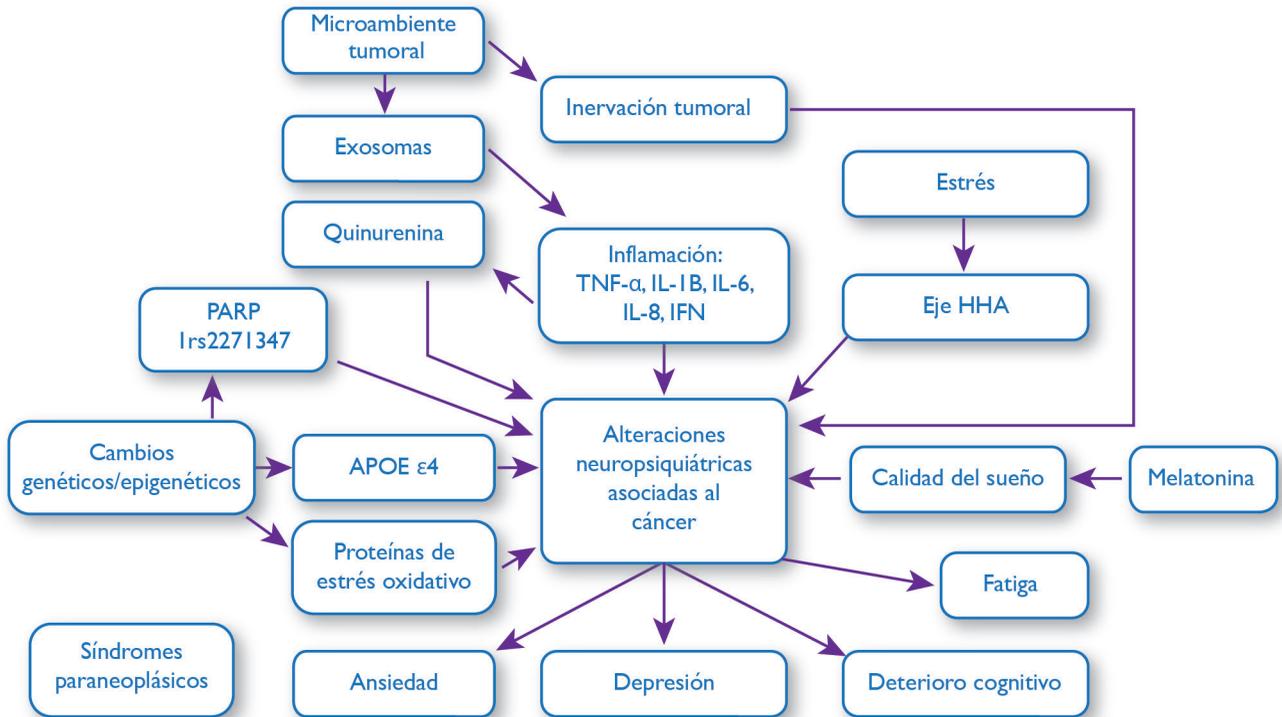
Melatonina

Se ha demostrado el papel de alteración del ciclo circadiano por reducción de los niveles séricos de melatonina, con el consiguiente empeoramiento de la calidad del sueño y de la hipersomnolencia diurna, lo que también conduce a una alteración del perfil psicométrico (Zaki et al., 2020). La *Figura 3* muestra un resumen de la fisiopatología de las alteraciones neuropsiquiátricas debido al cáncer.

Estudios neurofisiológicos

Los potenciales evocados relacionados con eventos miden la actividad cerebral y pueden usarse para estudiar diferentes procesos neuronales en humanos. Estas respuestas neuronales pueden ser útiles en el diagnóstico de las enfermedades neuropsiquiátricas en sus primeras etapas o en la evaluación de su progresión. Por tanto, pueden utilizarse con fines de investigación en neurociencia cognitiva. Se analizan diferentes com-

Figura 3. Resumen de la fisiopatología de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al cáncer. Eje HHA: Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.



ponentes; las clásicas son las ondas P300 y el potencial por disparidad (MMN), pero se pueden evaluar otros componentes (Hajcak, Klawohn, & Meyer, 2019).

La onda P300 es una positividad centroparietal registrada en el cuero cabelludo, que ocurre aproximadamente a 300 ms cuando un sujeto detecta un estímulo relevante para la tarea (Duncan et al., 2009). Esta variación de voltaje resulta de la actividad neuronal en respuesta a un estímulo raro (paradigma extraño) entre estímulos frecuentes. Funcionalmente, esta onda se relaciona con algunos aspectos de la memoria de trabajo (Chuang et al., 2019).

El MMN es un componente electronegativo de los potenciales relacionados con eventos que aparece entre 100 y 250 ms después de la emisión de un estímulo raro, con mayor expresión en las áreas temporal y frontal del cuero cabelludo. Esto corresponde a la actividad de la red temporo-prefrontal, que se produce cuando cambia el foco de atención. Sin embargo, se ha demostrado que esta onda se genera independientemente de la atención (p. ej., en pacientes comatosos con pronóstico favorable para el despertar), por lo que representa la capacidad del cerebro para comparar automáticamente diferentes estímulos auditivos (Garrido et al., 2009).

La negatividad relacionada con el error (ERN) es un componente del potencial evocado por evento que

aparece entre 60 y 100 ms del error y probablemente se genera en la corteza cingulada anterior. Este componente podría estar relacionado con procesos de refuerzo del aprendizaje regulados por el sistema dopaminérgico mesencefálico (Simó et al., 2017).

La onda N2pc se genera en la red atencional dorsal cuando la atención cambia en respuesta a un estímulo que distrae. Si esta red no funciona correctamente, el control cognitivo se vuelve defectuoso durante los cambios atencionales, lo que reduce el rendimiento cognitivo.

El componente CDA (actividad de retardo contralateral) corresponde a la red ejecutiva central, que es esencial para mantener y manipular información durante la memoria de trabajo, y tiene como objetivo asociar nuevos conocimientos con conocimientos preexistentes o recordar datos de una conversación anterior (Anderson et al., 2019). Algunos estudios han demostrado alteraciones en los componentes de los potenciales relacionados con eventos en pacientes con cáncer antes del tratamiento.

En un estudio realizado en pacientes con cáncer antes de recibir quimioterapia o radioterapia, se observó una latencia prolongada de la onda P300 en nueve de los 16 pacientes estudiados (Siddiqui, Deshmukh, & Karimjee, 1992).

En niños con cáncer se observaron amplitudes más bajas de las ondas MMN y P300. Amplitudes de MMN más bajas podrían corresponder a un cociente intelectual y una vigilancia más bajas, y un P300 más bajo podría correlacionarse con un estado de alerta reducido (Järvela et al., 2011).

En una cohorte de pacientes con cáncer de pulmón se observó una reducción en la amplitud del componente ERN antes de iniciar la quimioterapia, lo que se interpretó como resultado de funciones ejecutivas deficientes (Simó et al., 2017). En otro estudio de pacientes con neoplasias hematológicas se encontraron alteraciones en los componentes CDA y N2pc antes de la quimioterapia (Anderson et al., 2019).

Estudios de neuroimágenes estructurales y funcionales

En estudios de neuroimagen se han observado alteraciones estructurales y funcionales en pacientes con cáncer previo al tratamiento. Se han demostrado variaciones en la densidad o volumen de la materia gris (Menning et al., 2015). En pacientes con cáncer testicular postorquiectomía, la reducción del volumen de materia gris mediante morfometría basada en vóxeles se correlaciona con la pérdida de la capacidad cognitiva (Amidi et al., 2017).

En un estudio de pacientes con cáncer de pulmón, se encontró una integridad reducida de la sustancia blanca en varias regiones (corteza cingulada izquierda, corona radiada superior derecha y fascículo longitudinal superior). Estas alteraciones se correlacionaron con déficits en la memoria de trabajo verbal (Simó et al., 2015). Mediante espectroscopía de resonancia magnética en pacientes con cáncer de pulmón se evidenció una modificación del perfil metabólico, con reducción del pico de glutamato en la corteza occipital y de creatina y fosfocreatina en la corteza parietal; En estos pacientes se observó una reducción de los niveles plasmáticos de IL-6. Los autores concluyeron que la actividad y función metabólica del cerebro se asociaban con inflamación sistémica subclínica (Simó et al., 2015; Beneviste et al., 2012; Holohan et al., 2013).

El estudio de imágenes del tensor de difusión del conectoma evalúa, empleando mapeo de tractografía por resonancia magnética 3T, la integridad de las vías de la sustancia blanca en forma de patrones de conectoma, es decir, conexiones extrínsecas entre regiones cerebrales funcionalmente especializadas (Sotiropoulos, & Zalesky, 2019). Esta reconstrucción muestra las conexiones locales y largas entre diferentes redes

cerebrales o redes de “pequeños mundos”. En una cohorte de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, se encontraron cambios en la eficiencia local de las redes cerebrales en el hipocampo izquierdo, la circunvolución frontal medial izquierda, el lóbulo frontal inferior, la circunvolución postcentral, las circunvoluciones temporales superior e inferior, los núcleos caudados y putamen. La estructura de los pequeños mundos no fue alterada, pero se encontró un defecto en la conectividad entre diferentes áreas del cerebro. Estas variaciones están asociadas con alteraciones de la memoria relacionadas con la depresión (Liu et al., 2020).

La resonancia magnética funcional en estado de reposo (fMRIrs) evalúa la topología intrínseca de las redes neuronales cuando un sujeto no realiza una tarea explícita. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, antes de la quimioterapia, se encontró una reducción en la conectividad en partes de la red neuronal por defecto. Estas alteraciones se correlacionan con alteraciones cognitivas, particularmente en la memoria verbal a largo plazo. Como mecanismo compensatorio se observó un aumento de la conectividad en el cerebelo y la red temporal anterior bilateral. Cuanto más significativa es la alteración en la red neuronal predeterminada, mayor resulta la alteración cognitiva (Simó et al., 2018).

En pacientes con cáncer de próstata, las resonancias magnéticas funcionales mostraron alteraciones globales en las redes cerebrales, que se correlacionaron con síntomas psicológicos y conductuales (Buskjerg et al., 2020). En pacientes con cáncer de pulmón no de células pequeñas se evidenció, por resonancia magnética funcional de estado de reposo, la presencia de anomalías de las redes neuronales del circuito pálido-tálamo-cortical, que se correlaciona con la alteración cognitiva y emocional. (Liu et al., 2022).

En un estudio de resonancia magnética multimodal (RM estructural, espectroscópica y funcional) de pacientes con cáncer de mama se observó hiperactivación de la corteza prefrontal dorsomedial, extendiéndose a la corteza prefrontal dorsolateral, con menor integridad de la sustancia blanca. La hiperactivación prefrontal puede ser un mecanismo compensatorio del daño a la sustancia blanca. Estas alteraciones se asocian con la depresión y la reducción de la velocidad de procesamiento (Menning et al., 2015). Otro estudio de resonancia magnética funcional demostró, en mujeres con cáncer de mama, la hiperactivación de la circunvolución frontal inferior, la ínsula, el tálamo

y el mesencéfalo durante la memoria de trabajo visual, con un aumento de la actividad neuronal durante el reposo (Scherling et al., 2011).

La espectroscopía funcional del infrarrojo cercano evalúa el tejido cortical prefrontal, como método predictivo del estado cognitivo a largo plazo a los pacientes con cáncer (Kesler et al., 2023).

Síndromes paraneoplásicos

La definición de síndrome paraneoplásico neurológico en 2004 es la siguiente:

- Un síndrome clásico en el que el cáncer se desarrolla dentro de los cinco años posteriores a las manifestaciones neurológicas.
- Un síndrome no clásico que mejora o revierte con el tratamiento del cáncer pero sin inmunoterapia.
- Un síndrome no clásico con presencia de anticuerpos onconeurales, en el que el cáncer se desarrolla dentro de los cinco años posteriores a la disfunción neurológica (Tirhani et al., 2022).

La prevalencia del síndrome paraneoplásico depende del tipo de cáncer: 1 % en el cáncer de mama o el teratoma de ovario; 3-5 % en el cáncer de pulmón de células pequeñas y 20 % en los timomas (Kayser, Kohler, & Dalmau, 2010). Los síntomas neurológicos preceden al diagnóstico de cáncer en el 75 % de los pacientes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son cognitivas (92 %, en forma de trastornos de la memoria, alteraciones visoespaciales, confusión, alteraciones del lenguaje), psiquiátricas (50 %, en forma de depresión u otros síntomas psiquiátricos, aunque un 29 % puede ser la primera manifestación), y convulsiones (58 %) (Lawn et al., 2003). Estas manifestaciones de disfunción cortical pueden ir acompañadas de alteraciones del sueño y de la conciencia con síndromes asociados del tronco encefálico, del cerebelo o de los ganglios de la raíz dorsal. La escala CASE (*Clinical Assessment Scale for Autoimmune Encephalitis* - Escala de evaluación clínica para la encefalitis autoinmune) es un instrumento valioso para el seguimiento de los pacientes con encefalitis autoinmune, ofreciendo una mayor sensibilidad que la escala de Rankin modificada (mRS) (Soellradl, von Oertzen, & Wagner, 2024).

En la encefalitis límbica, que consiste en pérdida de memoria, delirio y psicosis ocasional, hay infiltrados inflamatorios de células T CD4, CD8 y B y cambios degenerativos en los lóbulos temporales. Los linfocitos T son responsables de la degeneración neuronal, mientras que los linfocitos B producen anticuerpos que reaccionan a los antígenos neuronales en el hipocampo

y el cerebelo (Bataller, & Dalmau, 2009). Los antígenos ectópicos expresados en células tumorales (que son similares a los que habitualmente se expresan en las neuronas) se presentan a los linfocitos T. Por lo tanto, por una razón desconocida, las células citotóxicas se activan y las células plasmáticas posteriormente producen y liberan anticuerpos onconeurales.

Estos síndromes están mediados por el sistema inmunológico y los anticuerpos están presentes en el suero y el líquido cefalorraquídeo. Además, con frecuencia se encuentran pleocitosis linfocítica, alta concentración proteica, síntesis intratecal de IgG y bandas oligoclonales (Lawn et al., 2003).

Los anticuerpos onconeurales pueden reaccionar con epítomos intracelulares, proteínas en sitios sinápticos o epítomos extracelulares que causan disfunción neurológica como la miastenia gravis, el síndrome de Lambert-Eaton y la neuromielitis óptica (Lawn et al., 2003). El mecanismo subyacente del síndrome paraneoplásico podría ser la expresión del autoantígeno por la célula cancerosa, un epifenómeno del proceso inmunológico mediado por los linfocitos T citotóxicos contra esos antígenos; otro mecanismo podría corresponder a la unión del autoanticuerpo al antígeno de la superficie de la membrana de la neurona. Los anticuerpos intracelulares son considerados de "alto riesgo" de estar asociados con cánceres: por ejemplo, los anti-Ho, anti-YU, anti-Ri, anti-Ma1 y anti-Ma2. Por otro lado, aquéllos que reaccionan contra los antígenos de la superficie neuronal son considerados de "riesgo intermedio-bajo": estos son los anti-GABABR, anti CASPR2, antiDAG65, anti DPPX y anti LGI1, que desencadenan una respuesta mediada por linfocitos B (Marsili et al., 2023; Berger et al., 2023). Los anticuerpos contra antígenos intraneuronales se producen en el infiltrado de células T del tejido lesionado, por lo que el tratamiento con inmunoglobulinas o corticosteroides es ineficaz. En este caso, el síndrome podría mejorar con la administración de ciclofosfamida con el principio de "cuanto antes, mejor". Por el contrario, los anticuerpos que reaccionan con los epítomos de la membrana plasmática responden mejor a la inmunoterapia.

Aunque no hay anticuerpos asociados con una presentación clínica patognomónica, algunos estudios sugieren la presencia de características clínicas distintivas (Lawn et al., 2003).

- **AntiMa2:** La presentación clínica de encefalitis límbica, encefalitis diencefálica, encefalitis del tronco encefálico o síndromes combinados denomina a este síndrome paraneoplásico, incluso en

ausencia del tumor. El 73 % de los pacientes con este síndrome son hombres con cáncer testicular, frecuentemente del tipo no seminoma (Ortega Suero et al., 2018; Alkhayar et al., 2024).

En hombres menores de 50 años con encefalitis límbica y presencia de este anticuerpo, es obligatoria la búsqueda de cáncer testicular. Si no se detecta, se debe considerar la orquiectomía o la irradiación testicular debido a la posibilidad de lesiones neoplásicas microscópicas.

Este síndrome responde bien al tratamiento tumoral y a la inmunoterapia, a diferencia de los pacientes con anticuerpos anti-Ma o anti-Ma1 (Kayser, Kohler, & Dalmau, 2010; Ortega Suero et al., 2018).

- **Anti-CMPR-5 (proteína-5 mediada por colapsina):** Este anticuerpo puede estar relacionado con un síndrome coreico, lo que hace necesario realizar un diagnóstico diferencial con la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Wilson. Además, puede presentarse con neuropatía óptica o anomalías del olfato y el gusto. El pronóstico de los pacientes con síndrome paraneoplásico y la presencia de este anticuerpo es incierto (Kayser, Kohler, & Dalmau, 2010), aunque tienen un curso de enfermedad más largo y mayor tiempo de sobrevida que los pacientes con síndromes paraneoplásicos por otros anticuerpos (Wang et al., 2023).
- **Anti-NMDA:** En mujeres y niños, el síndrome paraneoplásico puede presentarse con manifestaciones psiquiátricas prominentes: ansiedad, agitación, pensamientos paranoicos, catatonía, alucinaciones visuales, ataques de irritabilidad en niños, deterioro progresivo del habla, hipoventilación central y rápido deterioro de la conciencia. En las mujeres, el 60 % de los casos se asocian a teratomas de ovario. En el 75 % de los menores de 18 años con este síndrome no se encuentra cáncer (Dalmau, 2008; Kayser, Kohler, & Dalmau, 2010; Espinola-Nadurille et al., 2018).

El 75 % de los pacientes respondieron a la inmunoterapia y extirpación del tumor primario. La mejoría es lenta, pero pueden persistir ligeras alteraciones de la atención, impulsividad, desinhibición conductual o alteraciones del sueño (Dalmau, 2008; Kayser, Kohler, & Dalmau, 2010).

La catatonía está asociada a la encefalitis por anticuerpo anti-NMDA. Un estudio observacional retrospectivo de pacientes con encefalitis por este anticuerpo, evidenció que el 15 % tenían signos catatónicos: 28 % de la forma agitada, 40 % de la

forma estuporosa, y un 32 %, fluctuante. El tratamiento adecuado de estos pacientes es la inmunoterapia (Wu et al., 2023).

- **Anti-BR serina/treonina quinasa 2:** Se descubrió que este anticuerpo estaba asociado con el cáncer de pulmón de células pequeñas en un paciente de 60 años que presentó delirio y cambios de personalidad (Sabater et al., 2005).
- **Anti-AMPA:** Su presentación es infrecuente. En un estudio realizado en China en 2014-2019, de 9 pacientes, en 6 de ellos, la enfermedad neoplásica primaria fue con mayor frecuencia timoma. Además de las manifestaciones de encefalitis límbica, se observaron otros síntomas acompañantes, como ataxia, disautonomía, sordera, movimientos involuntarios o amnesia en el momento de la presentación. Las neuroimagen revelaron alteraciones en el sistema límbico, corteza cerebral, regiones subcorticales, ganglios basales y cerebelo. Se observó mejoría con inmunoterapia y terapia tumoral. El pronóstico fue malo en pacientes con síntomas psiquiátricos iniciales (Zhang et al., 2021). Sin embargo, el pronóstico de este síndrome va a ser mejor, cuanto antes se comience con el tratamiento inmunológico o convencional del cáncer subyacente (Alkhayar et al., 2024).
- **Anti-Ri (ANNA-2):** La presentación neuropsiquiátrica asociada con este anticuerpo es rara. Un paciente con seminoma mediastínico presentó síndrome hipotalámico, trastornos del comportamiento, hemiparesia y presencia de este anticuerpo, mientras que otro paciente, con recurrencia de un tumor carcinoide bronquial, presentó deterioro de la memoria, habilidades constructivas, alteración de la personalidad y la presencia de este anticuerpo onconeural (Harloff et al., 2005).
- **Anti-SKOR2:** Nuevo anticuerpo detectado, contra la proteína nuclear SKOR2, en dos pacientes con encefalitis: Una de ellas, con convulsiones y deterioro neurológico focal, seguido por trastornos cognitivos, en la que se diagnosticó un adenocarcinoma de pulmón. La otra paciente, con signos de afectación de motoneurona superior, que dos años más tarde desarrolló un deterioro cognitivo, que fue diagnosticada con un adenocarcinoma metastásico de vejiga (Rezk et al., 2023).
- **Anti GABAR (anti-receptor de GABA):** Frecuentemente los anticuerpos reaccionan contra la subunidad B1 de los canales de GABAB. Las manifestaciones clínicas incluyen trastornos cognitivos,

trastornos conductuales y convulsiones. La mayoría de los pacientes con este anticuerpo sufren de cáncer de pulmón, y tienen una presentación clínica compatible con encefalitis límbica, con mayor compromiso de la memoria a corto plazo. El pronóstico es ominoso (Alkhayat et al., 2024).

- **Anti Zic4:** Las manifestaciones clínicas clásicas asociadas a este anticuerpo corresponden a un síndrome cerebeloso, asociado a un cáncer de pulmón de pequeñas células (Bataller, et al., 2004; sin embargo, se ha descrito el caso de un hombre de 70 años, con una demencia rápidamente progresiva asociada a la presencia de este anticuerpo, y el antecedente de cáncer de próstata y de pulmón de pequeñas células (Akçadag et al., 2023).
- **Antianfifisina:** Las manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas a este anticuerpo son raras (Dorrestijn, et al., 2002). En un estudio de 20 casos de síndrome antianfifisina no rígido, el 50 % tenía encefalitis límbica; de estos, sólo el 30 % se asoció con la presencia de cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de estómago (Moon et al., 2014).
- **Degeneración cerebelosa paraneoplásica:** Este es el segundo síndrome paraneoplásico más común. Consiste en una ataxia cerebelosa devastadora mediada por mecanismos inmunitarios y rápidamente progresiva. El 60-70 % de los casos preceden al cáncer. Las neoplasias más frecuentes asociadas a este síndrome son la ginecológica, la de mama, la de pulmón (cáncer de células pequeñas) y el linfoma de Hodgkin. Los anticuerpos anti-Yo se encuentran con mayor frecuencia, pero los anti-P/Q canal de calcio dependiente de voltaje (VGCC), el receptor antimetabotrópico de glutamato 1 (Anti-mGlu1R), el anticuerpo anti-nuclear glial (anti-SOX-1), y el anticuerpo relacionado con el factor de crecimiento epidérmico anti-Delta/tipo Notch (anti-DNER) también pueden estar involucrados. El veinte por ciento puede ser seronegativo (Loehrer, Ziegler, & Simon, 2021).

Los anticuerpos anti-Yo están asociados con el cáncer de ovario y de mama. Estos anticuerpos se unen a CDR2 (proteína 2 relacionada con la degeneración cerebelosa) y CDR2L (proteína 2 similar a la degeneración cerebelosa). Los anticuerpos que se unen a estas proteínas reducen las actividades de calbindina D 28 K y L7/Pcp-2 (proteína de dominio Go-Loco, proteína-2 específica de las células de Purkinje) y provocan una desregulación

de la homeostasis del calcio, lo que conduce a la neurodegeneración. La internalización de estos anticuerpos anti-Yo provoca, en primer lugar, el silenciamiento de las células de Purkinje y, en segundo lugar, las células T citotóxicas y la microglía median en la eliminación de las células enfermas (Schubert et al., 2014).

Los anticuerpos anti-DNER también se han asociado con el linfoma de Hodgkin. Los anticuerpos anti-SOX1, con cáncer de pulmón de células pequeñas. Los anticuerpos anti mGluR1 están asociados con neoplasias malignas hematológicas. Los Anti-VGCC se asocian con una combinación de ataxia y síndrome de Lambert-Eaton (LES) (Loehrer, Ziegler & Simon, 2021).

- **Síndromes paraneoplásicos seronegativos del sistema nervioso central:** La ausencia de anticuerpos onconeurales puede deberse a limitaciones técnicas, anticuerpos no descubiertos o un número bajo de anticuerpos por debajo del umbral de detección. La encefalitis sin anticuerpos NMDAR en pacientes mujeres debe investigarse para detectar teratomas de ovario y en pacientes varones, con cáncer testicular (Chernyshkova et al., 2020). En pacientes con una presentación rápida de disfunción cognitiva con deterioro de la memoria corta y desorientación, existe la necesidad de realizar un cribado de tumores (Graus et al., 2018).

La degeneración cerebelosa paraneoplásica seronegativa es fisiopatológicamente similar al síndrome seropositivo. Otros síndromes paraneoplásicos como el LES pueden coexistir con degeneración cerebelosa seronegativa (Hammack et al., 1990).

Los síndromes cerebelosos paraneoplásicos seronegativos en los hombres deben impulsar la búsqueda de cánceres de pulmón o genitourinarios o linfomas, mientras que en las mujeres se deben buscar cánceres ginecológicos o de pulmón o linfomas (Ducray et al., 2014).

El diagnóstico de un síndrome paraneoplásico seronegativo es un gran desafío para los neurólogos y los psiquiatras, en aquellos pacientes con clínica neuropsiquiátrica de presentación subaguda. Un estudio retrospectivo realizado en Alemania, utilizando una base de datos de 150 pacientes atendidos entre los años 2010 y 2020, no se detectó una diferencia significativa entre la proporción de la presencia de una neoplasia subyacente entre los pacientes seropositivos versus los seronegativos; clínicamente, los seronegativos presentaron una menor frecuencia de convulsiones, pero las otras manifestaciones neuropsiquiátricas

no fueron significativamente diferentes de las de los pacientes seropositivos. Y más del 50 % de los seronegativos obtuvieron una respuesta clínica favorable tras el tratamiento con agentes inmunomoduladores (Berger, et al, 2023). Para el manejo de los síndromes seronegativos es necesaria la realización de estudios prospectivos que evalúen qué tipos de tratamientos deberían indicarse (Giammello et al., 2023).

Tratamiento

Se han desarrollado estrategias terapéuticas específicas para mejorar el perfil neuropsiquiátrico de los pacientes con cáncer. La actividad física mejora la capacidad aeróbica y la fuerza muscular, disminuye la masa grasa, reduce la densidad de adipocinas proinflamatorias y disminuye los niveles de productos neurotóxicos de la vía de la quinurenina, mejorando así el bienestar psicológico, el sueño y el estado de ánimo, además de reducir el dolor y fatiga. El yoga reduce la fatiga al aumentar la cantidad y la actividad de los receptores de glucocorticoides, reducir los niveles de citoquinas proinflamatorias y mejorar la variabilidad de la frecuencia cardíaca (La Voy, Fagundes, & Dantzer, 2016; Zou et al., 2018).

La terapia cognitivo-conductual es una forma de psicoterapia, el estándar de oro para el tratamiento de diversos trastornos mentales como la ansiedad, la depresión y el abuso de sustancias, y como complemento de la terapia farmacológica para la esquizofrenia y el trastorno bipolar (González-Blanch et al., 2018). Se han demostrado los beneficios de la terapia cognitivo-conductual en términos de ansiedad, depresión, insomnio, autoestima y calidad de vida en pacientes con cáncer de mama (Getu et al., 2021) y cáncer de pulmón (Sutanto et al., 2021). La terapia conductual se ha desarrollado en el contexto agudo del cáncer utilizando estrategias de empatía y optimismo realista, comenzando temprano después del diagnóstico, para lograr una resolución adaptativa de los problemas y trastornos emocionales relacionados con el cáncer y rechazar las cogniciones distorsionadas. Esta terapia puede combinarse con tratamiento psicofarmacológico (Levin, & Applebaum, 2014).

La terapia basada en *mindfulness* tiene como objetivo cultivar la conciencia de los pensamientos, sentimientos, sensaciones corporales y el entorno circundante (Zhang et al., 2021). Esta terapia adyuvante elimina sentimientos, pensamientos, creencias y emociones negativas, y así mejora el equilibrio, el bienestar emocional y la paciencia, es decir, la autorregula-

ción atencional y emocional. En pacientes con cáncer, ayuda a reducir el volumen de la amígdala, aumentar el volumen del hipocampo y mejorar la neuroplasticidad y el equilibrio del sistema nervioso autónomo. Los estudios de metaanálisis han demostrado mejoras en los síntomas de ansiedad, depresión, fatiga, estrés, crecimiento postraumático y calidad de vida a corto y medio plazo (Xunlin, Lau, & Klainin-Yobas, 2020; Oberoi et al., 2020). Las mujeres con cáncer de mama temprano, después del tratamiento quirúrgico, muestran mejores síntomas de fatiga, estrés y trastornos del sueño y un perfil inmunológico mejorado, lo que se asocia con una mejor sobrevida (Witek-Janusek, Tell, & Matheus, 2019).

Un estudio relacionó la mejor aptitud cardiorrespiratoria en pacientes con cáncer de mama (asociada a la realización de la actividad física), con una mejor conectividad del hipocampo con la corteza frontal dorsomedial. Si bien ese patrón de conectividad no estuvo asociado al desempeño de las funciones mentales superiores, podría estar relacionado con una mejor resiliencia cognitiva. Sin embargo, se requiere de mayores estudios longitudinales para corroborar este resultado (Lesnovskaya et al., 2023).

Para el manejo de la fatiga asociada con el cáncer hay evidencias iniciales que el uso potencial de probióticos y sinbióticos como coadyuvantes de los tratamientos específicos del cáncer, al mejorar los componentes de la microbiota en estos pacientes. Sin embargo, se necesitan ensayos de larga escala para corroborar estos hallazgos (Belloni et al., 2024).

En el cáncer de páncreas, los pacientes con depresión pueden beneficiarse del escitalopram durante más de 12 semanas, mejorando los niveles de serotonina, los síntomas depresivos y la estancia hospitalaria más corta (Barnes et al., 2018). Algunos autores recomiendan la indicación profiláctica de escitalopram en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sin depresión actual (Lydiatt et al., 2013). Una revisión sistemática demostró un pequeño efecto beneficioso de drogas antidepresivas en pacientes con cáncer: las drogas con efecto beneficioso comparado con placebo fueron la mianserina, la sertralina y la esketamina, sobre todo en las fases tempranas (de 1 a 4 semanas), aunque el nivel de evidencia es bajo debido a la heterogeneidad de los estudios revisados, y al gran riesgo de sesgos en el 60 % de los estudios revisados (Vita et al., 2023).

Es menester mencionar al efecto anticáncer de algunas drogas psicotrópicas. Los antidepresivos pueden modular la actividad antitumoral mediante la

disrupción de la función mitocondrial y lisosomal, la inhibición de la proliferación celular, la inducción de la apoptosis y la autofagia, la afectación de las vías oxidativas, y la modulación inmune tumoral (Lenze et al., 2023). Además pueden interferir en la resistencia de los tumores a múltiples drogas. La fluoxetina tiene efectos antitumorales en el cáncer hepatocelular y el cáncer de pulmón no de pequeñas células, mediante el bloqueo de la activación de las vías AKT/NFκB, ERK/NFκB, y AKT/mTOR, y la reducción de las proteínas Ciclina D1, Activador del plasminógeno tipo urokinasa, la metalopeptidasa de la matriz 9 y los factores de crecimiento endotelial. Esta droga bloquea el ciclo celular, la angiogénesis y la proliferación tumoral. Además, mediante la regulación de la 5-HT, puede reducir la malignidad del cáncer de colon. Otros mecanismos antitumorales consisten en la depleción de ATP de la mitocondria, acumulación de hierro en dicha organela, la producción de radicales libres del oxígeno, la inhibición de la vía de la kinurenina y el fortalecimiento de la inmunidad celular. Finalmente, este antidepresivo induce la apoptosis al incrementar la expresión del receptor DR5, el cual provoca el estrés del retículo endoplásmico, y así activa las caspasas (Zheng et al., 2023).

La paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina que tiene propiedades antitumorales en los tumores de mama, colorrectales, hígado, estómago y los linfomas. En el cáncer de mama triple negativo, su propiedad antitumoral *in vitro* consiste en inducir la apoptosis y la autofagia mediante la vía de señalización PI3K/ AKT/ mTOR, la producción de los radicales libres del oxígeno, y la ruptura de la membrana mitocondrial de la célula tumoral. Se deben llevar a cabo investigaciones mayores para confirmar el uso de esta droga antidepresiva en la terapia antitumoral (Huang et al., 2024).

La sertralina ejerce su rol antitumoral, al modificar los niveles de serotonina en el microambiente tumoral, logrando reducir la proliferación y el crecimiento neoplásico; además revierte el efecto de resistencia a múltiples drogas en tumores malignos. Induce la apoptosis mediante la activación de la caspasa-3, y, al combinarla con cisplatino y doxorrubicina, aumenta los efectos terapéuticos de estas drogas quimioterápicas y previene el riesgo de recaída tumoral (Haddad et al., 2024).

El citalopram fue evaluado en estudios preclínicos de cáncer colorectal. Esta droga inhibe la génesis tumoral mediante la inhibición de la vía de señalización RhoA/ROCK/YAP (activada por la serotonina). Mediante este mecanismo, fue capaz de reducir el tama-

ño tumoral y las metastasis en un modelo de cáncer de colon en ratones. Otras drogas antidepresivas con efectos antitumorales en estudios preclínicos son la vortioxetina, la vilazodona (Chen et al., 2024).

Los derivados de la tranilcipromina son capaces de inhibir irreversiblemente a la desmetilasa específica de lisina de histona 1 (LSD1), ejerciendo de esta manera, acciones antiproliferativas y antimetastásicas promisorias (Li et al., 2023). La duloxetina activa el AFT 4 (factor de transcripción activador 4), el cual, a su vez regula hacia arriba al factor REDD1 (proteína transcripta 4 inducible por daños en el ADN): éste es un regulador negativo de mTORC1 (complejo blanco de rapamicina 1, activado en los tumores malignos). De esta manera, este inhibidor de recaptación de serotonina y normadrenalina ejerce su efecto antitumoral, y podría ser usada en combinación con drogas inhibitorias de la vía del factor de crecimiento epidérmico/tirosina quinasa, en cáncer de pulmón resistente a las drogas, y otras neoplasias malignas (Jang et al., 2024). La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico, con efectos antitumorales mediante la inducción de la caspasa 3, la reducción de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y Mcl-1, y la inducción de la expresión de la proteína p53 supresora de tumores (Zinnah, & Park, 2021).

Conclusiones

El cáncer sistémico *per se* puede provocar alteraciones neuropsiquiátricas cognitivas y conductuales, principalmente en funciones ejecutivas y estado de ánimo, por múltiples mecanismos, con consecuencias esperables para todos los tumores, y otros, con algunas características específicas de cada neoplasia. El estrés puede causar alteraciones del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, lo que resulta en una disfunción cerebral. Además, la inflamación sistémica puede llegar al cerebro y provocar una inflamación local crónica. Los exosomas liberados por el tejido tumoral llegan al tejido cerebral y desempeñan un papel en la desregulación del sistema nervioso central.

La activación de la vía de la quinurenina con niveles elevados de ácido quinolínico también se asocia con trastornos cognitivos, de fatiga y del estado de ánimo. El aumento de la inervación en el tejido tumoral envía señales al sistema nervioso central a través del nervio vago, lo que produce consecuencias inflamatorias crónicas que contribuyen a las enfermedades neuropsiquiátricas.

Las modificaciones epigenéticas de las proteínas que regulan la inflamación y el estrés oxidativo y los

polimorfismos de genes específicos juegan un papel en el desarrollo de estos trastornos cognitivos.

La neuroimagen estructural y funcional puede mostrar diferentes alteraciones de la sustancia gris, la sustancia blanca, el perfil metabólico del tejido cerebral y de las vías neuronales, y el patrón de activación de las redes neuronales.

Finalmente, los síndromes paraneoplásicos se manifiestan como manifestaciones encefalíticas, con algunas peculiaridades asociadas al tipo de anticuerpo onconeural presente en el suero o líquido cefalorraquídeo.

Múltiples mecanismos fisiopatológicos pueden ser comunes a todos los tipos de cáncer, pero algunos pueden estar relacionados con algunas neoplasias. Sin embargo, aún es necesario realizar más investigaciones para mejorar el conocimiento de esta entidad y así proponer abordajes terapéuticos específicos.

Conflicto de interés: los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Ahles, T., Root, J., Ryan, E. (2012). Cancer- and cancer treatment- associated cognitive change: An update of the state of the science. *Journal of Clinical Oncology*, 30(30), 3675-3686.
- Akçadag, T., Korkmaz, M., Ünal, Y., Tanriverdi, Ö., Bek, S., Kutlu, G. (2023). A Rare Case of Paraneoplastic Syndrome. *Turkish Journal of Neurology*, 29, 77-78.
- Alkhatay, D., Khawaji, Z., Sunyur, A., Sanyour, O., Badawi, A. (2024). Overview of Paraneoplastic Antibody-Mediated Cognitive Impairment and Behavioral Changes: A Narrative Review. *Cureus*, 16(1): e51787. <https://doi.org/10.7759/cureus.51787>
- Álvarez-Mercado, A. I., del Valle Cano, A., Fernández, M. F., Fontana, L. (2023). Gut Microbiota and Breast Cancer: The Dual Role of Microbes. *Cancers*, 15, 43. <https://doi.org/10.3390/cancers15020443>
- Amidi, A., Wu, L. M., Agerbæk, M., Larsen, P. L., Pedersen, A. D., Mehlsen, M., Larsen, L., & Zachariae, R. (2015). Cognitive impairment and potential biological and psychological correlates of neuropsychological performance in recently orchiectomized testicular cancer patients. *Psycho-oncology*, 24(9), 1174-1180. <https://doi.org/10.1002/pon.3804>
- Amidi, A., Wu, L., Agerbæk, M., Larsen, P., Pedersen, A., Mehlsen, M., Larsen, L., Zachariae, R. (2017). Changes in cognitive functions and cerebral gray matter associations with inflammatory markers, endocrine markers, and APOE genotypes in testicular cancer patients undergoing treatment. *Brain Imaging & Behavior*, 11, 769-783.
- Anderson, D. E., Bhatt, V. R., Schmid, K., Holstein, S., Lunning, M., Berger, A., Rizzo, M. (2019). Neurophysiological evidence of impaired attention and working memory in untreated hematologic cancer patients. *Clinical Neurophysiology*, 130(8), 1243-1252.
- Andreotti, C., Root, J., Ahles, T., Mc Ewen, B., Compas, B. (2015). Cancer, coping, and cognition: a model for the role of stress reactivity in cancer-related cognitive decline. *Psychooncology*, 24, 617-623.
- Barandouzi, Z., Bruner, D., Miller, A., Paul, S., Felger, J., Wommack, E., Higgins, K., Shin, D., Saba, N., Xiao, C. (2023). Associations of inflammation with neuropsychological symptom cluster in patients with Head and neck cancer: A longitudinal study. *Brain, Behavior & Immunity-Health*, 30, 100649 <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100649>
- Barnes, A., Yed, T., Leib, B., Kay, A., Winter, J. (2018). Pancreatic cancer-associated depression. *Pancreas*, 47(9), 1065-1077.
- Bataller, L., Wade, D., Graus, F., Stcey, H., Rosenfeld, M., Dalmau, J. (2004). Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology*, 62(5), 778-782. <https://doi.org/10.1177/0001117704267170>
- Bataller, L., Dalmau, J. (2009). Paraneoplastic disorders of the memory and cognition. En Miller, B., Boeve, B. (eds.). *The behavioral neurology of dementia*. Cambridge University Press (pp. 377-394). <https://doi.org/10.1017/cbo7785511581410.025>
- Belloni, S., Caruso, R., Giacon, C., Baroni, I., Conte, G., Magon, A., Arriaggi, C. (2024). Microbiome-Modifiers for Cancer-Related Fatigue Management: A Systematic Review. *Seminars in Oncology Nursing*, 40, 151619. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2024.151619>
- Bender, C., Merriman, J., Sereika, S., Gentry, A., Casillo, F., Koleck, T., Rosenzweig, M., Brufsky, A., McAuliffe, P., Zhu, Y., Conley, Y. (2018). Trajectories of cognitive function and associated phenotypic and genotypic factors in breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 45(3), 308-326.
- Beneviste, H., Zhang, S., Reinsel, R., Li, H., Lee, H., Rebecchi, M., Moore, W., Johansen, C., Rothman, D., Bilfinger, T. (2012). Brain metabolomic profiles of lung cancer patients prior to treatment characterized by proton resonance spectroscopy. *International Journal of Clinical & Experimental Medicine*, 5(2), 154-164.
- Berger, B., Hauck, S., Runge, K., Tebatz van Elst, L., Raurer, S., Endres, D. (2023). Therapy response in seronegative versus seropositive autoimmune encephalitis. *Frontiers in Immunology*, 14, 1196110. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1196110>
- Buskjbjerg, C., Amidi, A., Demontis, D., Nissen, E., Zachariae, R. (2019). Genetic risk factors for cancer-related cognitive impairment: a systematic review. *Acta Oncologica*, 58(5), 537-537.
- Buskjbjerg, C., Zachariae, R., Buus, S., Gravholt, C., Haldbo-Classes, L., Hosseini, S., Amidi, A. (2020). Cognitive impairment and associations with structural brain networks, endocrine status, and risk genotypes in patients with newly diagnosed prostate cancer referred to androgen-deprivation therapy. *Cancer*, 127(8): 1495- 1506.
- Chan, A., Cheng, I., Wang, C., Tan, C., Toh, Y., Ng, D., Koh, Y., Zhou, H., Foo, K., Chan, R., Ho, H., Chew, L., Farid, M., Tannock, I. (2023). Cognitive impairment in adolescent and adult young cancer patients: Pre-treatment findings of a longitudinal study. *Cancer Medicine*, 12: 4821-4831.
- Chang, W., Lai, A. (2022). Cumulative burden of psychiatric disorders and self-harm across 26 adult cancers. *Nature Medicine*, 20, 860-870.
- Chen, L., Huang, S., Wu, X., He, W., Song, M. (2024). Serotonin signalling in cancer: Emerging mechanisms and therapeutic opportunities. *Clinical and Translational Medicine*, 14: e1750. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1750>.
- Chen, V., Lin, K., Tsai, Y., Weng, J. (2020). Connectome analysis of brain functional network alterations in breast cancer survivors with and without chemotherapy. *PLoS ONE*, 15(5): e0232548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232548>.
- Chernyshkova, I., Estefan, B., Hoque, R., Lee, A. (2020). Neurologic presentation of probable seronegative paraneoplastic encephalitis in a woman with an ovarian teratoma. *Cureus*, 12(6): e8485. <https://doi.org/10.7759/cureus.8485>.
- Chuang, K., Chen, Y., Balachandran, P., Liang, W., Juan, C. (2019) Revealing the electrophysiological correlates of working memory-load effects in Symmetry Span Task with HHT Method. *Frontiers in Psychology*, 10: 855. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00855>.
- Cruzado, J. A., López-Santiago, S., Martínez-Marín, V., José-Moreno, G., Custodio, A., Feliu, J. (2014). Longitudinal study of cognitive dysfunctions induced by chemotherapy in colon cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 22: 1815-1823.
- Dalmau, J. (2008). Paraneoplastic disorders of the memory and cognition: clinical aspects and therapeutic approaches. In Duyckaerts, C., Lituan, I. (eds). *Handbook of clinical neurology*. Vol 89 (3rd series) Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)01276-6](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)01276-6)

- Dorreesteijn, L., Kappelle, A., Renier, W., Gijtenbeek, J. (2022). Anti-amphiphysin associated and limbic encephalitis: a paraneoplastic presentation of small-cell carcinoma. *Journal of Neurology*, 249: 1307-1308.
- Ducray, F., Demarquay, G., Graus, F., Decullier, E., Antoine, J., Giometto, B., Psimaras, D., Delattre, J., Carpentier, A., Honnorat, J. (2014). Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: the PNS Euronet experience. *European Journal of Neurology*, 21, 731-735.
- Duncan, C. C., Barry, R. J., Connolly, J. F., Fischer, C., Michie, P., Näätänen, R., Polich, J., Reinvarg, I., Van Petten, C. (2009). Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300 and N400. *Clinical Neurophysiology*, 120(11), 1883-1908.
- Espinola-Nadurille, M., Bustamante-Gómez, P., Ramírez-Bermúdez, J., Bayliss, L., Rivas-Alonso, V., Flores-Rivera, J. (2018). Frequency of neuropsychiatric disturbances in anti-NMDA receptor encephalitis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(5): 483-485.
- Garrido, M. I., Kilner, J. M., Stephan, K. E., Friston, K. J. (2009). The mismatch-negativity: a review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, 120(3), 453-463.
- Getu, M., Changying, C., Panpan, W., Mboneiki, J., Dha-Kal, K. (2021). The effect of cognitive-behavioral therapy on the quality of life of breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Quality life research*, 30(2), 367-384.
- Giamello, F., Galletta, K., Grillo, F., Brizzi, T., Cavallaro, M., Mormina, E., Scelzo, E., Allegra, C., Stancanelli, C., Rodolico, C., Musumeci, O., Toscano, A., Granata, F. (2023). Paraneoplastic neurological syndromes of the central nervous system: a single institution 7-case series. *Acta Neurologica Belgica*, 123: 1355-1369
- González-Blanch, C., Ruiz-Torres, M., Cordero-Andrés, P., Umaran-Alfageme, O., Hernández-Abellán, A., Muñoz-Navarro, R., Cano-Vindel, A. (2018). Terapia cognitivo-conductual transdiagnóstica en atención primaria: un contexto ideal. *Revista de Psicoterapia*, 29(10), 37-52.
- Graus, F., Escudero, D., Oleaga, L., Bruna, J., Villarejo-Galende, A., Ballabriga, J., Barceló, M., Gilo, F., Popkirov, S., Stourac, P., Dalmau, J. (2018). Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *European Journal of Neurology*, 25(8), 1011-1016.
- Haddad, N., Gamaethige, S., Wehida, N., Elbediwy, A. (2024). Drug Repurposing: Exploring Potential Anti-Cantignalling Pathways. *Biology*, 13: 386. <https://doi.org/10.3390/biology13060386>
- Hajcak, G., Klawohn, J., Meyer, A. (2019). The utility of event-related potentials in clinical psychology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 15, 71-95.
- Hammack, J., Kimmel, D., O'Neill, B., Lennon, V. (1990). Paraneoplastic cerebellar degeneration. A clinical comparison of patients with and without Purkinje Cell Cytoplasmic Antibodies. *Mayo Clinic Proceedings*, 65(11), 1423-1431.
- Harloff, A., Hummel, S., Kleinschmidt, M., Rauer, S. (2005). Anti-Ri antibodies and limbic encephalitis in a patient with carcinoid tumour of the lung. *Journal of Neurology*, 252(11): 1404-1405.
- Helfrich, R. F., Knight, R. T. (2019). Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. *Handbook of Clinical Neurology*, 160, 543-558.
- Holohan, K., Von Ah, D., Mc Donald, B., Saykin, A. (2013). Neuroimaging, cancer and cognition: State of the knowledge. *Seminars in Oncology Nursing*, 29(4). <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2013.08.008>
- Huang, Q., Wu, M., Pu, Y., Zhou, J., Zhang, Y., Li, R., Xia, Y., Zhang, Y., Ma, Y. (2024). Inhibition of TNBC Cell Growth by Paroxetine: Induction of Apoptosis and Blockage of Autophagy Flux. *Cancers*, 16, 885 <https://doi.org/10.3390/cancers16050885>
- Huenchen, P., van Kampen, A., Boehmerle, W., Endres, M. (2020). Cognitive impairment after cytotoxic chemotherapy. *Neuro-oncology Practice*, 7 (1), 11-21.
- Ismail, M., Lavelle, C., Cassidy, M. (2017). Steroid-induced mental disorders in cancer patients: a systematic review. *Future Oncology*, 13 (19), 2719-2731.
- Jang, S., Kim, G., Ahn, S., Hong, J., Jin, H., Park, I. (2024). Duloxetine enhances the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to EGFR inhibitors by REDD1-induced mTORC1/S6K1 suppression. *American Journal of Cancer Research*, 14 (3): 1087-1100.
- Järvelä, L., Hurme, S., Holopainen, J., Leino, M., Hatanpää, A., Mikola, H., Kärki, T., Salmi, T., Lähtenmäki, P. (2011). Auditory event-related potentials as tools to reveal cognitive late effects in childhood cancer patients. *Clinical Neurophysiology*, 122: 62-72.
- Kalluri, R., LeBleu, V. (2020). The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 367(6478). <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
- Kayser, M., Kohler, C., Dalmau, J. (2010). Psychiatric manifestations of Paraneoplastic Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167, 1029-1050.
- Keeney, J., Ren, X., Warrior, G., Noel, T., Powell, D., Brelsfoard, J., Sultana, R., Saatman, K., Clair, D., Butterfield, D. (2018). Doxorubicin-induced elevated oxidative stress and neurochemical alterations on brain and cognitive decline: protection by MESNA and insights into mechanisms of chemotherapy-induced cognitive decline (chemobrain). *Oncotarget*, 9(54):30324-30339
- Kesler, S. R., Henneghan, A. M., Prinsloo, S., Palesh, O., Wintermark, M. (2023). Neuroimaging based biotypes for precision diagnosis and prognosis in cancer-related cognitive impairment. *Frontiers in Medicine*, 10, 1199605. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1199605>
- Kim, S., Cherbuin, N., Anstey, K. (2017). Cancer and cognitive function: the PATH through life project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 72(9): 1226-1232.
- Kobayashi, L., Cohen, H., Zhai, W., Zhou, X., Small, B., Luta, G., Hurria, A., Carroll, J., Tometich, D., McDonald, B., Graham, D., Jim, H., Jacobsen, P., Root, J., Saykin, A., Ahles, T., Mandelblatt, J. (2020). Cognitive function prior to systemic therapy and subsequent well-being in older breast cancer survivors: longitudinal findings from the Thinking and Living with Cancer Study. *Psychooncology*, 29(6), 1051-1059.
- Koh, Y., Tan, C., Toh, Y., Sze, S., Ho, H., Limoli, C., Chan, A. (2020). Role of exosomes in cancer-related cognitive impairment. *International Journal of Molecular Sciences*, 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21082755>
- Koleck, T., Bender, C., Sereika, S., Ahrendt, G., Joankowitz, R., McGuire, K., Ryan, C., Conley, Y. (2014). Apolipoprotein G Genotype and cognitive function in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 41 (6), E313-E325.
- Koleck, T., Bender, C., Sereika, S., Brufsky, A., Lembersky, B., McAuliffe, P., Puhalla, S., Rastogi, P., Conley, Y. (2016). Polymorphisms in DNA repair and oxidative stress genes associated with pre-treatment cognitive function in breast cancer survivors: an exploratory study. *Springerplus*, 5:422. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2061-4>
- Kovalchuk, A., Ilmytsky, Y., Rodriguez-Juarez, R., Shpileva, S., Melnyk, S., Pogribny, I., Katz, A., Sidransky, D., Kovalchuk, O., Kolb, B. (2017). Chemo brain or tumor brain- that is the question: the presence of extracranial tumors profoundly affects molecular processes in the prefrontal cortex of tumor graft mice. *Aging*, 9 (7): 1660-1676.
- La Voy, E., Fagundes, C., Dantzer, R. (2016). Exercise, inflammation and fatigue in cancer survivors. *Exercise Immunology Review*, 22: 82-93.
- Lawn, N., Westmoreland, B., Kiely, M., Lennon, V., Vernino, S. (2003). Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clinics Proceedings*, 78, 1363-1368.
- Lenze, E., Reiersen, A., Zorumski, C., Santosh, P. (2023). Beyond "Psychotropic": Repurposing Psychiatric Drugs for COVID-a9, Alzheimer's Disease, and Cancer. *Journal of Clinical Psychiatry*, 84 (3), 22r14494. <https://doi.org/10.4088/JCP.22r14494>
- Lesnovskaya, A., Ripperger, H. S., Donofry, S. D., Drake, J. A., Wan, L., Poniatowski, A., Donahue, P. T., Crisafio, M. E., Gilmore, A. D., Richards, E. A., Grove, G., Gentry, A. L., Sereika, S. M., Bender, C. M., Erickson, M. (2023). Cardiorespiratory fitness is associated with hippocampal resting state connectivity in women diagnosed with breast cancer. *Frontiers in Cognition*, 2, 1211525. <https://doi.org/10.3389/fcogn.2023.1211525>

- Levin, T., Applebaum, A. (2014). Acute cancer cognitive therapy. *Cognitive and Behavioral Practice*, 21(4), 404-415.
- Li, H., Liu, T., Heinsberg, L., Lockwood, M., Wainwright, D., Jang, M., Doorenbos, A. (2020). Systematic review of the kynurenine pathway and the psychoneurological symptoms among adult cancer survivors. *Biological Research for Nursing*, 22(4), 472-484.
- Li, Z., Yuan, Y., Wang, P., Zhang, Z., Ma, H., Sun, Y., Zhang, X., Li, X., Qiao, Y., Zhang, F., Su, Y., Song, J., Xie, Z., Li, L., Ma, L., Ma, J., Zhang, Z. (2023). Design, synthesis, and in vitro/in vivo anticancer activity of tricyclopromine-based triazolopyrimidine analogs as novel LSD1 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 253, 115321. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115321>
- Liu, S., Li, X., Ma, R., Cao, H., Jing, C., Wang, Z., Chen, D., Zhang, J., Zhang, Y., Feng, J., Wu, J. (2009). Cancer-associated changes of emotional brain network in non-nervous system metastatic non-small cell lung cancer patients: a structural connectome diffusion tensor imaging study. *Translational Lung Cancer Research*, 9(4), 1101-1111.
- Liu, S., Yin, N., Li, C., Li, X., Ni, J., Pan, X., Ma, R., Wu, J., Feng, J., Shen, B. (2022). Topological abnormalities of the Pallido-Thalamo-Cortical Circuit in Functional Brain Network of Patients With Nonchemotherapy With Non-small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Neurology*, 13, 821470. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.821470>
- Loehrer, P., Ziegler, L., Simon, O. (2021). Update on Paraneoplastic Cerebellar Degeneration. *Brain Sciences*, 11, 1414. <https://doi.org/10.3390/brainsci.11111>
- Lydiatt, W., Bessette, D., Schmid, K., Sayles, H., Burke, W. (2013). Prevention of depression with escitalopram in patients undergoing treatment for head and neck cancer. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *JAMA Otolaryngology: Head & Neck Surgery*, 139(7), 678-686.
- Lyon, D., Starkweather, A., Yao, Y., Garrett, T., Kelly, D., Menzies, V., Derenziński, P., Datta, S., Kumar, S., Jackson-Cook, C. (2018). Pilot study of metabolomics and psychoneurological symptoms in women with early stage breast cancer. *Biological Research for Nursing*, 20(2), 227-236.
- Maier, S., Watkins, L. (2003). Immune-to-central nervous system communication and its role in modulating pain and cognition: Implications for cancer and cancer treatment. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17, S125-S131.
- Mars, R., Neubert, F., Noonan, M., Sallet, J., Tony, J., Rushworth, M. (2012). On the relationship between the "default mode network" and the "social brain". *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00189>
- Marsili, L., Marcucci, S., LaPorta, J. M., Chirra, M., Espay, A., Colosimo, C. (2023). Paraneoplastic Neurological Syndromes of the Central Nervous System: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomedicines*, 11, 1406. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051406>.
- Menning, S., de Ruiter, M., Veltman, D., Koppelmans, V., Kirschbaum, C., Boogerd, W., Reneman, L., Schagen, S. (2015). Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment. *Neuroimage: Clinical*, 7, 547-554.
- Menom, V., Uddin, L. (2012). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 655-667.
- Moon, J., Lee, S., Shin, J., Byun, J., Lim, J., Shin, Y., Kim, T., Lee, K., Park, K., Jung, K., Jung, K., Lee, S., Chu, K. (2014) Non-stiff anti-amphiphysin syndromes: clinical manifestations and outcomes after immunotherapy. *Journal of Neuroimmunology*, 274, 209-214.
- Oberoi, S., Yang, J., Woodgate, R., Niraula, S., Banerji, S., Israels, S., Altman, G., Beattie, S., Rabbani, R., Askin, N., Gupta, A., Sung, L., Abou-Setta, A., Zarychanski, R. (2020). Association of mindfulness-based interventions with anxiety severity in adults with cancer. *JAMA Network Open*, 3(8), e2012598. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12598>.
- Olson, B., Marks, D. (2019). Pretreatment cancer-related cognitive impairment- Mechanisms and outlooks. *Cancers*, 11(5): 687. <https://doi.org/10.3390/cancers11050687>
- Ortega Suero, G., Sola-Valls, N., Escudero, D., Saiz, A., Graus, F. (2018). Síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados a anticuerpos anti-Ma y anti-Ma2. *Neurología*, 33(1), 18-27.
- Rezk, M., Pittock, S., Kapadia, R., Knight, A., Guo, Y., Gupta, P., LaFrance-Corey, R., Zekeridou, A., McKeon, A., Dasari, S., Mills, J., Dubey, D. (2023). Identification of SKOR2 IgG as a novel biomarker of paraneoplastic neurologic syndrome. *Frontiers in Immunology*, 14, 1243946. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1243946>
- Riehl, L., Fürst, J., Kress, M., Rykalo, N. (2024). The importance of gut microbiome and its signals for a healthy nervous system and the multifaceted mechanisms of neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1302957. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1302957>.
- Rodríguez-Dorantes, M., Tellez-Ascencio, N., Cerbón, M., López, M., Cervantes, A. (2004). Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *Revista de Investigación Clínica*, 56(1): 56-71.
- Sabater, L., Gomez-Choco, M., Saiz, A., Graus, F. (2005). BR serine/threonine kinase 2: A new autoantigen in paraneoplastic limbic encephalitis. *Journal of Neuroimmunology*, 170(1-2), 186-190.
- Santos, J., Pyter, L. (2018). Neuroimmunology of behavioral comorbidities associated with cancer and cancer treatments. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01195>.
- Scheff, N., Saloman, J. (2021). Neuroimmunology of cancer and associated symptomatology. *Immunology & Cell Biology*, 99, 949-961.
- Scherling, C., Collins, B., MacKenzie, J., Bielajew, C., Smith, A. (2011). Pre-chemotherapy differences in visuospatial working memory in breast cancer patients compares to controls: an fMRI study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 122. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00122>.
- Schubert, M., Panja, D., Haugen, M., Bramham, C., Vedeler, C. (2014). Paraneoplastic CDR and CDR2L antibodies affect Purkinje cell calcium homeostasis. *Acta Neuropathologica*, 128, 835-852.
- Sforzini, L., Nettis, M., Mondelli, V., Pariante, C. (2019). Inflammation in cancer and depression: a starring role of the kynurenine pathway. *Psychopharmacology (Berlin)*, 236, 2997-3011.
- Siddiqui, T., Deshmukh, V., Karimjee, N. (1992). Subclinical cognitive deficits in cancer patients: a preliminary P300 study. *Clinical Electroencephalography*, 23(3), 132-136.
- Simó, M., Gurtubay-Antolin, A., Vaquero, L., Bruna, J., Rodríguez-Fornells, A. (2017). Performance monitoring in lung cancer patients pre- and post-chemotherapy using fine-grained electrophysiological measures. *Neuroimage: Clinical*, 18, 86-96.
- Simó, M., Rifà-Ros, X., Vaquero, L., Ripollés, P., Cayuela, N., Jové, J., Navarro, A., Cardenal, E., Bruna, J., Rodríguez-Fornells, A. (2018). Brain functional connectivity in lung cancer population: an exploratory study. *Brain Imaging and Behavior*, 12(2), 369-382.
- Simó, M., Root, J., Vaquero, L., Ripollés, P., Jové, J., Ahles, T., Navarro, A., Cardenal, E., Bruna, J., Rodríguez-Fornells, A. (2015). Cognitive and brain structural changes in a lung-cancer population. *Journal of Thoracic Oncology*, 10, 38-45.
- Soellradl, E., von Oertzen, T., Wagner, J. (2024). Evaluation of the clinical assessment scale for autoimmune encephalitis (CASE) in a retrospective cohort and systematic review. *Neurological Sciences*, <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07642-1>
- Sotiropoulos, S. N., Zalesky, A. (2019). Building connectomes using diffusion MRI: why, how and but. NMR in *Biomedicine*, 32. <https://doi.org/10.1002/nbm.3752>
- Sutanto, S., Ibrahim, D., Septiawan, D., Sodiayanto, A., Kurniawan, H. (2021). Effect of cognitive behavioral therapy on improving anxiety, depression, and quality of life in pre-diagnosed lung cancer patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 22(11), 3455- 3460.
- Tirhani, E., Said, M., Smith, R., Jadhav, N., Shanina, E. (2022). Paraneoplastic Encephalomyelitis. 2021 Dec 28. In Statpearls (Internet) Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2022 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564519/>

- Uddin, L., Clare Kelly, A., Biswal, B., Castellanos, F., Milham, M. (2009). Functional connectivity of Default Mode network components. Correlation, anticorrelation, and causality. *Human Brain Mapping*, 30, 625-637.
- Vardy, J., Dhillon, H., Pond Rourke, S., Bekele, T., Renton, C., Dodd, A., Zhang, H., Beale, P., Clarke, S., Tannock, I. (2015). Cognitive function in patients with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy. A prospective, longitudinal, controlled study. *Journal of Clinical Oncology*, 33(34), 4085-4092.
- Vehling, S., Mehnert-Theuerkauf, A., Philipp, R., Härter, M., Kraywinkel, K., Kuhnert, R., Koch, U. (2022). Prevalence of mental disorders in patients with cancer compared to matched-controls- secondary analysis of two nationally representative surveys. *Acta Oncológica*, 61(1), 7-13
- Vita, G., Compri, B., Mitcham, F., Barbui, C., Ostuzzi, G. (2023). Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011006.pub.4>
- Wand, S., Hou, H., Tang, Y., Zhang, S. W, Zhu, L., Wu, J. (2023). An overview on CV2/CRMP5 antibody-associated paraneoplastic neurological syndromes. *Neural Regeneration Research*, 18(11), 2357-2364
- Webster, C., Withycombe, J., Bhutadac, J., Bai, J. (2024). Review of the Microbiome and Metabolic Pathways Associated with Psychoneurological Symptoms in Children with Cancer. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 11(8), 100535. <https://doi.org/10.1016/j.apjon.2024.100535>.
- Witek-Janusek, L., Tell, D., Matheus, H. (2019). Mindfulness-based stress reduction provides psychological benefit and restores immune function of women newly diagnosed with breast cancer: A randomized trial with active control. *Brain, Behavior, and Immunity*, 80, 358-373.
- Wu, H., Wu, C., Zhou, Y., Huang, S., Zhu, S. (2023). Catatonia in adult anti-NMDAR encephalitis: an observational study. *BMC Psychiatry*, 23, 94 <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04505-x>.
- Xunlin, N. G., Lau, Y., Klainin-Yobas, P. (2020). The effectiveness of mindfulness-based interventions among cancer patients and survivors: a systematic review and metanalysis. *Support Care in Cancer*, 28(4), 1563-1578.
- Zaki, N., Sabri, Y., Farouk, O., Abdelfatah, A., Spence, D., Brahammam, A., Pandi-Perumal, S. (2020). Depressive symptoms, sleep profiles and serum melatonin levels in a sample of breast cancer patients. *Nature and Science of Sleep*, 12, 135-149.
- Zhang, D., Lee, E., Mak, E., Ho, C. Y., Wong, S. (2021). Mindfulness-based interventions: an overall review. *British Medical Bulletin*, 138(7), 41-57.
- Zhang, Z., Fan, S., Ren, H., Rhou, L., Guan, H. (2021). Clinical characteristics and prognosis of anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis. *BMC Neurology*, 21:490. <https://doi.org/10.1186/s12883-02-02520-1>
- Zheng, Y., Chang, X., Huang, Y., He, D. (2023). The application of antidepressant drugs in cancer treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 157, 113985. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113985>.
- Zhu, Y., Mei, Y., Baby, N., Teo, H., Hanafi, Z., Salleh, S., Sajikumar, S., Liu, H. (2023). Tumor-mediated microbiot alteration impairs synaptic tagging/capture in the hippocampal CA1 area via IL-1 β production. *Communications Biology*, 6, 685. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-056036-1>
- Zinnah, K., Park, S. (2021). Sensitizing TRAIL-resistant A549 lung cancer cells and enhancing TRAIL-induced apoptosis with the antidepressant amitriptyline. *Oncology Reports*, 46, 144. <https://doi.org/10.3892/or.2021.8095>
- Zou, L., Sasaki, J., Wei, G., Huang, T., Yeung, A., Barbosa Neto, O., Chen, K., Hui, S. (2018). Effects of mind-body exercises (Tai Chi/Yoga) on Heart Rate Variability parameters and perceived stress: A systematic review with Meta-Analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Medicine*, 7(11), 404. <https://doi.org/10.3390/jcm7110404>

Construcción de una definición operacional de altas demoradas en internaciones por salud mental en hospitales generales

Developing an Operational Definition for Delayed Discharges in Mental Health Hospitalizations at General Hospitals

Natalia Delmonte¹, Marina A. Fernández², Nikol Mayo-Puchoc³, Melina L. Rosales⁴, Clara Bohner⁵, Sara Ardila-Gómez⁶

<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i169.897>

Resumen

Introducción: Las internaciones prolongadas constituyen un problema para los sistemas de salud. En este trabajo se debate sobre las internaciones prolongadas en hospitales generales, considerando la importancia de la internación en estos servicios en el marco de los procesos de reforma psiquiátrica. El primer aspecto del debate es esclarecer la definición operacional de "internaciones prolongadas". **Método:** Se realizó una revisión documental que incluyó artículos científicos y documentos técnicos. En el análisis se revisaron los términos utilizados para referirse a las internaciones prolongadas, y se buscó identificar si se precisaba un tiempo específico en tales definiciones. **Resultados:** Los resultados se organizaron en dos categorías de definiciones: una centrada en la dimensión temporal y otra en la dimensión de organización del cuidado. **Conclusión:** Se propone utilizar como término "alta demorada" y establecer una duración de 30 días para contabilizar los días de exceso de internación.

Palabras clave: tiempo de internación, alta demorada, hospitales generales, salud mental

Abstract

Introduction: Prolonged hospitalizations are a challenge for health systems. This paper discusses prolonged hospitalizations in general hospitals, considering the significance of hospitalization in these services within the framework of psychiatric reform processes. The first aspect of the discussion is to clarify the operational definition of prolonged hospitalizations. **Methods:** A document review was conducted, including scientific articles and technical documents. The analysis examined the terms used to refer to prolonged hospitalizations and sought to identify whether a specific time frame was specified in such definitions. **Results:** The results were organized into two categories of definitions: one focused on the temporal dimension and the other on the dimension of care organization. **Conclusion:** The paper proposes using the term "delayed discharge" and establishing a duration of 30 days to account for excess hospitalization days.

Keywords: length of stay, delayed discharge, general hospitals, mental health

RECIBIDO 11/9/2024 - ACEPTADO 19/3/2025

¹Lic. en Psicología. Becaria UBACyT. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Psicología, Instituto de Investigaciones en Psicología. Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0004-1265-8704>

²Doctora en Psicología. Becaria Postdoctoral de CONICET. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Psicología, Instituto de Investigaciones en Psicología. CONICET. Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0001-5767-4047>

³Bachiller en Psicología. Instituto Peruano de Orientación Psicológica, Lima, Perú. <https://orcid.org/0000-0002-6182-7605>

⁴Mgter. en Salud Pública. Becaria Doctoral de CONICET. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Psicología, Instituto de Investigaciones en Psicología. CONICET. Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0001-5707-9467>

⁵Lic. en Psicología. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Psicología, Instituto de Investigaciones en Psicología. Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0007-5451-9763>

⁶Doctora en Salud Mental Comunitaria. Investigadora Adjunta, CONICET. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Psicología, Instituto de Investigaciones en Psicología. Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-0022-7438>

Autora correspondiente:

Natalia Delmonte

nataliadelmonte@hotmail.com

Lugar de realización del trabajo: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Psicología, Instituto de Investigaciones en Psicología.

Financiamiento: Universidad de Buenos Aires, Proyecto UBACyT programación 2023 No. 20020220400014BA



Introducción

La duración de las internaciones es un aspecto ampliamente discutido respecto de la atención en salud a nivel global. El cuestionamiento a la duración prolongada de las internaciones puede verse desde diferentes aristas. Desde una perspectiva clínica se señala que la duración prolongada de una internación puede tener efectos adversos en el proceso de mejoría de la persona, pudiendo ser perjudicial para determinadas habilidades funcionales y la autonomía. También, a mayor tiempo de permanencia en un hospital, mayor riesgo de infecciones y otros problemas que ponen en riesgo la seguridad del paciente. Desde una perspectiva jurídica, se plantea que la internación prolongada restringe el ejercicio de derechos. Finalmente, desde una perspectiva económica, la permanencia de una persona internada acarrea costos para la institución y el sistema de salud, y si los beneficios clínicos y de salud que se van sumando con el tiempo de la internación no son claros, más que ganancias se producen pérdidas en salud, siendo el saldo de la inversión negativo (Ceballos-Acevedo et al., 2014).

Si bien es un problema al que se enfrentan los sistemas de salud en general, específicamente en el campo de la salud mental se vincula a los debates sobre la reforma de la atención de las instituciones psiquiátricas tradicionales, en donde las internaciones podían durar largos periodos, e incluso toda la vida de una persona (Tulloch et al., 2010; Saxena et al., 2011; Babalola et al., 2014). Con el acento puesto en los procesos de reforma psiquiátrica en que las internaciones por salud mental se cursen preferentemente en hospitales generales, la cuestión de las internaciones prolongadas cobra urgencia. Esto, porque uno de los supuestos de los que se parte en estos procesos de reforma es que la duración media de las internaciones por salud mental podría reducirse con el aumento de las internaciones en hospitales generales y la disminución de las internaciones en hospitales psiquiátricos. Asimismo, porque la internación se enfocaría en los episodios agudos, y porque se desarrollarían otros servicios de base comunitaria para las problemáticas que requerirían apoyos de otro tipo. Este supuesto ha llevado a que la preocupación por las internaciones prolongadas se focalice en los hospitales psiquiátricos, tendiendo a dejarse por fuera del marco de análisis a las internaciones prolongadas en los hospitales generales, al considerarlas excepcionales o marginales.

Pese a que podría afirmarse que en términos generales los tiempos de internación podrían reducirse

con el mayor peso de las internaciones en hospitales generales que en hospitales psiquiátricos, es claro que este fenómeno es más complejo de evaluar de lo que se puede creer a primera vista. Por ejemplo, la población que se atiende en uno y otro tipo de institución puede no ser comparable ni psicopatológica ni socio-demográficamente (Katz et al., 2011). También, porque el análisis de egresos hospitalarios muestra una foto diferente a la de los censos anuales de personas internadas que son rutinarios en varios países. A su vez, el supuesto de que existe una división de aguas entre hospitales generales y hospitales psiquiátricos, en donde los primeros se especializan en el manejo de las internaciones agudas, y los segundos en el de los casos crónicos, tampoco resulta del todo correcta, pues no se puede entender cabalmente la función de los hospitales generales y psiquiátricos, sin atender al contexto de la red de servicios en la cual se insertan, y del nivel de desarrollo de dicha red (Thornicroft & Tansella, 2013).

Así, el que una internación se prolongue en el tiempo puede relacionarse con variables del servicio y la institución (hospital general u hospital psiquiátrico), de la red de servicios (disponibilidad de otros servicios de base comunitaria) y de la organización del sistema de salud (mecanismos de financiamiento). No necesariamente una internación tiene corta duración en un hospital general y no necesariamente es prolongada en un hospital psiquiátrico. Aun así, resulta difícil poder valorar la duración de las internaciones pues los datos de tiempo de internación suelen reportarse utilizando medidas de tendencia central, siendo además menos visibles en análisis de egresos que en censos hospitalarios (Agrest, 2019; Serrani et al., 2017; Schiavo et al., 2017; Chebar et al., 2019; Malleza et al., 2022).

Pareciera, entonces, importante analizar la situación de las internaciones prolongadas en hospitales generales, considerando la etapa de reforma en la que se encuentran muchos sistemas de atención en salud mental global y regionalmente, y en particular, en Argentina, en donde es heterogénea la oferta disponible para las internaciones por salud mental (Mundt et al., 2024). Así las cosas, una primera cuestión es definir qué se entiende por internación prolongada, e incluso, si dicho término es el más apropiado para describir el fenómeno bajo análisis y, adicionalmente, si es válida una misma definición operacional de internaciones prolongadas para hospitales psiquiátricos y generales.

Cabe puntualizar que aunque existen límites temporales para las internaciones en Argentina y otros

países, éstos suelen enmarcarse en cuestiones jurídicas o de cobertura de atención. Por ejemplo, el Plan Médico Obligatorio, que regula las prestaciones por obras sociales o prepagas en Argentina, plantea una cobertura de 30 días de internación por año para patologías agudas. Por su parte, la Ley Nacional de Salud Mental indica que la internación debe ser lo más breve posible (art 15), y la obligatoriedad de comunicar al sector justicia a los 60 días cuando una internación voluntaria alcanza tal duración, a fin de decidir si continúa como voluntaria o pasa a ser involuntaria (art. 18). Respecto a las internaciones involuntarias, se deben presentar informes al sector justicia con una periodicidad no mayor a 30 días corridos, y a los 90 días corridos se deberá pedir una evaluación por parte de un equipo interdisciplinario independiente al equipo tratante (art. 24). Como se observa, existen límites temporales, pero no se nombra la cuestión de la internación prolongada. Aun así, sería posible derivar de ellos una definición operacional de internación prolongada.

Por otro lado, también se encuentran definiciones de “larga estadía”, que podrían tomarse como sinónimos de internación prolongada. Éstas hacen parte de indicadores del proceso de atención en sistemas y servicios de salud mental, siendo un indicador específico para hospitales psiquiátricos. Allí se define a la larga estadía como aquella con una duración de un año o más (OMS, 2005; Saxena et al., 2006). Sin embargo, tomar un año como parámetro para internaciones por salud mental en hospitales generales no pareciera adecuado, considerando el objetivo de trabajo en urgencias y casos agudos en tales instituciones.

A partir de lo anterior, el objetivo de este trabajo es describir y analizar las definiciones operacionales existentes en la literatura científica y técnica sobre las internación prolongada por salud mental para hospitales generales, observando particularmente la variable temporal en tal denominación.

Método

Para responder al objetivo señalado, realizamos una revisión de literatura científica y de documentos técnicos de autoría gubernamental. Respecto a la literatura científica, efectuamos una primera búsqueda en PubMed en la cual se combinaron en el título y/o abstract los términos “general hospital” (hospital general) y “psychiatry” (psiquiatría) o “mental health” (salud mental) con: “prolonged hospitalization” (hospitalización prolongada), “delayed discharge” (alta demorada), “delayed transfer of care” (transferencia

de cuidado demorada), “extended hospital stay” (estadía hospitalaria extendida), “prolonged hospital stay” (estadía hospitalaria prolongada), “alternative level of care” (nivel alternativo de cuidado), y “bed-blocking” (bloqueo de cama). Esta primera búsqueda arrojó 5 resultados. Se efectuó una segunda búsqueda en la cual se excluyeron los descriptores “psychiatry” (psiquiatría) y “mental health” (salud mental). Esta segunda búsqueda arrojó 75 resultados. Se revisaron los 80 resultados, eliminando las repeticiones o el no poder acceder al documento completo, quedando así 68 artículos. Paso seguido se leyeron los resúmenes, y 58 se centraban en el tema de interés. De éstos, 7 eran específicos de salud mental, 9 no especificaban la problemática, 7 se enfocaban en determinados grupos etarios (adultos mayores o niños) y los restantes trataban sobre diversas problemáticas de salud o intervenciones médicas. Posteriormente se leyó el texto completo a fin de determinar si se daba una definición explícita de internación prolongada o término equivalente. Sólo 11 daban tal definición, siendo estos los incluidos para el análisis final, en donde se revisó la definición que se daba de internación prolongada o término equivalente utilizado, y si se explicitaba una delimitación temporal en tal definición (Besa et al., 2023; Claydon et al., 2022; Jankowski et al., 2023; Jasinarachchi et al., 2009; Kirolos, 1997; Lewis & Glasby, 2006; Majeed et al., 2012; Reddy et al., 2003; Rubin & Davies, 1975; Tafazal et al., 2018; Yovera-Aldana et al., 2024). En estos artículos, se revisaron también las referencias a fin de identificar trabajos adicionales que aportasen al análisis.

Posterior a la revisión de los artículos científicos, se realizó una búsqueda de documentos técnicos de autoría gubernamental, en los que se hiciera referencia a la duración de las internaciones. Se incluyeron planes, protocolos, guías, glosarios de términos e informes de situación sobre atención en salud mental. Esta búsqueda se enfocó en países con guías o lineamientos técnicos en idioma inglés o español. Adicionalmente se hizo una búsqueda en portugués para incluir a Brasil. Se revisaron las páginas web oficiales de los ministerios de salud de los niveles nacional y subnacional (estado o provincia), encontrando 13 documentos de Australia, Canadá, Estados Unidos y Reino Unido (An Roinn Sláinte, sf; Department of Veterans Affairs, 2021; National Health Performance Authority, Commonwealth of Australia, 2013; National Health Services, 2019; Office of the Auditor General, Western Australia, 2022; Ontario, 2023a, 2023b; Public Health Scotland, 2021, 2023; Québec, 2020; Saskatchewan,

2015; Welsh Government, 2016a, 2016b). Se procuró realizar una búsqueda más detallada para los países de la región de América Latina, pero con la estrategia descrita, no se obtuvieron resultados.

Resultados

Los términos encontrados se agruparon en dos categorías: una centrada en la dimensión temporal, y otra en la dimensión de organización del cuidado. No obstante, se trata de una diferenciación artificial, en tanto ambas ideas están presentes en ambos grupos de conceptos.

Definición temporal: internación prolongada, hospitalización de larga duración

La internación prolongada también se nombra como estancia hospitalaria prolongada, hospitalización prolongada y hospitalización de larga duración. En esta definición se establece un número de días de internación, que de alcanzarse o superarse, la internación es considerada *prolongada*. Ahora bien, el número de días que se establece para dicho límite temporal varía de acuerdo al tipo de patología o problema, gravedad del motivo de ingreso, servicio del que se trate o del nivel de complejidad del hospital en el que ocurra la internación (Besa et al., 2023). Por ejemplo, en dos estudios, uno en Filipinas y otro en Polonia, se compararon los límites temporales de la internación en situaciones de urgencia o de intervenciones programadas, siendo más prolongados en el primer caso (Besa, et al., 2023; Jankowski, et al., 2023).

En los artículos analizados, el límite máximo dado para iniciar la cuenta de una internación prolongada fue de 21 días, iniciándose la cuenta en períodos inferiores a ello como 14, 10 o 6 días (Kirolos, 1997; Towle et al., 2021; Yovera-Aldana, et al., 2024). A su vez, el análisis por especialidad, indicaba que las internaciones por psiquiatría se contaban entre las más prolongadas (Ofori-Asenso et al., 2020).

Cabe agregar que los tiempos para definir la internación prolongada solían responder a una definición de cada institución, considerando los tiempos anuales promedio de internación, y definiendo como prolongadas a aquellas internaciones que se ubicaban por sobre el centil 75 (Ofori-Asenso et al., 2020). Esta estrategia, además de ser utilizada por instituciones de salud, se observó también en documentos técnicos de salud mental de autoría gubernamental, en donde se consideraba el promedio de días de internación como parámetro para el año siguiente: si una internación superaba dicho promedio, sería considerada prolongada

(National Health Service, 2019). El problema de este método es que el promedio de días de internación en salud mental puede tener gran dispersión, por lo cual sería necesario realizar mediciones más específicas, por ejemplo por tipo de problemática. Aún así, vale la pena mencionar que un documento técnico del Reino Unido del año 2019, indicaba que el promedio de días de internación en salud mental era de 32 en hospitales psiquiátricos (National Health Service, 2019).

A su vez, algunos trabajos plantean la necesidad de agregar en la denominación, la razón por la cual la internación es prolongada. Por ejemplo, establecer si la internación prolongada se produce en personas con criterios clínicos y/o de funcionalidad para el alta, o dicho en otros términos, si la internación es prolongada por razones clínicas o “sociales” (Majeed et al., 2012; Reddy, et al., 2003)

Definición de organización del cuidado: Alta demorada, nivel alternativo de cuidado, transferencia de cuidado demorada, hospitalización inadecuada

Se considera que un alta es demorada cuando una persona permanece internada después de haberse evaluado que está en condiciones clínicas para irse (Majeed et al., 2012; Rojas-García et al., 2018). Así, la persona continúa en el hospital debido a la ausencia de alternativas adecuadas de cuidado, y en espera de ser transferido a un destino alternativo. El modo de denominar a este fenómeno varía entre países. El término utilizado en Canadá es “alternative level of care” (nivel alternativo de cuidado), enfatizando que la persona permanece porque no ha podido derivarse al nivel y al tipo de cuidado que requiere (Kuluski et al., 2017). Según estimaciones realizadas hace varios años correspondientes a Ontario, Canadá, un 14 % de todos los pacientes hospitalizados correspondían a la categoría de “nivel alternativo de cuidado”, y dentro de ellos, un 9 % eran pacientes internados en camas de salud mental (Little et al., 2015). En el caso del Reino Unido, el término utilizado es “Delayed discharges” (altas demoradas) (Claydon et al., 2022; Jasinarachchi et al., 2009; Lewis & Glasby, 2006; Tafazal et al., 2018).

También en Reino Unido es utilizado el término “bed blocking” (bloqueo de cama), siendo un término antiguo. El criterio temporal para hablar de éste era de 4 semanas o más de estancia en un hospital general (Rubin & Davies, 1975). Más recientemente, se asocia el bloqueo de cama con el término “delayed transfer of care” (transferencia de cuidado demorada). Se indica que ello ocurre cuando la persona ha sido dada de alta

a su casa, a un dispositivo residencial, o espera transferencia para otro servicio de salud, y las condiciones para que tal transferencia ocurra no están dadas, por ejemplo por no haberse realizado las adaptaciones requeridas en el domicilio, por demoras administrativas o porque no hay cupo en los otros servicios o niveles de cuidado (Gaughan et al., 2017). En cuanto a su medición, se ha planteado que las altas demoradas pueden (y deben) registrarse desde el día en que el equipo de atención determinó que la persona estaba en condiciones clínicas para el alta, o bien se empiezan a contar desde el día tres en adelante a que la condición de alta clínica haya sido determinada por el equipo tratante (Tucker et al., 2017).

Otro término asociado es el de “hospitalización inadecuada”, la cual puede ocurrir cuando una persona permanece hospitalizada posterior al alta clínica, o cuando el criterio por el cual la persona fue hospitalizada se considera inadecuado desde el punto de vista clínico (Hammond et al., 2009). Un término también utilizado para describir la situación de personas que permanecen en el hospital luego de que el personal de salud evaluó que estaban clínicamente listas para irse es el de “long stay patient” (paciente de larga estadía), considerándose como causa principal de ello la falta de servicios disponibles que respondan a las necesidades de tratamiento en la comunidad (Office of the Auditor General, Western Australia, 2022).

Discusión

Pese a las limitaciones de la búsqueda realizada, entre las que se cuentan el haberse restringido a ciertos idiomas y haber dejado por fuera parte de la producción científica y técnica en materia de organización de servicios, así como a no realizar una búsqueda de literatura gris, consideramos que es posible proponer que se utilice la denominación de “alta demorada”. Al estructurarse desde la organización del sistema de atención, de este modo se enfatiza que la internación en los hospitales generales es un componente de la red de cuidados en salud mental de la que se dispone en un territorio específico, y no un hecho aislado de atención. Estudios realizados en Argentina mencionan la falta de servicios de cuidado alternativo como posible causa de la demora en las altas por salud mental. También, que las dificultades en la articulación entre el hospital y los servicios comunitarios podrían asociarse con estas demoras (Malleza et al., 2022; Schiavo et al., 2017).

También, porque la denominación *prolongada* se asocia más fácilmente a una extensión en el tiempo,

y pese a que creemos fundamental incluir un criterio claro y estandarizado temporal que sirva para el monitoreo interno de los servicios así como del sistema de atención, no necesariamente un alta demorada es prolongada. Por ejemplo, puede ocurrir que un alta es demorada a los tres días, si el criterio por el cual fue internada la persona cesó.

Además, la revisión realizada respalda la necesidad de que los servicios lleven un registro de las altas demoradas, y que puedan identificar y registrar cuando una persona está en condiciones de alta pero la misma no ocurre, incluyendo las razones para que se produzca esta demora: falta de cupo en otros servicios de la red de cuidados, falta de consecución de turno para seguimiento, falta de un lugar adecuado al cual vuelva o vaya a vivir la persona, etc. (Kuluski et al., 2017; Majeed et al., 2012 y Reddy, et al., 2003). Así, sugerimos agregar esta explicación de los motivos en el uso del término por parte de los servicios. Este registro podría ayudar a contar con datos y argumentos frente a los tomadores de decisiones respecto a la necesidad de desarrollar acciones para reducir este tipo de situaciones.

Respecto a la cuestión temporal y su registro, se podrían subrayar dos cuestiones. Por un lado, podría ser pertinente que se contabilicen los días desde que se define que un alta es demorada, y que se lleve un conteo de este “exceso de días de internación” como indicador de los procesos de atención. El término “exceso” remite conceptualmente a las ideas sobre prevención cuaternaria, en el sentido de tener presentes las consecuencias adversas que puede tener una intervención, más si esta se produce en “exceso” (De Vito, 2013).

A partir de la revisión y análisis realizados, parecería importante definir un límite temporal estandarizado para las altas demoradas en hospitales generales. Tal como se señaló en los resultados, los límites temporales que se encontraron eran variados y fueron de entre 6 y 32 días (Kirolos, 1997; Towle et al., 2021; Yovera-Aldana, et al., 2024; Ofori-Asenso et al., 2020; National Health Service, 2019) En función este criterio temporal identificado en la revisión realizada, se podría marcar como límite temporal para nuestro contexto los 30 días, atendiendo adicionalmente a cuestiones vigentes en términos de cobertura de servicios y de pautas jurídicas en Argentina (Ley 26657, 2010; Decreto 492, 1995). Este límite de 30 días podría servir como “evento centinela” de la red de cuidados en salud mental en nuestro contexto, esto es, como señal de alarma de que la red no está funcionando de forma óptima (González de Chávez, 1993). Cabe reco-

nocer que este límite temporal es amplio, y que puede resultar irrisorio por su exceso para otros contextos y sistemas de atención. Pero dada la situación actual de Argentina, y en particular de los servicios públicos, consideramos necesario trazar un horizonte alcanzable en el mediano plazo, siendo necesario redefinirse y adecuarse periódicamente.

Así, toda internación en un hospital general que alcance los 30 días sería definida como un alta demorada, aunque pudiese haber altas demoradas con una duración menor, si es que el criterio clínico del alta ya se hubiera establecido. De este modo, la definición de alta demorada por salud mental en hospitales generales que proponemos es: “toda internación que continúe pese a que ya se hubiese definido que la persona está en condiciones de alta desde una perspectiva clínica o toda internación que tenga una duración de 30 días o más”.

Es claro que existen diferencias en la duración de las internaciones entre hospitales generales públicos y privados, así como entre hospitales generales localizados en diferentes puntos del país, así como a las diferencias particulares que se pueden dar en ciertos casos concretos de personas internadas. Sin embargo, defendemos la necesidad de establecer un criterio mínimo común para la definición de las altas demoradas en hospitales generales, que permita, entre otras cosas, identificar y analizar las razones detrás de dichas diferencias, y evaluar si es necesario implementar acciones para abordar una situación que consideramos un indicador de inequidad en salud.

Un aspecto que queda abierto a la discusión es por la diferenciación u homologación de la definición de altas demoradas para hospitales generales y neuropsiquiátricos (o de servicios o áreas de agudos para estos últimos). Consideramos que en el estado actual del proceso de reforma en Argentina, y dada la red de servicios existente, podría ser necesario mantener esta diferenciación, al menos como criterio de base, a ser revisado y valorado en su utilidad o no, en contraste con la práctica. Pero, sin un mínimo de criterios comunes, resulta difícil poder avanzar en la mejora de la atención en salud mental.

No quisiéramos terminar este trabajo sin mencionar el contexto en el cual lo escribimos, contexto que suponemos incide en las altas demoradas. Hoy Argentina atraviesa una crisis social profunda, con un 52 % de la población bajo la línea de pobreza y un 18 % bajo la línea de indigencia, según datos del Observatorio de la Deuda Social Argentina respecto del primer semestre de 2024 (Di Grande, 2024). Creemos que para

poder dar cuenta de este impacto en las condiciones de salud mental de la población y en su atención, primero tenemos que ponernos de acuerdo en cómo nombrar y medir el problema. Y esto, no da espera.

Conflicto de intereses: las autoras declaran no presentar conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Agrest, M. (2019). Polémicas en torno de un censo de personas internadas por motivos psiquiátricos en Argentina. https://img1.wsimg.com/blobby/go/1d1639cf-2f64-4730-be61-73abd44e0db8/downloads/Analisis_%20del%20censo%20de%20personas%20internadas.pdf?ver=1727448619215
- An Roinn Sláinte (sf) Mental Health Strategy 2021-2031. <https://www.health-ni.gov.uk/sites/default/files/publications/health/doh-mhs-strategy-2021-2031.pdf>
- Babalola, O., Gormez, V., Alwan, N.A., Johnstone, P., & Sampson, S. (2014). Length of hospitalisation for people with severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 30, 2014(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000384.pub3>
- Besa, J. J. V., Masamayor, E. M. I., Tamondong-Lachica, D. R., & Palileo-Villanueva, L. M. (2023). Prevalence and predictors of prolonged length of stay among patients admitted under general internal medicine in a tertiary government hospital in Manila, Philippines: a retrospective cross-sectional study. *BMC health services research*, 23(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08885-4>
- Ceballos-Acevedo, T., Velásquez-Restrepo, P. A., & Jaén-Posada, J. S. (2014). Duración de la estancia hospitalaria. Metodologías para su intervención. *Rev. Gerenc. Polít. Salud*. 2014, 13(27), 274-295. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgyps13-27.dehm>
- Chebar, D., Alba, P., Alarcón, H., Fassi, G., Losanovsky Perel, V., Mazaira, S. & Martino, D. J. (2019). Duración de las internaciones psiquiátricas: una caracterización clínica y socio-demográfica. *Vertex Revista Argentina De Psiquiatría*, 30(148, nov.-dic.), 420-425. <https://doi.org/10.53680/vertex.v30i148.124>
- Claydon, O., Down, B. & Kumar, S. (2022). Patient Outcomes Related to In-Hospital Delays in Appendicectomy for Appendicitis: A Retrospective Study. *Cureus*, 14(3), e23034. <https://doi.org/10.7759/cureus.23034>
- Decreto 492/1995, Programa Médico Obligatorio (1995, 22 de septiembre). Poder Ejecutivo Nacional. Boletín Nacional. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/decreto-492-1995-27540>
- Department of Veterans Affairs (2021). National Planning Strategy. Inpatient Mental Health. <https://www.va.gov/AIRCOMMISSIONREPORT/docs/Mental-Health-National-Planning-Strategy-508.pdf>
- De Vito, E. L. (2013). Prevención cuaternaria, un término aún no incluido entre los MESH. *Medicina (B. Aires) [online]*, 73(2), 187-190. https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000200018
- Di Grande, L. (2024, 4 de septiembre). La pobreza alcanzó al 52 % de la población en el primer semestre, según la UCA. *Infobae*. <https://www.infobae.com/economia/2024/09/04/la-pobreza-alcanzo-al-52-de-la-poblacion-en-el-primer-semestre-segun-la-uca/>
- Gaughan, J., Gravelle, H., & Siciliani, L. (2017). Delayed Discharges and Hospital Type: Evidence from the English NHS. *Fiscal Studies*, 38(3), 495-519. <https://doi.org/10.1111/j.1475-5890.2017.12141>
- González de Chávez, M. (1993). Posibles indicadores para el análisis de las reformas psiquiátricas. En Aparicio Basauri, V. Evaluación de servicios de salud mental. (págs. 53-94). Madrid: Asociación Española de Neuropsiquiatría.
- Hammond, C. L., Pinnington, L. L. & Phillips, M. F. (2009). A qualitative examination of inappropriate hospital admissions and lengths of stay. *BMC Health Serv Res*, 9(44), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-9-44>

- Honey, A., Arblaster, K., Nguyen, J. et al. (2022). Predicting Housing Related Delayed Discharge from Mental Health Inpatient Units: A Case Control Study. *Adm Policy Ment Health*, 49, 962–972. <https://doi.org/10.1007/s10488-022-01209-y>
- Jankowski, M., Bochenek, B., Wiczorek, J., Figurski, M., Gruszczynska, M., Goryński, P., & Pinkas, J. (2023). Epidemiological Characteristics of 101,471 Patients Hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Poland in 2019: Multimorbidity, Duration of Hospitalization, In-Hospital Mortality. *Advances in respiratory medicine*, 91(5), 368–382. <https://doi.org/10.3390/arm91050029>
- Jasinarachchi, K. H., Ibrahim, I. R., Keegan, B. C., Mathialagan, R., McGourty, J. C., Phillips, J. R., & Myint, P. K. (2009). Delayed transfer of care from NHS secondary care to primary care in England: its determinants, effect on hospital bed days, prevalence of acute medical conditions and deaths during delay, in older adults aged 65 years and over. *BMC geriatrics*, 9, 4. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-9-4>
- Katz, G., Durst, R., Shufman, E., Bar-Hamburger, R., & Grunhaus, L. (2011). A comparative study of psychiatric inpatients in a general hospital and a psychiatric hospital in Israel: demographics, psychopathological aspects and drug abuse patterns. *Isr Med Assoc J*. 2011 Jun, 13(6), 329-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21809727/>
- Kirollos, M. M. (1997). Length of postoperative hospital stay after transurethral resection of the prostate. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 79(4), 284–288.
- Kuluski, K., Im, J., & McGeown, M. (2017). "It's a waiting game" a qualitative study of the experience of carers of patients who require an alternate level of care. *BMC Health Serv Res*. 2017 May 2, 17(1), 318. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2272-6>
- Lewis, R., & Glasby, J. (2006). Delayed discharge from mental health hospitals: results of an English postal survey. *Health & social care in the community*, 14(3), 225–230. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2524.2006.00614.x>
- Ley 26657, Ley Nacional de Salud Mental. (2010, 25 de noviembre). Congreso de la Nación Argentina. Boletín Nacional. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-26657-175977/texto>
- Little, J., Hirdes, J. P., & Daniel, I. (2015). ALC status in in-patient mental health settings. *Healthcare Management Forum*, 28(4), 146–149. <https://doi.org/10.1177/0840470415581226>
- Majeed, M. U., Williams, D. T., Pollock, R., Amir, F., Liam, M., Foong, K. S., & Whitaker, C. J. (2012). Delay in discharge and its impact on unnecessary hospital bed occupancy. *BMC health services research*, 12, 410. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-410>
- Malleza, S., Abudarham, T., Bertolani, F. C., Matusевич, D., & Faccioli, J. L. (2022). Análisis Epidemiológico de la Sala de Internación de Psiquiatría de un Hospital General Metropolitano de Comunidad de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 33(158, oct.-dic.), 6–19. <https://doi.org/10.53680/vertex.v33i158.314>
- Mundt, A. P., Delhey, S., Martínez, P., Irrarázaval, M., Grasso, L., Rivera-Arroyo, G., Capistrano, A., Trujillo, N., Golcher, F., Benavides Salcedo, A., Dedik, C., Cordero, M., Torales, J., Malpartida, C., & Almánzar, Á. (2024). Types of Psychiatric Beds and Mental Health Services in 16 Latin American Countries, 1990-2020. *Psychiatric services* 75 (1), 48–54. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.20220590>
- National Health Performance Authority, Commonwealth of Australia (2013). Hospital Performance: Length of stay in public hospitals in 2011–12. National Health Performance Authority, https://www.aihw.gov.au/getmedia/c0d5314d-80c5-428a-8ea9-b3a94e17e9fb/hpf_57_2011_12_report.pdf?v=20230605174042&inline=true
- National Health Service (2019, 23 de julio). Mental Health Implementation Plan 2019/20 - 2023/24. NHS England <https://www.england.nhs.uk/publication/nhs-mental-health-implementation-plan-2019-20-2023-24/>
- Office of the Auditor General, Western Australia (2022, 16 de noviembre). Management of long stay patients in public hospitals. Office of the Auditor General. <https://audit.wa.gov.au/reports-and-publications/reports/management-of-long-stay-patients-in-public-hospitals/>
- Ofori-Asenso, R., Liew, D., Mártensson, J., & Jones, D. (2020). The Frequency of, and Factors Associated with Prolonged Hospitalization: A Multicentre Study in Victoria, Australia. *J Clin Med*. 2020 Sep 22, 9(9), 3055. <https://doi.org/10.3390/jcm9093055>
- Ontario (2023a). Information Guide, Involuntary Patients. <https://www.ontario.ca/files/2024-05/moh-information-guide-involuntary-patients-en-2024-05-21.pdf>
- Ontario (2023b). Information Guide, Voluntary Patients. <https://www.ontario.ca/files/2024-05/moh-information-guide-voluntary-patients-en-2024-05-21.pdf>
- Organización Mundial de la Salud (2005). Instrumento para la Evaluación de Sistemas de Salud Mental (IESM-OMS) Versión 2.1. Organización Mundial de la Salud, Ginebra.
- Public Health Scotland (2021). Mental Health inpatient activity in Scotland Annual. <https://publichealthscotland.scot/media/10237/2021-11-23-mentalhealthinpatientcare-summary.pdf>
- Public Health Scotland (2023). Mental Health Inpatient Activity in Scotland Annual. <https://publichealthscotland.scot/media/18675/2023-03-28-mentalhealthinpatientcare-summary.pdf>
- Productivity Commission (2020). Mental Health, Inquiry Report. Australian Government, Productivity Commission. <https://www.pc.gov.au/inquiries/completed/mental-health/report>
- Québec (2020). People placed under confinement in health institutions. <https://www.quebec.ca/en/justice-and-civil-status/people-placed-under-confinement/placed-under-confinement>
- Reddy, K. M., Meyer, C. E., Palazzo, F. F., Conaghan, P., Blunt, M. C., Stebbings, W. S., Leicester, R. J., & Cullen, P. T. (2003). Postoperative stay following colorectal surgery: a study of factors associated with prolonged hospital stay. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 85(2), 111–114. <https://doi.org/10.1308/003588403321219894>
- Rojas-García, A., Turner, S., Pizzo, E., Hudson, E., Thomas, J., & Raine, R. (2018). Impact and experiences of delayed discharge: A mixed-studies systematic review. *Health Expectations: An International Journal of Public Participation in Health Care & Health Policy*, 21(1), 41–56. <https://doi.org/10.1111/hex.12619>
- Rubin, S. G., & Davies, G. H. (1975). Bed blocking by elderly patients in general-hospital wards. *Age and ageing*, 4(3), 142–147. <https://doi.org/10.1093/ageing/4.3.142>
- Saskatchewan (2015). Guide to Mental Health Services Act. <https://publications.saskatchewan.ca/#/products/85745>
- Saxena, S., van Ommeren, M., Lora, A. & Saraceno, B. (2006). Monitoring of mental health systems and services. *Soc Psychiatr Epidemiol* 41, 488–497. <https://doi.org/10.1007/s00127-006-0053-3>
- Saxena, S., Lora, A., Morris, J., Berrino, A., Esparza, P., Barrett, T., van Ommeren, M., & Saraceno, B. (2011). Mental health services in 42 low- and middle-income countries: a WHO-AIMS cross-national analysis. *Psychiatr Serv*. 2011 Feb, 62(2), 123-5. https://doi.org/10.1176/ps.62.2.pss6202_0123
- Schiavo, C., Tate, A., Penna, M., Stampella, L., Grendas, L.N., Romarión Benitez, V., Rose, L., Videtta, R., Arnaldo, J. & Richly, P. (2017). Análisis comparativo sobre las características de las internaciones en una sala de Salud Mental en un hospital general de agudos. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 28(133, mayo-jun.), 183–187. <https://revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/view/592>
- Serrani, D., Galfetti, G. & Rodríguez, C. (2017). Factores asociados con la duración de estadía y riesgo de re-internación en un hospital psiquiátrico monovalente de agudos: estudio de cohortes. *Vertex Revista Argentina De Psiquiatría*, 28(134, jul.-ago.), 260–270. <https://revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/view/438>
- Tafazal, H., Spreadborough, P., Zakai, D., Shastri-Hurst, N., Ayaani, S., & Hanif, M. (2018). Laparoscopic cholecystectomy: a prospective cohort study assessing the impact of grade of operating surgeon on operative time and 30-day morbidity. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 100(3), 178–184. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2017.0171>

- Thornicroft, G., & Tansella, M. (2013). The balanced care model for global mental health. *Psychological medicine*, 43 (4), 849–863. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001420>
- Towle, R. M., Mohammed Hussain, Z.B., & Chew, S.M. (2021). A descriptive study on reasons for prolonged hospital stay in a tertiary hospital in Singapore. *J Nurs Manag.* 2021 Oct, 29(7), 2307-2313. <https://doi.org/10.1111/jonm.13360>
- Tucker, S., Hargreaves, C., Wilberforce, M., Brand, C., & Challis, D. (2017). What becomes of people admitted to acute old age psychiatry wards? An exploration of factors affecting length of stay, delayed discharge and discharge destination. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017 Sep, 32(9), 1027-1036. <https://doi.org/10.1002/gps.4563>
- Tulloch, A. D., Fearon, P., & David, A. S. (2010). Length of Stay of General Psychiatric Inpatients in the United States: Systematic Review. Administration and Policy in Mental Health and *Mental Health Services Research*, 38(3), 155–168. <https://doi.org/10.1007/s10488-010-0310-3>
- Yovera-Aldana, M., Sifuentes-Hermenegildo, P., Cervera-Ocaña, M. S., & Mezones-Holguin, E. (2024). Association of multidrug-resistant bacteria and clinical outcomes in patients with infected diabetic foot in a Peruvian hospital: A retrospective cohort analysis. *PLoS one*, 19(6), e0299416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299416>
- Welsh Government (2016a). What To Expect If Your Relative Or Friend Is In Hospital. <https://www.gov.wales/sites/default/files/publications/2019-03/what-to-expect-if-your-relative-or-friend-is-in-hospital-october-2016.pdf>
- Welsh Government (2016b). Being in Hospital as a Voluntary Patient. <https://www.gov.wales/sites/default/files/publications/2019-03/being-in-hospital-as-a-voluntary-patient-october-2016.pdf>

¿Incluyó alguna vez el DSM el autismo de Asperger? Hacia una relectura del “síndrome de Asperger”

Did the DSM ever include Asperger's autism? Towards a rereading "Asperger syndrome"

Kevin Rebecchi¹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i169.898>

Resumen

Este artículo examina críticamente el legado de Hans Asperger en relación con los diagnósticos contemporáneos del autismo. Aunque se discute ampliamente el “síndrome de Asperger”, pocos han abordado sus escritos originales o la literatura histórica más amplia, incluyendo a autores como Grunia Sukhareva, Leo Kanner, George Frankl y Lorna Wing. El texto revisa las contribuciones de Asperger (1938–1980) para aclarar su visión del autismo como un neurotipo distinto con fortalezas y desafíos específicos. Luego contrasta esta perspectiva con la reinterpretación de Wing, en particular su estudio de 1979 y la introducción del término “síndrome de Asperger” en 1981, que destacó déficits sociales y comunicativos, y difuminó las fronteras entre autismo y discapacidad intelectual. El artículo concluye con un análisis de la eliminación del síndrome de Asperger del DSM-5, argumentando que la formulación del DSM-IV reflejaba la adaptación de Wing, y no la visión matizada de Asperger. Este cambio se enmarca en un giro hacia la diversidad cognitiva y la despatologización.

Palabras clave: autismo, síndrome de Asperger, tríada de Wing, diversidad cognitiva, diagnóstico

Abstract

This article critically examines Hans Asperger's legacy in relation to contemporary autism diagnostics. While “Asperger's syndrome” is widely discussed, few have engaged with Asperger's original work or the broader historical literature, including Grunia Sukhareva, Leo Kanner, George Frankl, and Lorna Wing. The paper reviews Asperger's contributions (1938–1980) to clarify his view of autism as a distinct neurotype with specific strengths and challenges. It then contrasts this with Wing's reinterpretation, particularly her 1979 study and 1981 introduction of “Asperger's syndrome,” which emphasized social and communication deficits and blurred lines between autism and intellectual disability. The article concludes with an analysis of the removal of Asperger's syndrome from the DSM-V, arguing that the DSM-IV construct reflected Wing's adaptation, not Asperger's writings. This change is situated within a broader shift toward cognitive diversity and depathologization, suggesting that debates over the syndrome's existence are more complex than often assumed.

Keywords: autism, Asperger syndrome, Wing's triad, cognitive diversity, diagnosis

RECIBIDO 20/5/2025 - ACEPTADO 17/8/2025

¹Becario de investigación y docencia, Universidad Lumière Lyon 2, Laboratorio DIPHE (Desarrollo, Individuo, Proceso, Discapacidad, Educación), Lyon, Francia. <https://orcid.org/0000-0001-6948-1584>

Correspondencia:

kevin.rebecchi@univ-lyon2.fr

Lugar de realización del trabajo: Laboratorio DIPHE (Desarrollo, Individuo, Proceso, Discapacidad, Educación), Universidad Lumière Lyon 2, Lyon, Francia.



Introducción

Las discusiones sobre el síndrome de Asperger están ampliamente difundidas, particularmente en las redes sociales y en la investigación académica, donde los debates a menudo giran en torno a preguntas simplificadas como “¿sigue existiendo el síndrome de Asperger?” o “¿es todavía un diagnóstico válido?”. Sin embargo, la realidad es mucho más compleja que lo que sugieren estas preguntas binarias. Uno de los principales problemas en estas discusiones es que, aunque muchas personas hacen referencia a Hans Asperger, muy pocas han leído y estudiado realmente sus escritos originales. Aún menos se han involucrado con la literatura histórica más amplia sobre el autismo, incluyendo los trabajos de Grunya Sukhareva, Leo Kanner, George Frankl y Lorna Wing. Como resultado, gran parte del discurso en torno al síndrome de Asperger está moldeado por conceptos erróneos, opiniones sin fundamento e interpretaciones superficiales, más que por una comprensión rigurosa del contexto histórico y científico.

Método

Este artículo busca aclarar estas complejidades mediante una revisión estructurada de la literatura relevante.

La primera sección examinará el trabajo original de Asperger, delineando su conceptualización del autismo y las formas en que difería de los marcos diagnósticos modernos.

La segunda sección se centrará en las contribuciones de Lorna Wing, quien acuñó el término síndrome de Asperger en 1981, después de la muerte de Asperger, y cuya investigación epidemiológica desempeñó un papel clave en la configuración de los criterios diagnósticos que posteriormente aparecieron en el DSM-IV y el DSM-5 (*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*) y en la última revisión de la quinta edición (American Psychiatric Association, 2003, 2012, 2022).

Finalmente, el artículo discutirá la eliminación del síndrome de Asperger como diagnóstico en el DSM-5, analizando sus implicaciones y consecuencias, particularmente en relación con cómo se comprende el autismo en la actualidad.

Resultados

Los trabajos de Asperger

a. La tesis de Hans Asperger de 1944

La tesis de Hans Asperger de 1944 (traducida y comentada en Rebecchi, 2023a) en la Universidad de

Viena, titulada *Psicópatas autistas*, es uno de sus textos fundamentales sobre el autismo, particularmente por la precisión de sus observaciones.

Asperger introduce su obra destacando la dificultad de ordenar y comprender la diversidad humana. Critica las clasificaciones unidimensionales como las de Kretschmer o Jung, que considera insuficientes para hacer justicia a la complejidad de las personalidades. Reconoce las aportaciones de Kretschmer en cuanto a la correspondencia entre rasgos físicos y mentales. También critica las tipologías basadas en un solo rasgo primario, como la de Kurt Schneider. Asperger prefiere el enfoque multidimensional de Schröder, que tiene en cuenta diversos aspectos de la vida mental, como el intelecto, la imaginación y las facultades cognitivas. Sin embargo, observa que incluso este enfoque puede volverse demasiado rígido y reductivo, corriendo el riesgo de no captar la singularidad de cada individuo. Para Asperger, la personalidad humana es un organismo donde cada rasgo está conectado e influye en los demás. La inteligencia y la cognición no son constantes cuantificables, sino funciones complejas que varían cualitativamente de una persona a otra. El objetivo no es clasificar diferentes partes de una persona, sino comprender la personalidad en su conjunto. Según él, el método de observación debe, por tanto, partir de la intuición y de los fenómenos expresivos para captar la esencia del individuo. Así, los rasgos afectivos se revelan en la relación educativa, donde el observador forma parte de una unidad viva con el niño. Este enfoque permite una mejor comprensión de la personalidad y posibilita la formulación de conclusiones pedagógicas y pronósticas.

El término “autista” es elegido por Asperger para designar la condición fundamental que parece estructurar la personalidad de estos niños. Se inspira en el trabajo de Bleuler sobre la esquizofrenia, en la que el autismo se manifiesta como una pérdida de contacto con la realidad y una falta de interés por el mundo exterior. Asperger observa que el individuo autista está centrado en sí mismo (“auto”), sin formar parte de un organismo más amplio. A diferencia de los esquizofrénicos, los niños descritos por Asperger no son psicóticos, y su trabajo se enfoca principalmente en describir todos los rasgos de personalidad de los individuos autistas, explicando sus dificultades, fracasos y éxitos particulares.

En esta obra, Asperger ilustra sus observaciones mediante el estudio de varios casos de niños autistas.

El primer caso es el de Fritz quien experimenta dificultades académicas y sociales desde muy temprana

edad. Comienza a hablar muy pronto, pero con un estilo propio de una persona mucho mayor. Es desobediente, no respeta la autoridad y se dirige a todos de manera informal. Presenta movimientos estereotipados y su expresión es peculiar. Su habla es lenta, modulada y frecuentemente no relacionada con la pregunta formulada. Las pruebas de inteligencia son difíciles de administrar y los resultados son contradictorios, revelando habilidades avanzadas en ciertos dominios y dificultades en otros. Parece difícil de educar ya que no responde a los métodos tradicionales. Sin embargo, con enfoques pedagógicos específicos, logra resultados académicos aceptables.

El segundo caso es el de Harro, un niño más independiente, que va solo a la escuela desde los siete años. Es descrito como un niño robusto y musculoso. Tiene una voz profunda y habla de manera madura, con un alto grado de introspección. Tiene intereses únicos y le gusta experimentar. Las pruebas de inteligencia revelan grandes capacidades de abstracción y espontaneidad. Aunque lee mal, comprende el sentido de los textos. Sus habilidades matemáticas son impresionantes, pero su razonamiento puede ser poco convencional y a veces erróneo. Tiene dificultades para adaptarse a exigencias prácticas y sociales. Asperger observa que debe utilizarse con él un método educativo objetivo e impersonal, ya que no adquiere instintivamente los hábitos sociales.

Por su lado, Ernst, el tercer caso, experimenta dificultades de aprendizaje y comportamiento desde que empieza la escuela. Su lenguaje es adulto, pero sus habilidades prácticas son limitadas. Tiene problemas de concentración y sus resultados en los tests de inteligencia son bajos. Sus respuestas a las preguntas suelen estar fuera de lugar y tiene grandes dificultades con la lectura y la escritura.

Finalmente, Hellmuth, tiene antecedentes de asfisia al nacer y convulsiones. Su desarrollo es lento, pero habla rápidamente como un adulto. Tiene sobrepeso y problemas físicos. Su apariencia es descrita como grotesca. Destaca en ortografía pero es débil en aritmética y en la comprensión práctica de la vida. También es pedante, obsesivo y difícil de educar, como Ernst.

Asperger describe finalmente los rasgos comunes de estos niños. Los niños autistas presentan contacto visual inusual, mirada evasiva y expresiones faciales limitadas. Sus voces suelen ser anormales, ya sean monótonas o excesivamente moduladas, y su habla se dirige frecuentemente al vacío. Pueden tener una alta inteligencia verbal, con pensamiento original y un vo-

cabulario rico. A menudo desarrollan intereses específicos y habilidades excepcionales en ciertos campos. Son frecuentemente hipersensibles a sus procesos corporales y a los detalles de su entorno. Esta capacidad de introspección está vinculada a su distanciamiento del mundo exterior, condición necesaria para la abstracción. Además, estos niños tienen dificultades para adaptarse a las exigencias sociales y educativas. Sus comportamientos son a menudo percibidos como extraños e inapropiados. Asperger señala que su vida emocional está alterada, con reacciones inesperadas y torpeza motriz. Asimismo, observa que los rasgos autistas están a menudo presentes en sus padres, particularmente entre intelectuales o artistas. A pesar de sus dificultades, Asperger subraya que los individuos autistas pueden integrarse con éxito en la sociedad y desempeñar un papel único dentro de ella. Para lograrlo, es esencial una educación respetuosa. Asperger insiste por tanto en la necesidad de comprender mejor a estos niños, tanto por su bienestar como por las enseñanzas que ofrecen sobre cuestiones centrales de la psicología, la pedagogía y la sociología.

En última instancia, en esta obra, Asperger señala que es esencial considerar las diferencias que no son visibles física o biológicamente. Las pruebas estandarizadas son insuficientes para identificar los rasgos autistas, y la experiencia del observador es crucial (como lo explicó antes Decroly y como más tarde describió sistemáticamente Jean Piaget respecto al método clínico-crítico).

También se puede señalar que una incapacidad para adaptarse a una cultura (con sus normas y valores irracionales) puede ser una característica del autismo, pero esto no convierte al autismo en un trastorno.

Los individuos autistas a menudo tienen una conciencia aguda de sus procesos corporales, una fuerte interocepción y sensibilidades sensoriales particulares. El autismo puede incluso conferir ciertas ventajas, particularmente en inteligencia, creatividad y pensamiento divergente, lo cual podría explicar fácilmente los conflictos con las normas sociales y educativas.

Los niños autistas suelen ser resistentes a la autoridad y al condicionamiento, lo que exige una adaptación de la educación a sus perfiles específicos. Además, las diferencias entre los cerebros masculinos y femeninos (especialmente en el sistema hormonal) desempeñan un papel en la forma en que se manifiesta el autismo.

En conclusión, las primeras observaciones de Hans Asperger siguen siendo muy relevantes hoy en día. Su

enfoque, basado en la observación cuidadosa y el respeto por las diferencias individuales, ofrece perspectivas valiosas para una mejor comprensión y apoyo a las personas autistas. Es importante reconocer que las dificultades que enfrentan los individuos autistas están a menudo relacionadas con entornos inadecuados, y que adaptar la sociedad podría permitir que estas personas desarrollen plenamente su potencial.

b. Otros trabajos de Asperger publicados entre 1938 y 1982

En su obra de 1938 (traducida y comentada en Rebecchi, 2023b) sobre el niño psicológicamente anormal, Asperger destaca la idea de que los rasgos positivos y negativos están interconectados dentro de una personalidad coherente y que, por lo tanto, es esencial considerar tanto los defectos como las cualidades.

Según él, el apoyo terapéutico tiene como objetivo ayudar a los individuos a afrontar sus dificultades y transformarlas en logros, reconociendo al mismo tiempo que no están enfermos sino que son responsables de sí mismos. Incluso antes de su trabajo de 1944, ya subrayaba la importancia de maximizar las capacidades innatas del niño, neutralizando los riesgos inherentes, con el entorno del niño desempeñando un papel crucial en este proceso.

En 1938, escribió sobre el diagnóstico diferencial del autismo y señaló que el término “autismo” había sido utilizado de forma independiente tanto por Leo Kanner como por él para describir fenómenos similares. Si bien ambos autores abordaron las dificultades afectivas, Asperger puso un énfasis particular en el aspecto emocional. También observó que las anomalías del lenguaje sirven como indicadores de la incapacidad de un individuo para desarrollar relaciones interpersonales.

En lo que respecta a la educación y el acompañamiento de las personas autistas, ya sea por parte de médicos, maestros, psicólogos o educadores, Asperger subrayó, en un texto publicado póstumamente en 1982 (traducido y comentado en Rebecchi, 2023b), la importancia de una comprensión precisa de cada niño para poder ofrecer una educación holística que abarque tanto los aspectos físicos como los psicológicos. Como se mencionó anteriormente, Asperger volvió a destacar la importancia de entablar una conversación con el niño tanto con fines diagnósticos como terapéuticos, considerándola un medio para formar una comprensión de la personalidad del niño a la vez que se ejerce una influencia positiva posicionándose como guía y fuente de apoyo. Asperger insistió en que la conversación se diferencia de las pruebas psicológicas en que no debe estandarizarse, sino basarse en una comunicación auténtica entre el adulto y el niño.

Esta “conversación médica” (similar al método clínico-crítico de Piaget, mencionado anteriormente) se describe como un “arte de la mayéutica”, que permite el “nacimiento” de un ser espiritual. Por ello aconsejaba, específicamente a los profesionales, que hicieran preguntas sin imponer interpretaciones. El contenido de estas conversaciones podía incluir temas como la escuela, los intereses personales, la familia y las aspiraciones profesionales.

En última instancia, Asperger volvió a señalar que las dificultades y las fortalezas están interconectadas y deben apoyarse y comprenderse como un todo integrado dentro del individuo. Así, las personas autistas, incluso si pueden parecer distantes o poco interesadas en su entorno sociocultural, viven dentro de la sociedad, forman parte de ella y deben ser consideradas como miembros de pleno derecho. Asperger también enfatizó que la desviación de lo ordinario no es indicio de inferioridad y que todos los niños, sin importar sus particularidades, deben tener la oportunidad de encontrar su lugar en la sociedad.

c. El último texto de Asperger antes de su muerte

En su texto final, escrito antes de su muerte acaecida en 1980, Asperger ofrece una perspectiva sobre el autismo que difiere significativamente de las concepciones contemporáneas, en particular de la tríada autista de Lorna Wing, publicada aproximadamente en la misma época. Asperger (traducido y comentado en Rebecchi, 2024) critica la forma en que los médicos y educadores observan e interactúan con los niños autistas, argumentando que se basan en marcos analíticos estandarizados e inadecuados, así como en métodos educativos y comportamientos inapropiados que no respetan el funcionamiento autista. Subraya que, para interactuar de manera efectiva y duradera con un niño autista, es esencial reconocer sus especificidades y establecer una comunicación significativa para crear vínculos emocionales perdurables.

Explica que los niños autistas no aprenden por imitación y no se adaptan a los métodos escolares tradicionales, sino que deben ser guiados mediante el desarrollo de sus habilidades únicas.

También señala que el autismo podría ser mucho más frecuente de lo que comúnmente se cree y que podría identificarse con mayor facilidad si las personas supieran cómo reconocerlo. Y, una vez más, destaca los conflictos frecuentes entre los niños autistas y su entorno social debido a sus características específicas.

Asperger subraya además el valor social de las personas autistas, explicando que la diversidad humana

surge de la existencia de estos rasgos atípicos. Según él, los individuos autistas contribuyen significativamente al mundo y son esenciales para los logros científicos o artísticos de alto nivel. Así, desafía la idea de que el autismo y los rasgos autistas deban ser considerados como “discapacidades” o “trastornos”.

Además, sugiere incluso, en consonancia con las ideas de George Frankl (1957), con quien trabajó, que todo ser humano es capaz de manifestar comportamientos autistas. Destaca la noción de que la existencia humana está caracterizada por una tensión entre fuerzas opuestas y que existe un equilibrio entre formar parte de una comunidad y mantener un sentido de identidad propio.

El trabajo de Wing

a. La tríada autista de Wing y Gould (1979)

El artículo titulado “Severe Impairments of Social Interaction and Associated Abnormalities in Children: Epidemiology and Classification” se centra en un estudio epidemiológico realizado en el sudeste de Londres por Wing y Gould, publicado en 1979. Este estudio fue esencial en el desarrollo del concepto de la tríada autista. A diferencia de Asperger, que basó su trabajo en observaciones clínicas, Wing y Gould adoptaron un enfoque epidemiológico, con el objetivo de evaluar la prevalencia de estas condiciones dentro de una población definida.

Identificaron a 914 niños con discapacidades o trastornos del comportamiento en una zona específica de Londres en entornos de educación especial. Entre ellos, se seleccionaron 132 basándose en criterios específicos, la mayoría de los cuales presentaban discapacidades intelectuales, y la mitad mostraba deterioro intelectual profundo (menos de 40 de coeficiente intelectual). El estudio se centró en niños ya conocidos por los servicios de salud, educación o servicios sociales, lo que constituye un sesgo de muestreo significativo. Ellas propusieron en gran medida la idea de que el autismo existe en un continuo con la discapacidad intelectual.

Además, su artículo sugiere que el autismo infantil no es una entidad distinta, sino que representa un punto extremo en un continuo de trastornos (descrito más adelante en Wing, 1988, 1990, 2005).

Wing y Gould señalan que los niños con deterioro social a menudo presentan rutinas e intereses restringidos, lo que coincide con las observaciones de Asperger. Sin embargo, su estudio sugiere que estos rasgos están más estrechamente vinculados a la gravedad de los deterioros sociales y a la discapacidad intelectual que a un síndrome específico, como habían propuesto Kanner (1943, 1971) y Asperger.

b. El síndrome de Asperger según Lorna Wing (1981)

En 1981, Lorna Wing publicó un artículo en el que acuñó el término “síndrome de Asperger” (cabe señalar que Asperger había fallecido en 1980). Describió casos clínicos de individuos remitidos a servicios psiquiátricos y reconoció que su estudio probablemente estaba sesgado hacia los casos más graves, señalando además que no había examinado a personas que tuvieran éxito en empleos ordinarios.

Contrariamente a la idea de Asperger de una inteligencia generalmente elevada con fuertes capacidades cognitivas, Wing observó una variabilidad significativa en las habilidades intelectuales, con muchos individuos que presentaban retrasos intelectuales. También subrayó que aquellos clasificados con síndrome de Asperger a menudo carecían de sentido común, aunque podían poseer excelentes habilidades de memoria, argumentaba que su comprensión de conceptos abstractos era débil y que tenían dificultades para captar el significado profundo de la información.

Mientras que Asperger describía habilidades lingüísticas sofisticadas, Wing señaló deficiencias en la comunicación, incluyendo un contenido del habla empobrecido, dificultades de comprensión, discurso inapropiado y una tendencia a utilizar frases memorizadas. También identificó dificultades específicas de aprendizaje en áreas como la aritmética, la lectura y la escritura.

En contraste con la visión de Asperger sobre una creatividad fuerte e innata, Wing describió un proceso de pensamiento que a menudo era rígido y carente de originalidad y sugirió que las ideas nuevas surgían a menudo de puntos de partida inusuales más que de una creatividad genuina.

Mientras Asperger consideraba que, en general, el pronóstico de integración social era positivo, Wing adoptó una perspectiva muy diferente, enfocándose en los deterioros cognitivos, los trastornos psiquiátricos asociados y las dificultades de adaptación y subrayó que la autonomía social depende de varios factores, incluyendo las capacidades cognitivas, el temperamento y el apoyo social.

Discusión

La eliminación del síndrome de Asperger del DSM-5 representó un punto de inflexión significativo en la forma en que el autismo se conceptualiza dentro de los sistemas de clasificación psiquiátrica. Esta decisión puede analizarse desde múltiples perspectivas, pero

destacan dos consideraciones clave. En primer lugar, el síndrome de Asperger descrito en el DSM-IV tenía poca o ninguna relación con el trabajo original de Hans Asperger y era, en cambio, una construcción desarrollada por Lorna Wing. En este sentido, la conceptualización del autismo según Asperger nunca fue incluida en ningún manual diagnóstico importante de trastornos mentales, como el DSM o la CIE (*Clasificación Internacional de Enfermedades*). En segundo lugar, el propio Asperger no describía realmente el autismo como un trastorno psiquiátrico, sino más bien como un neurotipo o incluso como un rasgo de personalidad. Por lo tanto, la eliminación del término “Asperger” del DSM y, más ampliamente, del discurso psiquiátrico, puede interpretarse como un paso hacia el reconocimiento de la diversidad cognitiva, la despatologización del autismo, pero también como la creación de una confusión conceptual entre el autismo patológico y el no patológico, como se discute, por ejemplo, en el fenotipo ampliado del autismo.

La inclusión del síndrome de Asperger en el DSM-IV (1994) se basó en gran medida en el trabajo de Lorna Wing, y no en la investigación original de Asperger. Wing, quien inventó y acuñó el término “síndrome de Asperger” en 1981, lo desarrolló como parte de su trabajo más amplio sobre la tríada autista y los estudios epidemiológicos sobre los trastornos del desarrollo.

Sin embargo, la conceptualización del síndrome de Asperger por parte de Wing difería fundamentalmente de las descripciones originales de Asperger. Su trabajo se basaba principalmente en un enfoque epidemiológico más que en estudios de casos individuales, y sus criterios diagnósticos se centraban principalmente en déficits en la interacción social, comportamientos restrictivos y alteraciones en la comunicación.

Además, la muestra de investigación de Wing en su estudio de 1981 estaba compuesta principalmente por individuos remitidos a servicios psiquiátricos y con fuertes discapacidades intelectuales, lo que introdujo un sesgo de selección significativo hacia los casos más graves. Esto contrasta con las observaciones originales de Asperger, en las que describía a individuos con rasgos cognitivos y sociales altamente específicos, a menudo caracterizados por una gran capacidad intelectual, creatividad y una forma única de procesar la información. La versión del síndrome de Asperger según Wing, tal como fue incorporada posteriormente en el DSM-IV, no era por tanto una representación directa de la conceptualización de Asperger sobre el autismo, sino más bien una adaptación diseñada para encajar dentro del marco de su hipótesis del continuo autista.

Dado que el trabajo de Asperger nunca fue integrado formalmente en los manuales diagnósticos, se puede argumentar que la eliminación del “síndrome de Asperger” del DSM-5 no representa la exclusión de las ideas de Asperger de la clasificación psiquiátrica, porque en realidad nunca fueron incluidas (de hecho, se podría decir incluso que el “síndrome de Asperger” del DSM se parece mucho más al trabajo de Kanner que al de Asperger).

En cambio, lo que se eliminó (aunque no del todo, ya que tanto el Trastorno del Espectro Autista (TEA) como el síndrome de Asperger se basaban en el trabajo de Wing) fue una construcción que había sido inventada por Wing y que no reflejaba las descripciones reales de Asperger sobre el autismo.

Otro argumento fundamental a favor de la eliminación del síndrome de Asperger del DSM-5 es que el propio Asperger no conceptualizaba realmente el autismo como un trastorno en el sentido de la psiquiatría moderna. En lugar de considerar el autismo como una patología psiquiátrica, Asperger lo veía como una forma distinta de ser, un neurotipo con fortalezas y debilidades que no pueden separarse. Sus descripciones subrayaban que las personas autistas podían contribuir de manera significativa a la sociedad y que sus perfiles cognitivos únicos podían conducir a logros excepcionales en la ciencia, las matemáticas y las artes.

A diferencia del DSM, que clasifica el autismo como un trastorno con criterios diagnósticos bien definidos, el enfoque de Asperger era más fluido y holístico. Describía los rasgos autistas como parte de un amplio espectro de la diversidad humana, más que como síntomas de una condición médica. En sus trabajos posteriores, enfatizaba aún más que el autismo no debía ser visto únicamente en términos de déficits, sino más bien como un estilo cognitivo diferente, que conlleva su propio conjunto de fortalezas (lo cual contradice totalmente, en términos conceptuales, al TEA).

Desde esta perspectiva, la eliminación del síndrome de Asperger del DSM-5 puede interpretarse como un paso hacia el reconocimiento del autismo como una forma de alteridad y otredad cognitiva (Corbey & Leerssen, 1991; Wulf, 2016) y/o como diversidad cognitiva (Horn, 1989; Stich, 1988), entendida como diferentes maneras de pensar, una pluralidad de procesos mentales y funcionamientos cognitivos (por ejemplo, lenguaje, percepción, procesamiento de información, creatividad) (Rebecchi, 2023c), en lugar de una patología o una discapacidad. La integración del síndrome de Asperger dentro de la categoría más am-

plia del Trastorno del Espectro Autista en el DSM-5 fue recibida con controversias, pero nunca se basó en el trabajo original de Asperger.

Además, este cambio está en consonancia con el movimiento más amplio por la neurodiversidad (Singer, 1998, 2017), que, a veces, sostiene que el autismo no es ni una discapacidad ni un trastorno que deba ser “curado”, sino más bien una variación natural de la cognición humana. La eliminación del síndrome de Asperger de la clasificación psiquiátrica puede por tanto interpretarse como un reconocimiento de que el autismo no debe definirse a través de una perspectiva médica, sino más bien desde una comprensión de la diversidad neurológica en la biología, la psicología cognitiva y evolutiva, la ecología y la antropología (Rebecchi, 2025).

Conflicto de intereses: *el autor declara no tener conflicto de intereses.*

Referencias bibliográficas

- American Psychiatric Association. (2003). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed. TR). American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.). American Psychiatric Publishing.
- Asperger, H. (1944). Die “autistischen Psychopathen” im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 117, 76–136. <https://doi.org/10.1007/BF01837709>
- Corbey, R., & Leerssen, J. (1991). Studying alterity: backgrounds and perspectives. *Alterity, Identity, Image: Selves and Others in Society and Scholarship*. Rodopi.
- Frankl, G. (1957). *Autism in childhood: An attempt of an analysis (Unpublished manuscript)*. Kenneth Spencer Research Library, The University of Kansas.
- Horn, J. L. (1989). Cognitive diversity: A framework of learning. En: P. L. Ackerman, R. J. Sternberg et R. Glaser (dir.), *Learning and individual differences: Advances in theory and research* (p. 61–116). W. H. Freeman.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217–250.
- Kanner, L. (1971). Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 1(2), 119–145. <https://doi.org/10.1007/bf01537953>
- Rebecchi, K. (2023a). Niños Autistas: Hans Asperger. *Kindle Direct Publishing*.
- Rebecchi, K. (2023b). Autismo: Los Escritos Fundacionales de Hans Asperger. *Kindle Direct Publishing*.
- Rebecchi, K. (2023c). Neurodiversité et autisme: entre handicap et différence, science et idéologie (Neurodiversity and autism: between disability and difference, science and ideology). *Journal of Neurodiversity*, 1(1), 25–51. Hal-04142256.
- Rebecchi, K. (2024). 'Early childhood autism, Asperger type', by H. Asperger (1982). *History of psychiatry*, 35(3–4), 363–376. <https://doi.org/10.1177/0957154X241248261>
- Rebecchi, K. (2025). Beyond “autism spectrum disorder”: toward a redefinition of the conceptual foundations of autism. *AIMS Medical Science*, 12(2). <https://doi.org/10.3934/medsci.2025012>
- Singer, J. (1998). *Odd people in: The birth of community amongst people on the Autistic Spectrum*. (Bachelor's thesis). University of Technology Sydney.
- Singer, J. (2017). *NeuroDiversity: The birth of an idea*. Independently published.
- Stich, S. (1988). Reflective equilibrium, analytic epistemology and the problem of cognitive diversity. *Synthese*, 74(3), 391–413. <http://www.jstor.org/stable/20116509>
- Wing, L., & Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 9(1), 11–29. <https://doi.org/10.1007/BF01531288>
- Wing L. (1981). Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychological medicine*, 11(1), 115–129. <https://doi.org/10.1017/s0033291700053332>
- Wing, L. (1988). The continuum of autistic characteristics. In E. Schopler & G. B. Mesibov (Eds.), *Diagnosis and assessment in autism* (pp. 91–110). Plenum Press. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0792-9_7
- Wing, L. (1990). What is autism?. In: Ellis, K. (eds) *Autism. Therapy in Practice Series*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-6924-8_1
- Wing, L. (2005). Problems of Categorical Classification Systems. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, 583–605. <https://doi.org/10.1002/9780470939345.ch21>
- Wulf, C. (2016). *Exploring Alterity in a Globalized World*. Routledge.

Religión y salud mental en la población LGBTQ+: una revisión

Religion and Mental Health in the LGBTQ+ community: a review

Valentina Belalcazar Vivas¹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i169.899>

Resumen

A lo largo de la historia, la comunidad LGBTQ+ ha sido víctima de estigma y discriminación por tener una orientación sexual, identidad y expresión de género diferente al establecido por la sociedad. Gran parte de esta exclusión ha sido impulsada por la religión, la cual se respalda en la Biblia para condenar la diversidad. Este rechazo sistemático ha contribuido al maltrato de estos individuos por los sistemas de salud, además de presentar mayores obstáculos para el acceso. Aun así, un porcentaje importante de esta población pertenece, voluntaria o involuntariamente, a grupos religiosos. Este artículo de revisión narrativa tiene como objetivo comprender y sintetizar la literatura existente sobre la compleja relación entre la religión y la salud mental de la comunidad LGBTQ+. Aunque las religiones han progresado hacia la aceptación, lo cual puede contribuir positivamente a la salud mental en esta minoría, la mayoría mantiene una posición de rechazo y desaprobación. Esta discriminación se ha asociado a mayores tasas de estigma internalizado, peor calidad de vida, mayor depresión, ansiedad, suicidio, abuso de sustancias y participación en actividades sexuales de riesgo, lo que pone a esta población en riesgo de otros eventos adversos en salud, como lo es contraer VIH. Es necesario que las escuelas de medicina formen a sus alumnos y residentes en abordajes holísticos que comprendan la religiosidad y espiritualidad. Se deben realizar más investigaciones en esta minoría en diferentes contextos para entender cómo abordar esta temática y generar mejores resultados en la atención en salud.

Palabras clave: salud mental, religión, LGBTQ+

Abstract

Throughout history, members of the LGBTQ+ community have been victims of stigma and discrimination due to their sexual orientation, gender identity, and expression differing from societal norms. Much of this exclusion has been driven by religion, which often uses biblical references to condemn diversity. This systematic rejection has led to mistreatment of these individuals by healthcare systems and has posed significant barriers to access. Despite this, a substantial percentage of this population is, either voluntarily or involuntarily, affiliated with religious groups. This review article aims to understand and synthesize existing literature on the complex relationship between religion and the mental health of the LGBTQ+ community. A narrative synthesis was performed. Although some religions have made progress towards acceptance, which can positively impact the mental health of this minority, the majority still maintain a stance of rejection and disapproval. This discrimination has been associated with higher rates of internalized stigma, poorer quality of life, increased depression, anxiety, suicide, substance abuse, and participation in risky sexual activities with multiple partners, which puts this population at risk for other adverse health events, such as contracting HIV. It's essential for medical schools to train their students and residents in holistic approaches that encompass religiosity and spirituality. Further research is needed within this minority in diverse contexts to understand how to address these issues and improve health care outcomes.

Keywords: mental health, religion, LGBTQ+

RECIBIDO 8/7/2024 - ACEPTADO 27/11/2024

¹Médica, Universidad de Pamplona. <https://orcid.org/0009-0002-2897-7043>

Correspondencia:

vberesearch@gmail.com



Introducción

Los miembros de la comunidad LGBTQ+ experimentan desafíos únicos de su ambiente a nivel social, emocional y psicológico. Han sido maltratados y marginalizados por los sistemas de salud (Moagi et al., 2021) y presentan obstáculos mayores para acceder a una atención en salud de calidad (Duby et al., 2018).

La preferencia de los profesionales de salud heterosexuales hacia pacientes de su misma orientación sexual y la falta de educación sobre las necesidades en salud de esta comunidad hacen que la calidad de la atención sea menor (Casanova-Perez et al., 2021). Se ha reportado que esta minoría experimenta más barreras para acceder a los servicios de salud (Conron et al., 2010). Aquellos pertenecientes a esta comunidad que viven con VIH reportaron que se les ha negado el acceso, que los profesionales de la salud han usado lenguaje inapropiado, no los tocan o lo hacen con mucha precaución, y los han culpado por su estado de salud (Lambda Legal Legacy, 2014). Estas conductas discriminatorias hacen que la población no busque ayuda, lo que tiene efectos deletéreos sobre su salud.

La religión ha servido a la humanidad como herramienta para responder a cuestiones de identidad y existenciales, además de ofrecer pautas morales que determinan el comportamiento en sociedad y propician la creación de una comunidad entre los creyentes. La autoridad moral de la religión se ha usado como argumento para rechazar y condenar a los miembros de la población LGBTQ+. El cristianismo, considerada la religión más influyente del mundo, clasifica las relaciones no heterosexuales como "abominación" e indica que aquellos que incurran en estas conductas "han de ser muertos", según el pasaje bíblico levítico 20:13. En el islam, otra orden prominente, se describe en el Corán como Lot, hijo de Terah, reprendió a los hombres que cometieron "actos infames que ningún hombre había cometido antes" y cuestionó el porqué de su orientación sexual. Posteriormente, Allah envió a los ángeles a condenar a muerte a estos hombres "corruptos".

Estas doctrinas se citan como argumento para aprobar leyes, prácticas sociales y culturales que discriminan a la comunidad, llevando a persecución, violencia e incluso la muerte. Por tanto, se requiere cuidadosa consideración ya que la religión puede influenciar significativamente la salud mental, la cual está en riesgo significativo de ser afectada en esta población en comparación con individuos heterosexuales y cisgénero (Bränström et al., 2024).

En este contexto de discriminación, la religión tiene un impacto variado dependiendo de las diferentes denominaciones doctrinales, pudiendo ser usada para

deshumanizar y segregar a la comunidad de participar en actividades espirituales al ser considerada por la población LGBTQ+ como un ambiente inseguro (Taylor y Cuthbert, 2018). Algunas religiones reciben más positivamente a estos individuos y promueven la inclusión en la comunidad religiosa. Estudios han demostrado que aquellos que se relacionan con grupos religiosos reafirman resultados de salud mental positivos (Gattis et al., 2014)). Una encuesta realizada en el 2022 a la comunidad LGBTQ+ joven de Estados Unidos mostró que, aquellos para los que la religión o espiritualidad era importante o muy importante, reportaron tasas significativamente más bajas de síntomas depresivos en comparación a aquellos que indicaron que es poco o nada importante (The Trevor Project, 2022).

Entender los problemas de salud mental en esta población integrando la religión como componente clave del desarrollo biopsicosocial puede mejorar los resultados terapéuticos y la relación médico-paciente, ya que la religión puede servir como fuente de apoyo y aceptación, o convertirse en un estresor que promueva la patología psiquiátrica. El objetivo de esta revisión es comprender y sintetizar la literatura existente sobre la compleja relación entre la discriminación religiosa, religiosidad y la salud mental en la comunidad LGBTQ+.

Materiales y métodos

Se usaron diferentes bases de datos como PubMed, EMBASE y SciELO, se introdujeron palabras claves como "LGBTQ", "lesbianas", "gays", "bisexual", "transgénero", "queer", "religión", "salud mental", "impacto" y "relación" para limitar los resultados a publicaciones relevantes al objetivo. Se realizó una búsqueda que cubriera los años 2000 al 2024 para abarcar las tendencias actuales del tema. Los criterios de inclusión para admitir los artículos fueron: ser publicados en inglés o español y abordar la relación entre salud mental y religión de aquellos que se identifican como parte de la comunidad LGBTQ+. Los criterios de exclusión fueron: enfocarse en otro tipo de población o no abarcar la relación a estudiar. En total, se usaron 21 artículos que cumplieron los criterios de inclusión para la elaboración de esta revisión. A continuación, se realiza una síntesis narrativa de los hallazgos.

Resultados

Discriminación religiosa y salud mental

Las doctrinas religiosas influyen sobre la salud de todos, incluso sobre la de los que no las profesan. Mu-

chas religiones promueven en sus textos guía el cuidado del cuerpo y la mente en honra a la divinidad, llegando a su asociación con instituciones de salud para la integración de los principios religiosos en la atención médica, como ocurre en países donde predomina el islam.

Una revisión de la literatura reportó que los profesionales de la salud con afiliaciones religiosas tienen actitudes negativas frente a las personas LGBTQ+ (Westwood, 2022). Se indagó sobre las objeciones al estilo de vida LGBTQ+ en los profesionales de salud que trabajan con esta población, y se encontró que aquellos que interpretan la biblia literalmente tienen más probabilidades de ser resistentes frente a discusiones reflexivas, moderación de sus creencias y actitudes.

Un estudio realizado en trabajadores sociales de los Estados Unidos reveló que aquellos que tienen afiliaciones religiosas y conservadoras apoyan leyes discriminatorias que impiden la igualdad de derechos, impactando negativamente en la salud de estos individuos (Lennon-Dearing y Delavega, 2016).

Otro estudio realizado en residentes de medicina interna del mismo país mostro que un 3 % de la muestra “se sentiría incomodo tratando a pacientes transgénero por razones personales, morales o religiosas” (Johnston y Shearer, 2017), aunque no se exploró como esta convicción afectaba su práctica médica.

Un estudio realizado en enfermeros con afiliaciones al islam reveló que estos reportaban niveles más altos de homofobia y actitudes negativas hacia las lesbianas y gays (Aynur et al., 2020).

A pesar de que la homosexualidad fue removida del *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales* (DSM) en 1973, ya que no se considera un trastorno, la terapia de conversión, la cual tiene como objetivo cambiar la orientación sexual, identidad de género o expresión de género de un individuo basados en un contexto religioso, sigue vigente. Esta “terapia” se ha catalogado como antiética y ha sido rechazada por múltiples asociaciones médicas al no tener evidencia alguna (Human Rights Campaign [HRC], s.f.), puesto que pretende “curar” a un individuo sin enfermedad, y se ha asociado con pobre salud mental (Flentje et al., 2014; Weiss et al., 2010). La participación en estas terapias suele ser involuntaria y motivada por presión familiar.

Las personas de color que pertenecen a la comunidad LGBTQ+ tienen más dificultad para acceder a los servicios de salud mental (Center for Disease Control and Prevention [CDC], 2023), esto puede deberse a los costos, al racismo, la ubicación geográfica, el estig-

ma sobre la salud mental y a factores culturales (American Psychiatric Association [APA], s.f.). En consecuencia, tienen mayor probabilidad de sufrir algún trastorno de salud mental (Choi et al., 2021; Pollit y Mallory, 2021). Un estudio realizado en hombres que tienen sexo con hombres (HSH), miembros de la Iglesia Negra, reveló que la institución es de gran importancia para los participantes por su capacidad de integración de la religión con la familia y la comunidad, por lo que no son capaces de abandonar sus hogares religiosos dada la relevancia cultural de la iglesia, y, por tanto, deciden ocultar su sexualidad para evitar discriminación (Quinn et al., 2016).

Aceptar abiertamente la orientación, identidad o expresión de género se ha asociado tanto a beneficios para la salud mental como a menor riesgo de padecer un trastorno mental (Pachankis et al., 2015; Suppes et al., 2021), sin embargo, el miedo a “salir del closet” instigado por la discriminación religiosa impide a los miembros de esta comunidad sopesar esta opción, convirtiendo este secreto en un estresor con efectos deletéreos para la salud mental (Suppes et al., 2021).

Conflicto entre religiosidad y salud mental

Según una encuesta realizada en el 2022 a la comunidad LGBTQ+ joven de Estados Unidos, 1 de cada 5 (20 %) jóvenes reportó que la religión era importante o muy importante para ellos, además, 1 de cada 4 (25 %) indicó incurrir en oración, meditación o reflexión privada por lo menos una vez a la semana o incluso a diario (The Trevor Project, 2022).

Debido al rechazo hacia la población LGBTQ+, existe un conflicto entre la identidad sexual y de género y la identidad religiosa. Muchas promueven un discurso homofóbico, el cual, para los miembros activos de estas religiones, es una fuente directa de estigma y actitudes anti LGBTQ+, que contribuye a la construcción y perpetuación de la homofobia internalizada (Barnes y Meyer, 2012), la cual se ha relacionado negativamente con una peor salud mental y calidad de vida (Lauricella et al., 2017; Wen y Zheng 2019).

Una revisión sistemática encontró que la mayoría de individuos LGBTQ+ ha tenido malas experiencias con la religión, manifestadas como micro agresiones y abusos basados en la identidad sexual. El conflicto entre identidad sexual e identidad religiosa y el no poder participar en las prácticas religiosas impacta su salud mental, con mayores tasas de depresión, ansiedad, suicidio, abuso de sustancias y actividades sexuales de alto riesgo (Goodwin et al., 2022). Debido a este rechazo sistemático, los miembros de la comunidad LGBTQ+

son cautelosos al interactuar con estas organizaciones y terminan abandonando estas instituciones de fe a pesar de querer participar (McCann et al., 2020).

A pesar de la ambivalencia entre identidades, el pertenecer a grupos religiosos que aceptan a la comunidad puede servir como factor protector ante la discriminación y depresión (Gattis et al., 2014; Page et al., 2013). Algunos investigadores encontraron que los miembros de la comunidad LGBTQ+ experimentan emociones positivas en un ambiente religioso abiertamente receptor de su identidad (Valen y Graham, 2024).

Un estudio realizado en población joven perteneciente a la comunidad LGBTQ+ encontró que aquellos que viven en ambientes religiosos que apoyan la homosexualidad tenían tasas significativamente más bajas de síntomas de abuso de alcohol y menor número de parejas (Hatzenbuehler et al., 2012). Una encuesta evidenció que, cuando los participantes queer y cristianos fueron expuestos a páginas web de iglesias que los apoyan abiertamente, tuvieron mayores expectativas de ser aceptados que cuando fueron expuestos a iglesias que los rechazaban, demostrando la importancia de los medios usados por las entidades para abordar esta población en sus expectativas de integración a la comunidad religiosa (Hugues y Rouse, 2023).

Discusión

La relación entre salud mental y religión en la comunidad LGBTQ+ es compleja. Hay evidencia que apoya los efectos tanto negativos como positivos que la religión puede tener en la salud mental de estos individuos. Se ha planteado que uno de los retos principales para aquellos que son miembros activos de alguna religión es lograr la armonía de identidades aparentemente contradictorias. Un estudio realizado en miembros de la comunidad que se identificaban como cristianos reportó que la religiosidad estaba asociada a mayores niveles de bienestar eudamónico y menores niveles de ansiedad y depresión (Boppana y Gross, 2019). Aquellos pertenecientes a religiones afirmantes de la identidad LGBTQ+ tenían menores niveles de depresión y homofobia internalizada, y niveles más altos de bienestar eudamónico en comparación a aquellos con afiliaciones que rechazan la homosexualidad. Además, se indicó que los altos niveles de asistencia a la iglesia servían como moderadores entre la religiosidad y el bienestar psicológico. Si bien 1 de cada 5 miembros (20 %) de la comunidad reportaron que la religiosidad y/o espiritualidad era importante para ellos, el no poder reconciliar las dos identidades tiene efectos significativos en la

salud mental, siendo asociado a mayores tasas de pensamientos suicidas en adultos jóvenes. Aunque dejar la religión se ha asociado a menores tasas de homofobia internalizada por mediación de la identidad, se mantiene una tasa significativa de pensamientos suicidas aún después del abandono de la religión, posiblemente por una alteración en los sistemas de apoyo (Gibbs y Goldbach, 2015).

Estas dificultades para la coexistencia de dos ideologías que históricamente han sido opuestas pueden contribuir a que esta población tenga menos probabilidades de tener alguna afiliación religiosa, como se ha reportado en encuestas (Murray et al., 2008).

Un estudio demostró que esta comunidad usa los mecanismos de afrontamiento positivos relacionados con la religión menos que los heterosexuales (Lauricella et al., 2017), lo cual se debe al rechazo experimentado por esta minoría. Un estudio reportó que aquellos que crecen en comunidades religiosas frecuentemente se sienten desconectados y en conflicto con sus identidades, e intentan cambiar sus atracciones para mantenerse al margen de las enseñanzas doctrinales, pero finalmente optan por desligarse de la religión, “salir del closet” y redefinir sus valores y creencias para reconciliar el conflicto entre su sexualidad y la religión (Dahl y Galliher, 2012).

La relación entre salud mental y la población LGBTQ+ está mediada por el contexto sociocultural. La moral social condena la diferencia mediante estigmatización y rechazo, que resulta nocivo para la salud mental, y no se responsabiliza del daño argumentando el “buen hacer”, suponiendo que el pertenecer a este grupo se trata de una elección. Además de la estigmatización por parte del sistema de salud, esta población experimenta rechazo en otros contextos sociales, sobre todo en la adolescencia, lo que contribuye al riesgo de sufrir algún trastorno mental. Algunos estudios han descrito a los colegios como ambientes estresores debido a la existencia de homofobia y transfobia (Eick et al., 2016; Gattis et al., 2014). El *bullying* y la violencia ejercida por sus condiscípulos puede llevar a pobre desempeño académico, baja motivación y asistencia a clases (McCann et al., 2020). Estos retos experimentados por la juventud LGBTQ+ pueden conducir a mayores tasas de ansiedad, depresión, suicidio y abuso de sustancias en comparación con la población heterosexual (Gattis et al., 2014). En ambientes religiosos con poco apoyo de la identidad sexual, se han reportado tasas significativamente más altas de abuso de alcohol, cigarrillo y cannabis (Goodwin et al., 2022)

Este ambiente nocivo hace que los miembros de la

comunidad, sobre todo los jóvenes, sean más vulnerables al bullying y a la falta de vivienda (Russell y Fish, 2016), que empeora el panorama de su salud mental. La raza, el estado socioeconómico y la identidad de género añaden mayor complejidad a la relación con la salud mental, aumentando la desigualdad dentro de la comunidad (Bostwick et al., 2014), y, por tanto, la vulnerabilidad psicológica.

Intervenir sobre el victimario mejora la percepción y trato hacia la comunidad LGBTQ+, y, en consecuencia, mejora las actitudes conductuales, cognitivas y emocionales de esta población (Eick U et al., 2016). La estricta doctrina de las diferentes denominaciones religiosas puede causar sentimientos de aislamiento y rechazo en esta comunidad (Page et al., 2013), creando conflictos entre la sexualidad y la religión, que lleven a problemas de salud mental.

Desde la pena capital hasta el rechazo en forma de microagresiones en sociedades supuestamente receptoras de la diversidad, se ha documentado en estos individuos mayor riesgo de padecer enfermedades mentales en comparación con la contraparte heterosexual y cisgénero, esto debido al estrés crónico por ser parte de este grupo (Meyer, 2003).

Además, la falta de una red de apoyo, especialmente familiar, expone a estos individuos a una menor autoestima, peor estado de salud, riesgo de depresión, abuso de sustancias e ideación suicida (Ryan et al., 2010). Un estudio demostró que la afiliación religiosa está fuertemente relacionada con el grado de aceptación familiar y los puntajes en escalas de depresión; la aceptación familiar estuvo inversamente asociada con puntajes indicativos de depresión, a mayor nivel de aceptación, menores puntaje, esta relación fue significativa (Miller et al., 2020).

La homofobia internalizada propiciada por la discriminación se asocia a peores desenlaces de salud mental en la comunidad. La mayor incidencia de enfermedades mentales predispone a estos individuos a otros riesgos en salud, como lo es el contraer VIH. La población LGBTQ+ tiene más riesgo de infectarse que la población general, especialmente los HSH y las mujeres transgénero. Las personas con enfermedades psiquiátricas tienen más probabilidades de sufrir infección VIH (Yehia et al., 2014), y entre ellas, aquellas con trastornos mentales severos tienen mayor riesgo de transmitir el VIH, y la prevalencia de la infección es más alta en comparación con la población general (Knights et al., 2017). Se ha descrito ampliamente a lo largo de la historia natural del VIH la relación entre el estigma, la aceptación y la religiosidad (Wilandika et al., 2022). Combinar el rechazo hacia la identidad

sexual y de género con la discriminación hacia las personas que viven con VIH por parte de las instituciones religiosas puede afectar severamente la salud mental y calidad de vida de estas personas.

En la actualidad, la relación entre religión y la comunidad LGBTQ+ se ha fortalecido positivamente debido a la progresión de la ideología teológica. Gracias a las nuevas generaciones, el daño psicológico causado por el rechazo religioso ha quedado expuesto ante todos, promoviendo el diálogo y el respeto. Anteriormente, las órdenes religiosas predicaban doctrinas predominantemente conservadoras que rechazaban rotundamente cualquier tipo de relación erótica y/o afectiva que no fuese heterosexual y cisgénero, sin embargo, algunas instituciones como la Iglesia Episcopal han adoptado políticas inclusivas de la diversidad. Además, los miembros de las comunidades religiosas se han organizado para promover la aceptación en su entorno. El individuo LGBTQ+ contemporáneo tiene entonces más opciones si desea recurrir a la religiosidad, o puede inclinarse por la espiritualidad, explorando diferentes corrientes filosóficas y místicas alejadas de lo teológico, que pueden aportar positivamente a su viaje de autoconocimiento y dirección de vida.

Aún queda un largo camino por recorrer, a pesar de que se ha demostrado que una recepción abierta hacia esta población por parte de las religiones disminuye las tasas de morbilidad psiquiátrica, muchas de estas organizaciones se mantienen firmes en su posición de discriminación. Un artículo de revisión para una denominación cristiana indicó que “la homosexualidad no honra la necesidad de una rica diversidad de perspectivas y género en la humanidad y las relaciones sexuales. Las relaciones del mismo sexo no pueden proveer esto para cada cónyuge, ni pueden proveer a los hijos con una conexión profunda a cada mitad de la humanidad a través de un padre de cada género” (Keller, 2015), esta conclusión se afirmó citando a la Biblia como argumento. Muchos países aún consideran toda forma de interacción no heterosexual como ilegal, por lo que se niega el derecho de existir libremente, y, en consecuencia, de acudir al sistema de salud sin repercusiones. En Brunei, ser parte de la población LGBTQ+ es condenado a la pena de muerte, lo que implica una barrera intraspasable para el acceso a la salud y es una violación de los derechos humanos.

La Asociación Mundial de Psiquiatría ha indicado que los psiquiatras deben tener en cuenta todos los factores que impactan en la salud mental de un individuo, independientemente de su orientación espiritual, religiosa o filosófica, por lo que propone que se

haga un abordaje de la espiritualidad (tanto teológica como mística no teológica) en evaluaciones completas de los pacientes, esto es, de los elementos biopsicosociales, culturales y espirituales (Moreira-Almeida et al., 2014). A pesar de evidenciar esta necesidad en un abordaje más completo que permita brindar una mejor atención en salud, pocos currículos en facultades de medicina y formación de especialistas en psiquiatría incluyen entrenamiento en esta área (Moreira-Almeida et al., 2016). Esta falta de formación en los profesionales de salud puede limitar el acceso y adherencia a los tratamientos en los pacientes de la comunidad LGBTQ+ que estén afiliados a alguna religión. La encuesta realizada a jóvenes LGBTQ+ de Estados Unidos en el 2023 reveló que el 56 % de los encuestados que quería acceder a servicios de salud mental en el último año no pudo hacerlo, incluyendo 3 de cada 5 individuos transgénero y no binarios (The Trevor Project, 2023). Además, ciertos estudios han demostrado que una minoría de centros de atención de salud mental y abuso de sustancias tienen programas específicos para la comunidad LGBTQ+ (Williams y Fish, 2020).

Una fortaleza de esta revisión es que resalta la importancia de la relación entre religión y salud mental en la comunidad LGBTQ+, enfatizando cómo la discriminación religiosa afecta negativamente la salud mental y el potencial que la religiosidad tiene para causar un efecto positivo en estos individuos si son aceptados sin perjuicios, con valiosa información que puede ayudar a los profesionales de salud a comprender el impacto bidireccional que tienen entre sí y aplicar esta información a la práctica clínica para brindar una mejor atención en salud.

En cuanto a las limitaciones de este artículo, cabe señalar, que todos los estudios incluidos fueron realizados en países europeos, asiáticos y estadounidenses, donde la cultura y la influencia de ciertas religiones es diferente al contexto de América del Sur, por lo que se tiene poca información de cómo se comporta este vínculo en las sociedades de esa región.

Es imperativo que se realicen más investigaciones en torno al tema que permitan establecer intervenciones y tratamientos que reconozcan la importancia de los elementos religiosos y espirituales en esta población en el desarrollo de trastornos mentales y/o herramientas protectoras, sobre todo en países de América del Sur, con un contexto social, político y cultural diferente al del resto del mundo, y donde la religión aún tiene marcada influencia.

Conclusión

A lo largo de la historia, la religión ha sometido a los individuos LGBTQ+ a discriminación, rechazo, estigmatización y violencia, lo cual afecta negativamente la salud de esta población, y está asociada a mayores tasas de homofobia internalizada, peor calidad de vida, mayor depresión, suicidio, ansiedad, abuso de sustancias y participación en actividades sexuales de riesgo, que pone a la comunidad en riesgo de otros eventos adversos en salud, como lo es contraer la infección por VIH.

La progresión ideológica de estas doctrinas hacia la aceptación de la diversidad trae beneficios de salud física y mental para la comunidad, puesto que disminuye el riesgo de trastornos psiquiátricos, mejora la autoestima y el estado de salud general. Es imperativo que las escuelas de medicina y demás profesiones de salud formen a sus alumnos en abordajes holísticos que comprendan la religiosidad y espiritualidad y su impacto en la salud. Se deben realizar más investigaciones en esta minoría en diferentes contextos socio-culturales para entender más profundamente cómo abordar esta temática y generar mejores resultados en la atención en salud.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- American Psychiatric Association (s/d). *Mental health disparities: diverse populations*. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/diversity/education/mental-health-facts>. Último acceso: 29 de junio de 2024
- Aynur, U., Gamze, A., & Cennet, U. (2020). Attitudes of nurses to lesbian, gay, bisexual and trans (LGBT) individuals in Turkey. *International Journal of Caring Sciences*, 13(3), 1914–1922
- Barnes, D. M., & Meyer, I. H. (2012). Religious affiliation, internalized homophobia, and mental health in lesbians, gay men, and bisexuals. *The American journal of orthopsychiatry*, 82(4), 505–515. <https://doi.org/10.1111/j.1939-0025.2012.01185.x>
- Boppana, S., & Gross, A. M. (2019). The impact of religiosity on the psychological well-being of LGBT Christians. *Journal of Gay & Lesbian Mental Health*, 23(4), 412–426. <https://doi.org/10.1080/19359705.2019.1645072>
- Bostwick, W. B., Meyer, I., Aranda, F., Russell, S., Hughes, T., Birkett, M., & Mustanski, B. (2014). Mental health and suicidality among racially/ethnically diverse sexual minority youths. *American journal of public health*, 104(6), 1129–1136. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301749>
- Casanova-Perez, R., Apodaca, C., Bascom, E., Mohanraj, D., Lane, C., Vid-yarthi, D., Beneteau, E., Sabin, J., Pratt, W., Weibel, N., & Hartzler, A. L. (2022). Broken down by bias: Healthcare biases experienced by BIPOC and LGBTQ+ patients. AMIA, Annual Symposium proceedings. *AMIA Symposium*, 2021, 275–284.
- Center for Disease Control and Prevention (s/d). *Prioritizing minority mental health*. <https://www.cdc.gov/healthequity/features/minority-mental-health/index.html>. Último acceso: 29 de junio de 2024.
- Choi, S., Wilson, B., Mallory, C. (2021, enero). Black LGBT adults in the US: LGBT well-being at the intersection of race. Williams Institute.

<https://williamsinstitute.law.ucla.edu/wp-content/uploads/LGBT-Black-SES-Jan-2021.pdf>

Conron, K. J., Mimiaga, M. J., & Landers, S. J. (2010). A population-based study of sexual orientation identity and gender differences in adult health. *American journal of public health*, 100(10), 1953–1960.

<https://doi.org/10.2105/AJPH.2009.174169>

Dahl, A., & Galliher, R. V. (2012). The Interplay of Sexual and Religious Identity Development in LGBTQ Adolescents and Young Adults: A Qualitative Inquiry. *Identity*, 12(3), 217–246.

<https://doi.org/10.1080/15283488.2012.691255>

Duby, Z., Nkosi, B., Scheibe, A., Brown, B., & Bekker, L. G. (2018). 'Scared of going to the clinic': Contextualising healthcare access for men who have sex with men, female sex workers and people who use drugs in two South African cities. *Southern African journal of HIV medicine*, 19(1), 701.

<https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v19i1.701>

Eick, U., Rubinstein, T., Hertz, S., & Slater, A. (2016). Changing attitudes of high school students in Israel toward homosexuality. *Journal of LGBT Youth*, 13(1–2), 192–206. <https://doi.org/10.1080/19361653.2015.1087930>

Flentje, A., Heck, N. C., & Cochran, B. N. (2014). Experiences of ex-gay individuals in sexual reorientation therapy: reasons for seeking treatment, perceived helpfulness and harmfulness of treatment, and post-treatment identification. *Journal of homosexuality*, 61(9), 1242–1268.

<https://doi.org/10.1080/00918369.2014.926763>

Gattis, M. N., Woodford, M. R., & Han, Y. (2014). Discrimination and depressive symptoms among sexual minority youth: is gay-affirming religious affiliation a protective factor? *Archives of sexual behavior*, 43(8), 1589–1599. <https://doi.org/10.1007/s10508-014-0342-y>

Gibbs, J. J., & Goldbach, J. (2015). Religious Conflict, Sexual Identity, and Suicidal Behaviors among LGBT Young Adults. *Archives of suicide research: official journal of the International Academy for Suicide Research*, 19(4), 472–488. <https://doi.org/10.1080/13811118.2015.1004476>

Goodwin M, Ruggiano N, Payne N. (2022, octubre). *The Impact of Religious Trauma on the LGBTQ+ Community: A Systematic Review*. University of Alabama. <https://ir-api.ua.edu/api/core/bitstreams/2ed055d9-bb8f-4b9a-a576-384b5c02f50d/content>

Hatzenbuehler, M. L., Pachankis, J. E., & Wolff, J. (2012). Religious climate and health risk behaviors in sexual minority youths: a population-based study. *American journal of public health*, 102(4), 657–663.

<https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300517>

Hugues, J. C., & Rouse, S. V. (2023). Everyone Belongs Here: How Affirming and Non-Affirming Church Messages and Imagery Cause Different Feelings of Acceptance in LGBTQ+ Christians. *Journal of Psychology and Theology*, 51(4), 523–536. <https://doi.org/10.1177/00916471231185811>

Human Rights Campaign (s/d). The Lies and Dangers of «Conversion Therapy». <https://www.hrc.org/resources/the-lies-and-dangers-of-reparative-therapy>. Último acceso: 29 de junio de 2024

Hwahng, S. J., & Kaufman, M. R. (2023). *Global LGBTQ Health: Research, Policy, Practice, and Pathways*. Springer.

Johnston C.D., Shearer L.S. (2017). Internal medicine resident attitudes, prior education, comfort, and knowledge regarding delivering comprehensive primary care to transgender patients, *Transgender Health* 2:1, 91–95, DOI: [10.1089/trgh.2017.0007](https://doi.org/10.1089/trgh.2017.0007).

Keller T. (2015). The Bible and same sex relationships: A review article. *Redeemer Churches & Ministries*. <https://www.redeemer.com/redeemer-report/article/the-bible-and-same-sex-relationships-a-review-article>

Knights, M. J., Chatziagorakis, A., & Kumar Buggineni, S. (2017). HIV infection and its psychiatric manifestations: A clinical overview. *BJPsych Advances*, 23(4), 265–277. doi:[10.1192/apt.bp.116.016311](https://doi.org/10.1192/apt.bp.116.016311)

Lauricella, S. K., Phillips, R. E., 3rd, & Dubow, E. F. (2017). Religious Coping with Sexual Stigma in Young Adults with Same-Sex Attractions. *Journal of religion and health*, 56(4), 1436–1449.

<https://doi.org/10.1007/s10943-017-0374-4>

Lennon-Dearing, R., & Delavega, E. (2016). Do Social Workers Apply

“Love Thy Neighbor as Thyself” to Gay, Lesbian, Bisexual, and Transpersons in the South? *Journal of Homosexuality*, 63(9), 1171–1193.

<https://doi.org/10.1080/00918369.2016.1150058>

McCann, E., Donohue, G., & Timmins, F. (2020). An Exploration of the Relationship Between Spirituality, Religion and Mental Health Among Youth Who Identify as LGBTQ+: A Systematic Literature Review. *Journal of religion and health*, 59(2), 828–844.

<https://doi.org/10.1007/s10943-020-00989-7>

Meyer I. H. (2003). Prejudice, social stress, and mental health in lesbian, gay, and bisexual populations: conceptual issues and research evidence. *Psychological bulletin*, 129(5), 674–697.

<https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.5.674>

Miller, K. K., Watson, R. J., & Eisenberg, M. E. (2020). The Intersection of Family Acceptance and Religion on the Mental Health of LGBTQ Youth. *Annals of LGBTQ Public and Population Health*, 1(1), 27–42.

<https://doi.org/10.1891/lgbtq.2019-0005>

Moagi, M. M., van Der Wath, A. E., Jiyane, P. M., & Rikhotso, R. S. (2021). Mental health challenges of lesbian, gay, bisexual and transgender people: An integrated literature review. *Health SA = SA Gesondheid*, 26, 1487.

<https://doi.org/10.4102/hsag.v26i0.1487>

Moreira-Almeida, A., Koenig, H. G., & Lucchetti, G. (2014). Clinical implications of spirituality to mental health: review of evidence and practical guidelines. *Revista brasileira de psiquiatria* (Sao Paulo, Brazil: 1999), 36(2), 176–182. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1255>

Moreira-Almeida, A., Sharma, A., van Rensburg, B. J., Verhagen, P. J., & Cook, C. C. (2016). WPA Position Statement on Spirituality and Religion in Psychiatry. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association* (WPA), 15(1), 87–88. <https://doi.org/10.1002/wps.20304>

Murray C., Mulcare H., Pitts M., Smith A., & Mitchell A. (2008). The religious affiliation of gay, lesbian, bisexual, transgender and intersex Australians: a report from the Private Lives survey. *People and Place*. 16 (1).

Pachankis, J. E., Cochran, S. D., & Mays, V. M. (2015). The mental health of sexual minority adults in and out of the closet: A population-based study. *Journal of consulting and clinical psychology*, 83(5), 890–901.

<https://doi.org/10.1037/ccp0000047>

Page, M. J., Lindahl, K. M., & Malik, N. M. (2013). The Role of Religion and Stress in Sexual Identity and Mental Health Among LGB Youth. *Journal of research on adolescence: the official journal of the Society for Research on Adolescence*, 23(4), 10.1111/jora.12025. <https://doi.org/10.1111/jora.12025>

Pollitt, A. M., & Mallory, A. B. (2021). Mental and Sexual Health Disparities Among Bisexual and Unsure Latino/a and Black Sexual Minority Youth. *LGBT health*, 8(4), 254–262. <https://doi.org/10.1089/lgbt.2020.0374>

Quinn, K., Dickson-Gomez, J., & Kelly, J. A. (2016). The role of the Black Church in the lives of young Black men who have sex with men. *Culture, health & sexuality*, 18(5), 524–537.

<https://doi.org/10.1080/13691058.2015.1091509>

Russell, S. T., & Fish, J. N. (2016). Mental Health in Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender (LGBT) Youth. *Annual review of clinical psychology*, 12, 465–487. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093153>

Ryan, C., Russell, S. T., Huebner, D., Diaz, R., & Sanchez, J. (2010). Family Acceptance in Adolescence and the Health of LGBT Young Adults. *Journal of Child And Adolescent Psychiatric Nursing*, 23(4), 205–213.

<https://doi.org/10.1111/j.1744-6171.2010.00246.x>

Suppes, A., van der Toorn, J., & Begeny, C. T. (2021). Unhealthy closets, discriminatory dwellings: The mental health benefits and costs of being open about one's sexual minority status. *Social science & medicine* (1982), 285, 114286. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.114286>

Taylor, Y., & Cuthbert, K. (2019). Queer religious youth in faith and community schools. *Educational Review*, 71(3), 382–396.

<https://doi.org/10.1080/00131911.2017.1423279>

The Trevor Project (s/d). 2023 U.S. *National Survey on the Mental Health of LGBTQ Young People*.

<https://www.thetrevorproject.org/survey-2023/#nav>. Último acceso: 29 de junio de 2024

The Trevor Project. (s/d). *Religion and spirituality among LGBTQ youth*.

<https://www.thetrevorproject.org/research-briefs/religion-and-spirituality-among-lgbtq-youth-dec-2022/>. Último acceso: 29 de junio de 2024

Valen, B. M., & Graham, S. M. (2024). LGBTQ+ and going to church? Feelings of acceptance and closeness in openly-affirming churches. *Deleted Journal*, 1-26. <https://doi.org/10.1080/29933021.2024.2339853>

Weiss, E. M., Morehouse, J., Yeager, T., & Berry, T. (2010). A Qualitative Study of Ex-Gay and Ex-Ex-Gay Experiences. *Journal of Gay & Lesbian Mental Health*, 14(4), 291-319. <https://doi.org/10.1080/19359705.2010.506412>

Wen, G., & Zheng, L. (2019). The Influence of Internalized Homophobia on Health-Related Quality of Life and Life Satisfaction Among Gay and Bisexual Men in China. *American journal of men's health*, 13(4), 1557988319864775. <https://doi.org/10.1177/1557988319864775>

Westwood S. (2022). Religious-based negative attitudes towards LGBTQ people among healthcare, social care and social work students and professionals: A review of the international literature. *Health & social care in the community*, 30(5), e1449–e1470. <https://doi.org/10.1111/hsc.13812>

When health care isn't caring. 2014. Lambda Legal Legacy. <https://legacy.lambdalegal.org/publications/when-health-care-isnt-caring>

Wilandika, A., Yusof, S., & Sari, D. N. I. (2022). Religiosity, Social Stigma, and Public Acceptance to People Living with HIV/AIDS among Citizens in Bandung, Indonesia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(E), 68-74. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8091>

Williams, N. D., & Fish, J. N. (2020). The availability of LGBT-specific mental health and substance abuse treatment in the United States. *Health services research*, 55(6), 932–943. <https://doi.org/10.1111/1475-6773.13559>

Yehia, B. R., Cui, W., Thompson, W. W., Zack, M. M., McKnight-Eily, L., DiNenno, E., Rose, C. E., & Blank, M. B. (2014). HIV testing among adults with mental illness in the United States. *AIDS patient care and STDs*, 28(12), 628–634. <https://doi.org/10.1089/apc.2014.0196>

Primer Consenso Argentino sobre el manejo de la Esquizofrenia. Primera parte: introducción, metodología de trabajo y generalidades

First Argentine Consensus Statement on the Management of Schizophrenia. Section I: Introduction and General Concepts

Alejo Corrales¹, Andrea Abadi², Asociación de Ayuda de Familiares de Personas con Esquizofrenia (AAFE)³, Gastón Bartoli⁴, Carlos Benavente Pinto⁵, Adrián Cabrera⁶, Sebastián Camino⁷, Ricardo Corral⁸, Guillermo Delmonte⁹, Gerardo García Bonetto¹⁰, Cristian Javier Garay¹¹, Damián Gargoloff¹², Pedro Gargoloff¹³, Anibal Goldchluk¹⁴, María Florencia Iveli¹⁵, Gabriela Jufe¹⁶, Fabián Lamaison¹⁷, Eduardo Leiderman¹⁸, Andrea López Mato¹⁹, Eliana Marengo²⁰, Tomás Maresca²¹, María Delia Michat²², Carlos Morra²³, Cintia Prokopez²⁴, Julieta Ramírez²⁵, Federico Rebok²⁶, Eduardo Rubio Domínguez²⁷, Daniel Sotelo²⁸, Sergio Strejilevich²⁹, Esteban Toro Martínez³⁰, Gustavo Vázquez³¹, Juan José Vilapriño³², Manuel Vilapriño³³, Marcela Waisman Campos³⁴, Verónica Grasso³⁵, Marcelo Cetkovich-Bakmas³⁶

<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i169.900>

RECIBIDO 15/5/2025 - ACEPTADO 25/8/2025

¹Magister en Biología Molecular e Ingeniería Genética, Universidad Favaloro. Docente de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Presidente del Capítulo de Psiquiatría Genética, Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP), Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-5224-5267>

²Psiquiatra infantojuvenil. Directora del Departamento Infanto-Juvenil y docente, Universidad Favaloro.

³Asociación de Familiares de Esquizofrénicos (AAFE).

⁴Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas". <https://orcid.org/0009-0004-7908-7459>

⁵Centro Médico CIADE, Tandil. <https://orcid.org/0000-0003-4636-0194>

⁶Hospital Interdisciplinario Psicoasistencial "José T. Borda". <https://orcid.org/0009-0003-7748-7072>

⁷Hospital Neuropsiquiátrico "Braulio A. Moyano".

⁸Hospital "José T. Borda", presidente de la AAP. Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales (FETEM). <https://orcid.org/0000-0003-1388-2009>

⁹Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex" (IIHEMA). Academia Nacional de Medicina.

¹⁰Director Investigaciones Clínicas, Instituto Médico DAMIC, Hospital Neuropsiquiátrico Provincial, Córdoba, Argentina.

¹¹Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires (UBA). <https://orcid.org/0009-0006-6477-9959>

¹²Hospital Interzonal Especializado en Agudos y Crónicos Neuropsiquiátrico "Dr. Alejandro Korn".

¹³Universidad Nacional de la Plata (UNLP). <https://orcid.org/0000-0002-4558-6047>

¹⁴Capítulo de Psicofarmacología, Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA).

¹⁵Capítulo de Psicofarmacología, APSA. <https://orcid.org/0009-0006-9977-3573>

¹⁶Instituto Superior de Formación de Postgrado, APSA.

¹⁷Capítulo de Esquizofrenia, AAP. Centro Integral Ambulatorio en Neurociencias (CIANE). UNLP.

¹⁸Universidad de Palermo. <https://orcid.org/0000-0001-5870-093X>

¹⁹Instituto de Psiquiatría Biológica Integral (IPBI).

²⁰Área PRYMA. <https://orcid.org/0009-0006-6455-8726>

²¹Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

²²Asociación de Ayuda de familiares de Personas con Esquizofrenia (AAFE).

²³Sanatorio Morra, Córdoba, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-1634-2158>

²⁴Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

²⁵Hospital "José T. Borda". <https://orcid.org/0000-0002-0535-628X>

²⁶Hospital "Braulio A. Moyano". <https://orcid.org/0000-0002-0872-7138>

²⁷Universidad de Buenos Aires, Hospital "Braulio A. Moyano".

²⁸Iternova, Asistencia e Investigación en Salud Mental. <https://orcid.org/0000-0001-5175-2163>

²⁹AREA, Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo.

³⁰Presidente de APSA.

³¹Department of Psychiatry, Medical School, Queen's University, Kingston, ON, Canadá. <https://orcid.org/0000-0002-2918-3336>

³²Clínica Del Prado, Centro de Estudios, Asistencia e Investigación en Neurociencias (CE-SASIN), AAP.

³³Clínica Del Prado, Centro de Estudios, Asistencia e Investigación en Neurociencias (CE-SASIN), APSA.

³⁴Fleni.

³⁵Iternova, Asistencia e Investigación en Salud Mental, Córdoba, Argentina.

³⁶Departamento de Psiquiatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Favaloro, INECO.



Autor correspondiente:

Alejo Corrales

alejocorrales@hotmail.com

Institución donde se realizó el estudio: Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

Resumen

El conocimiento acumulado en el campo de las esquizofrenias es a menudo complejo de abarcar, confuso y, en muchos casos, contrasta con algunas prácticas que parecen haberse grabado erróneamente en la formación psiquiátrica durante las últimas décadas. Por tal motivo, la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB) se propuso formalizar el Primer consenso argentino sobre el manejo de la esquizofrenia, elaborado por expertos argentinos especializados en el tema. En este artículo se presenta la primera parte de dicho consenso, que incluye la metodología de trabajo empleada, la definición actual del trastorno y los criterios diagnósticos del DSM-5 y de la CIE 11, las necesidades no cubiertas en esquizofrenia, los resultados de la investigación neurobiológica y los factores ambientales implicados en la génesis del cuadro y la importancia de la prevención.

Palabras clave: diagnóstico de esquizofrenia, neurobiología de la esquizofrenia, neurotransmisores y esquizofrenia, genética y esquizofrenia, consensos

Abstract

The accumulated body of knowledge in the field of schizophrenia is vast yet often complex, fragmented, and, in some cases, inconsistent with certain practices that have been inadvertently perpetuated in psychiatric training over recent decades. In response to this gap, the Argentine Association of Biological Psychiatry (AAPB) initiated the development of the First Argentine Consensus on the Management of Schizophrenia, prepared by a multidisciplinary panel of national experts in the field.

This article presents the first section of the consensus, which outlines the working methodology employed and reviews the current definition of schizophrenia, incorporating diagnostic criteria from both the DSM-5 and ICD-11. It also addresses the major unmet clinical needs in schizophrenia, summarizes recent neurobiological findings, and examines the environmental and psychosocial factors implicated in the onset and course of the disorder. Finally, the section emphasizes the importance of prevention and early intervention, highlighting the need for updated, evidence-based, and contextually adapted practices within the Argentine mental health system.

Key words: diagnosis of schizophrenia, neurobiology of schizophrenia, neurotransmitters and schizophrenia, genetics and schizophrenia, consensus

1. Introducción

Este consenso suscribe al marco conceptual de la defensa irrestricta de los derechos humanos de las personas afectadas por enfermedades psiquiátricas, en general, y de aquellas que padecen esquizofrenia, en particular. De esta forma, uno de los principales objetivos que persigue este documento es contribuir a la mejora de la salud integral de aquellas personas que las sufren.

Creemos que la recepción y aceptación de los consensos impulsados por la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB) fueron muy positivas, ya que, no solo han sido referenciados reiteradamente en publicaciones y disertaciones de prestigio, sino que también consiguieron un lugar especial en el trabajo cotidiano de muchos colegas de nuestro país y de la región.

En el campo de las esquizofrenias, el conocimiento acumulado es a menudo complejo, confuso y, en muchos casos, contrasta con algunas prácticas que pa-

recen haberse grabado erróneamente en la formación psiquiátrica durante las últimas décadas (Fountoulakis et al., 2017). Por tal motivo, durante 2022, la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB) se propuso formalizar el Primer consenso de expertos argentinos sobre el manejo de la esquizofrenia.

Metodología

Selección del panel de expertos

Siguiendo la metodología aplicada para el desarrollo de los consensos anteriores, impulsados por la AAPB (Corrales et al., 2020; Corrales et al., 2021), los expertos invitados a participar fueron elegidos de acuerdo con los siguientes criterios: 1) acreditación de una amplia experiencia clínica en el diagnóstico y el manejo de las esquizofrenias y otros trastornos psicóticos; y 2) presentación de antecedentes académicos y de investigación relevantes vinculados al tema en discusión. De un número mayor de profesionales que cumplían estos cri-

terios de inclusión, se eligió un grupo menor que fuese representativo de las principales agrupaciones nacionales de especialistas en psiquiatría de nuestro medio (AAPB; Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP); Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA), universidades nacionales y centros asistenciales de referencia de nuestro país. Además, se incluyó a representantes de familiares de personas que padecen esquizofrenia.

Metodología del trabajo

Entre noviembre de 2024 y marzo de 2025, con el auspicio de la AAPB, el panel de expertos se encargó de revisar, de manera exhaustiva, la literatura publicada sobre las esquizofrenias. Para tal fin, cada uno de los especialistas se dedicó al análisis de un aspecto específico de esta patología, tales como la prevalencia y la epidemiología, la utilización de escalas clínicas, los criterios diagnósticos, el análisis de las comorbilidades, la pseudorresistencia al tratamiento, y los abordajes, tanto farmacoterapéuticos como no farmacoterapéuticos, entre los tópicos más relevantes.

De esta forma, a partir de la aceptación de los integrantes del panel para participar en el consenso, se llevó a cabo la tarea de distribuir los temas a ser revisados y analizados por cada uno de ellos durante un periodo de cuatro meses. El primer documento común fue revisado por todos los integrantes del consenso con un mes de anticipación y posteriormente se llevaron a cabo dos reuniones virtuales. Allí se analizó y discutió la evidencia publicada en la literatura internacional, se realizaron comentarios respecto a cada una de las secciones y, conjuntamente con los resultados de las respuestas del cuestionario enviadas por los expertos, se logró consenso sobre aquellos puntos en los que existían controversias. De este encuentro general surgió un segundo documento que se envió a cada uno de los participantes del panel para una segunda ronda de revisión. Luego de insertar los comentarios y sugerencias particulares de los expertos de esta segunda revisión del documento, se realizó una tercera ronda por vía electrónica a fin de obtener una revisión y aprobación final por parte de todos los autores. Luego de su aprobación, se hizo circular este primer documento del consenso por vía electrónica a todos los integrantes del panel de expertos. Posteriormente, una redactora científica especializada se encargó de preparar y adaptar cada sección particular y sus referencias en un formato estilístico común unificado. El documento definitivo fue enviado para su publicación en la única revista argentina de revisión por pares e indexada en las bases de datos internacionales de nuestra especialidad.

2. Definición y criterios diagnósticos del DSM-5 y de la CIE 11

La esquizofrenia es una enfermedad mental de curso en general crónico, caracterizada por presentar síntomas positivos, negativos y cognitivos que afectan la mayor parte de las funciones mentales, incluyendo percepción, atención, memoria y afectividad (Lindenmayer et al., 2006; Howes et al., 2023). Se la considera un trastorno grave, dado que presenta una disminución significativa en el rol social de los pacientes, un fuerte estigma, y a que una parte mayoritaria de quienes la sufren no recuperan el grado de funcionalidad previo (Jauhar et al., 2022). Afecta a cerca del 1 % de la población general y se estima que el 30 % de quienes sufren la enfermedad son hospitalizados en algún momento de sus vidas (Lindenmayer et al., 2006; Jauhar et al., 2022).

El trastorno suele iniciarse en la adolescencia o la adultez temprana, y es infrecuente su aparición después de los 40 años. Puede tener un inicio relativamente agudo o más bien insidioso y algunos pacientes experimentan una fase prodrómica (de 1 a 5 años) previa al primer episodio, donde algunos síntomas pueden estar presentes sin que se cumplan todos los criterios diagnósticos (Howes et al., 2023).

Suele evolucionar por episodios o brotes y la mayor parte de los pacientes puede experimentar un desarrollo lento y progresivo (Jauhar et al., 2022). En la medida que los episodios se suceden, puede instalarse progresivamente una disminución de la afectividad y la voluntad (lo que los clásicos llamaban *defecto*) y en la inteligencia (*deterioro*) (Jauhar et al., 2022; Howes et al., 2023), aunque actualmente se plantea que la presencia de deterioro podría ser algo inherente al trastorno, y no consecuencia de él (originado a partir de los síntomas negativos y cognitivos), la mala respuesta al tratamiento, la evolución o la falta de adherencia (Gaebel et al., 2015), siendo además uno de los trastornos psiquiátricos con mayor carga global.

La conceptualización actual de lo que conocemos como esquizofrenia se inicia con Emil Kraepelin, quien la denominó demencia precoz y señaló como características el inicio en la juventud, el curso progresivo y la evolución hacia la cronicidad. Posteriormente, Eugen Bleuler modificó el nombre a su actual denominación, haciendo alusión a la escisión del psiquismo (*Esquizo* = división, *Frenia* = mente) que observaba en los pacientes, y señaló que el trastorno tenía cuatro síntomas nucleares a las que conocemos como las cuatro A: **autismo**, **ambivalencia afectiva**, **aplanamiento afectivo** y **pérdida de las asociaciones**.

Otro aporte relevante fue el de Kurt Schneider, quien señaló como una de las alteraciones principales de la enfermedad la afectación de la empatía y postuló a los síntomas de primer rango u orden como las manifestaciones más relevantes (aunque no patognómicas) de la enfermedad. Se hace mención a estos tres autores ya que sus aportes han servido de base para la construcción de los distintos sistemas clasificatorios: la evolución crónica y tórpida de Kraepelin, los síntomas negativos de Bleuler y los síntomas de primer rango de Schneider, que no fueron incluidos en las últimas versiones, tanto del DSM como de la CIE 11 (Martínez, 2009)¹.

Históricamente, las dificultades para definir la esquizofrenia han multiplicado sin pausa las discusiones nosológicas en la psiquiatría. Estos obstáculos en la caracterización de la enfermedad han conducido al esfuerzo por crear definiciones operacionales (Martínez, 2009), como un intento de objetivación necesaria para la delimitación de categorías diagnósticas que no ha tenido completo éxito, ya que no se ha podido establecer la relación específica entre síntoma y disfunción cerebral (objetivo, por ejemplo, de los RdoC), sino que en esencia son hipótesis, es decir relaciones entre propiedades de una patología que deben verificarse (Jauhar et al., 2022).

Justamente, la necesidad de contar con sistemas diagnósticos (operacionales) que precisen el depistaje de esta como de otras enfermedades psiquiátricas dio lugar a la aparición de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE) y al *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM) (Martínez, 2009).

La CIE tiene su origen en la «Lista de causas de muerte», cuya primera edición fue realizada en el Instituto Internacional de Estadística en 1893. La OMS se hizo cargo de la misma en 1948, en la sexta edición, la primera en incluir también causas de morbilidad; desde el 2021 se encuentra vigente la 11ª edición (CIE-11) (Valle, 2020). Mientras que el DSM apareció por primera vez en 1952, publicado por la *American Psychiatric Association* (APA), y actualmente va por su 5ª edición (DSM-5) publicada el 13 de mayo de 2013 (Martínez, 2009; Valle, 2020). Ambos sistemas tienen el propósito

de ser herramientas que permitan un diagnóstico relativamente rápido y pragmático, aportando una nomenclatura transnacional y cultural común (DSM-5, 2013; CIE 11, 2021) y, a partir de la operativización de los diagnósticos, favorezcan la aplicación de tratamientos y la postulación de pronósticos (Valle, 2020).

Ambos sistemas clasificatorios tienen un enfoque similar de la esquizofrenia, a la cual denominan *trastorno* y no enfermedad (Ghaemi, 2014)². La CIE hace una descripción general del trastorno (CIE-11, 2021), mientras que el DSM-5, si bien carece de una definición conceptual de esquizofrenia, presenta un formato de formulario donde se enlistan los diferentes criterios diagnósticos favoreciendo un *check list* para verificar si se cumplen o no en el paciente (Ghaemi, 2014).

Los dos sistemas clasificatorios constan de criterios diagnósticos que definen y delimitan el trastorno y los especificadores que distinguen diferencias en el curso, la severidad y el tipo de presentación (DSM-5, 2013; CIE, 2021). Otro aspecto para destacar es que ambos, en sus orígenes, tuvieron una fuerte impronta categorial, pero sus últimas versiones han virado a un enfoque un poco más dimensional (Mattila et al., 2015; Valle, 2020). Además, debido a este cambio de enfoque se modificaron los criterios diagnósticos que se muestran en los *Cuadros 1 y 2* y los especificadores que se muestran en *Tabla 1*.

2.1. Cambios en la CIE 11 y en el DSM-5

Probablemente, uno de los cambios más relevantes de ambos sistemas clasificatorios fue la inclusión de especificadores tanto de dominios psicopatológicos como de curso (*Tabla 1*). Se complementan con el modelo categorial de los trastornos psicóticos, lo que permite una evaluación más individualizada y específica de los pacientes (DSM-5, 2013; Gaebel et al., 2015; Rus Calafell et al., 2015). A su vez, es para destacar que los especificadores de curso (*ver Tabla 1*) están armonizados (son idénticos) tanto en CIE 11 como en DSM-5 (Gaebel et al., 2015).

Los especificadores tienen el objetivo de informar sobre la presencia o la ausencia de síntomas, su curso longitudinal, la respuesta al tratamiento y el pronóstico del trastorno; y deben ser evaluados en el curso de

1. La OMS adoptó como criterios diagnósticos en varias versiones de los CIE los mencionados síntomas de primer orden. Diversos estudios (Jauhar et al., 2022; Peralta et al., 2023) mostraron que estos síntomas tienen menor validez que otros, aunque más importante aún resulta la aparición de síntomas de primer orden en otras patologías (Shelly et al., 2016; Peralta et al. 2023). Sin embargo, estudios recientes (Soares et al., 2019; Malinowski et al., 2020) sugieren que tendrían valor pronóstico y evolutivo y postulan su uso como potenciales marcadores psicopatológicos.

2. El cambio de denominación de enfermedad a trastorno se debió, entre otros motivos, por carecer la esquizofrenia de etiopatogenia, patofisiología, clínica patognomónica, ni curso evolutivo estable (Ghaemi, 2014).

Tabla 1. Especificadores de dominio y curso DSM-5 y CIE 11

Especificadores de dominio	
CIE 11	DSM-5
0 Síntomas positivos	Alucinaciones
1 Síntomas negativos	Delirios
2 Síntomas depresivos	Habla desorganizada
3 Síntomas maníacos	Alteración de la conducta psicomotriz
4 Síntomas psicomotores	Síntomas negativos
5 Alteración cognitiva	Alteración cognitiva
	Depresión
	Manía
Especificadores de curso (armonizados para su utilización en DSM-5 y CIE 11)	
0 Primer episodio, actualmente agudo	
1 Primer episodio, actualmente en remisión parcial	
2 Primer episodio, actualmente en remisión total	
3 Episodios múltiples, episodio actual agudo	
4 Episodios múltiples, episodio actual en remisión parcial	
5 Episodios múltiples, episodio actual en remisión total	
6 Curso continuo	
7 Curso inespecífico	

Gaebel, W. y Zielasek, J. Z. (2015). *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 69: 661-673.

la enfermedad, dado que la gravedad de las manifestaciones clínicas varía en un mismo paciente en distintos momentos. En el CIE 11, las categorías del especificador incluyen los síntomas positivos, negativos, depresivos, maníacos, psicomotores y déficits cognitivos; en el DSM-5 son similares, con la diferencia de que el especificador de síntomas positivos se desagrega en alucinaciones, delirios y conducta desorganizada (Rus Calafell et al., 2015; Castagnini et al., 2022) (Ver Tablas 1 y 2).

Otro cambio significativo fue la inclusión del déficit cognitivo, ya que, si bien no es considerado un síntoma nuclear, su inclusión como especificador se basó en el papel que cumple en la recuperación psicosocial y funcional de los pacientes (Rus Calafell et al., 2015; Valle, 2020). Un aspecto relevante fue la sustitución de los clásicos subtipos de esquizofrenia (simple, hebefrénica, catatónica y paranoide) por especificadores. De manera sintética, el planteo fue que el especificador de síntomas, comparado con los subtipos de la esquizofrenia, podía permitir captar de manera más precisa y dinámica los distintos síntomas del trastorno

(Rus Calafell et al., 2015) (ver Tabla 2). Precisamente, la eliminación de los subtipos del trastorno trajo en un primer momento cierta controversia; el fundamento fue que eran constructos que limitaban la estabilidad diagnóstica, tenían baja fiabilidad y validez, y escasa aplicación clínica (Braff et al., 2013). Un punto de crucial importancia fue la caída significativa en los últimos veinte años de estudios que utilizaban los subtipos y, que menos del 5 % de las publicaciones tenían como objetivo compararlos entre sí (Castagnini et al., 2022). En relación a lo psicopatológico ha sido importante la inclusión en el DSM-5 de la falta de conciencia de enfermedad como un elemento semiológico de falla judicial equiparable a las ideas delirantes (DSM-5, 2014).

En relación al curso de la enfermedad, como ya se dijo, ambos sistemas armonizaron los especificadores. El curso del trastorno en la CIE-10 estaba dividido en curso continuo, episódico (con déficit progresivo o estable y remitente), remisión (completa e incompleta) y curso incierto. Estos fueron modificados por: primer episodio, múltiples episodios, curso continuo y no especificado, donde las tres primeras categorías permiten especificar si el paciente presenta un episodio actual, una remisión parcial o total de síntomas o es no especificado (Gaebel et al., 2015). Sin dudas que la innovación más relevante fue la incorporación de la categoría «primer episodio», que permite un mejor registro de los pacientes que inician con síntomas psicóticos y un mejor estudio longitudinal del trastorno desde sus estadios iniciales. La existencia de esta categoría se relaciona con el interés global en el estudio de los cuadros psicóticos desde sus primeros estadios, brindando una descripción más completa de los distintos cursos que puede presentar el trastorno (Castagnini et al., 2022; Jauhar et al., 2022).

2.2. Comparación entre la CIE-11 y el DSM-5

La CIE-11 presenta dos diferencias en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia con los del DSM-5. Si bien ambos requieren que los síntomas psicóticos duren al menos un mes para hacer el diagnóstico de esquizofrenia (DSM-5, 2013; CIE 11, 2021) el DSM-5 adicionalmente, demanda que estos síntomas junto con los síntomas prodrómicos o residuales estén presentes por al menos 6 meses (Rus Calafell et al., 2015; Valle, 2020). Si bien se ha señalado que existen pocos estudios que han investigado directamente el criterio de duración de un mes de síntomas psicóticos, sin embargo, este criterio es mantenido en la CIE-11 dada la alta estabilidad del constructo de la esquizofrenia tomando en cuenta este periodo.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos para esquizofrenia DSM-5

Presencia de al menos dos de los siguientes cinco ítems, cada uno presente durante una porción de tiempo clínicamente significativa durante un periodo de 1 mes (o menos si se trata con éxito), siendo al menos uno de ellos los ítems 1), 2) o 3): 1) delirios, 2) alucinaciones, 3) habla desorganizada, 4) comportamiento extremadamente desorganizado o catatónico y 5) síntomas negativos (por ejemplo, disminución de la motivación y disminución de la expresividad).

Durante una parte clínicamente significativa del tiempo transcurrido desde el inicio de la perturbación, el nivel de funcionamiento en una o más áreas principales (por ejemplo, trabajo, relaciones interpersonales o autocuidado) está marcadamente por debajo del nivel alcanzado antes del inicio; cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, no se alcanza el nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico u ocupacional.

Los signos continuos de la alteración persisten durante un periodo de al menos 6 meses, que debe incluir como mínimo 1 mes de síntomas (o menos si se trata con éxito); los síntomas prodrómicos a menudo preceden a la fase activa, y los síntomas residuales pueden seguirla, caracterizados por formas leves o subliminales de alucinaciones o delirios.

Se ha descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque no se han producido episodios depresivos, maníacos o mixtos importantes simultáneamente con los síntomas de la fase activa o cualquier episodio del estado de ánimo ocurrido durante los síntomas de la fase activa que han estado presentes en una minoría de la duración total de los periodos activos y residuales de la enfermedad.

La alteración no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso o un medicamento) u otra afección médica.

Si hay antecedentes de trastorno del espectro autista o un trastorno de comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia se realiza solo con delirios o las alucinaciones prominentes, además de los otros síntomas requeridos de esquizofrenia, también están presentes durante al menos 1 mes (o menos si se trata con éxito).

Además de las áreas de dominio de síntomas identificadas en el primer criterio diagnóstico, la evaluación de los dominios de síntomas cognitivos, de depresión y manía es vital para distinguir entre la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos CIE 11

La esquizofrenia se caracteriza por trastornos en múltiples modalidades mentales, incluido el pensamiento (por ejemplo, ideas delirantes, desorganización en la forma de pensamiento), la percepción (por ejemplo, alucinaciones), la experiencia personal (por ejemplo, la experiencia de que los sentimientos, impulsos, pensamientos o comportamientos propios están bajo el control de una fuerza externa), la cognición (por ejemplo, problemas de atención, memoria verbal y cognición social), la volición o voluntad (por ejemplo, pérdida de motivación), el afecto (por ejemplo, expresión emocional embotada) y el comportamiento (por ejemplo, comportamientos que parecen bizarros o sin propósito, y respuestas emocionales impredecibles o inapropiadas que interfieren con la organización del comportamiento).

Pueden presentarse alteraciones psicomotoras, incluida la catatonia. Las ideas delirantes persistentes, las alucinaciones persistentes, los trastornos del pensamiento y las experiencias de influencia, pasividad o control se consideran síntomas centrales. Los síntomas deben haber persistido durante al menos un mes para que se pueda asignar un diagnóstico de esquizofrenia. Los síntomas no son una manifestación de otra afección de salud (por ejemplo, un tumor cerebral) y no se deben al efecto de una sustancia o medicamento en el sistema nervioso central (por ejemplo, corticosteroides), incluida la abstinencia (por ejemplo, la abstinencia de alcohol).

Para arribar al diagnóstico de esquizofrenia deben estar presentes al menos dos síntomas, incluidos síntomas positivos, negativos, depresivos, maníacos, psicomotores y cognitivos.

De los dos síntomas, debe estar presente un síntoma central, como delirios, inserción de pensamientos, retraimiento de pensamientos, alucinaciones o trastorno del pensamiento.

Por otro lado, mientras que la merma en la funcionalidad es un criterio diagnóstico de esquizofrenia en el DSM-5, en la CIE-11 no se la considera, ya que plantean que los déficits funcionales no ocurren solamente en personas con esquizofrenia (por ejemplo, en algunos trastornos afectivos) y, por lo tanto, no serían específicos de la esquizofrenia. El DSM, en cambio, usa un criterio de significación clínica de “daño como umbral”, manteniendo de esta manera al deterioro en la funcionalidad como un criterio diagnóstico (Gaebel et al.,

2015; Rus Calafell et al., 2015; Castagnini et al., 2022).

Con respecto a la catatonia, si bien fue retirada en tanto subtipo, como ya se dijo, fue incluida como especificador en ambos sistemas (DSM-5, 2014; Gaebel et al., 2015; Rus Calafell et al., 2015; CIE 11, 2021). La CIE-11 considera que la catatonia se puede producir por trastornos mentales (especificador en síntomas psicomotores en esquizofrenia), sustancias psicoactivas y por condiciones médicas (formas de presentación secundarias) (CIE 11, 2021). En el DSM-5 se encuentra incluida de manera similar, con la diferen-

Tabla 2. Criterios diagnósticos CIE 11

Comparación DSM-5 - CIE 11		
Aspectos	DSM-5	CIE 11
Nombre del capítulo	Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	Esquizofrenia u otros trastornos psiquiátricos primarios
Síntomas de primer rango u orden	No enfatiza en los síntomas de primer rango	No enfatiza en los síntomas de primer rango
Duración de síntomas psicóticos	Un mes para síntomas de la sección A. Síntomas persisten por al menos 6 meses	Síntomas psicóticos por al menos un mes
Criterios de funcionalidad	Criterio B: el funcionamiento a nivel laboral, interpersonal o autocuidado está muy por debajo del nivel premórbido	No influye criterio de funcionalidad
Subtipos	No incluye subtipos	No incluye subtipos
Especificador de síntomas	1) Alucinaciones, 2) delirios, 3) discurso desorganizado, 4) comportamiento psicomotor anormal, 5) síntomas negativos, 6) alteración cognitiva, 7) depresión, 8) manía	1) Síntomas positivos, 2) síntomas negativos, 3) síntomas depresivos, 4) síntomas maníacos, 5) síntomas psicomotores, 6) alteraciones cognitivas
Criterio de daño neurocognitivo	Incluido como especificador de síntomas	Incluido como especificador de síntomas
Especificador de curso	Distingue entre primer episodio y múltiples actual, en remisión parcial o total, continuo y no específico	Distingue entre primer episodio y múltiples actual, en remisión parcial o total, continuo y no específico

cia que es un especificador independiente («con cata-tonia»), al mismo nivel que los especificadores psicopatológicos y de curso (DSM-5, 2014; Mattila et al., 2015; Valle, 2020). Todos estos cambios no han sido validados, sino que fueron realizados por consenso de los desarrolladores de la CIE y el DSM (Valle, 2020).

En definitiva, la conceptualización de la esquizofrenia ha evolucionado desde su concepción inicial a finales del siglo XIX hasta la reciente publicación de la CIE-11. Durante todo este periodo, la definición del trastorno ha variado, sus límites se han expandido o reducido y sus criterios diagnósticos se han modificado. Los cambios en su conceptualización se deben a lo poco esclarecido de su naturaleza (anomalías genéticas, desregulación de neurotransmisores, alteraciones anatómicas), que lleva a que actualmente el diagnóstico siga basándose en los datos obtenidos mediante la observación clínica en lugar de estar sustentados en marcadores biológicos relacionados con la función cerebral (Jahuar et al., 2022). En ese sentido, la delimitación de la esquizofrenia realizada por la CIE y el DSM tiene una importancia relevante para el estudio, el diagnóstico y el tratamiento de esta patología (Biedermann et al., 2016).

Se registran diversos cuestionamientos, tales como la ausencia de aspectos etiopatogénicos y la no consideración de los avances en la investigación de marcadores genéticos y biológicos (Carpenter et al., 2017; Castagnini et al., 2022); también, que se continúa definiendo al trastorno por exclusión (por ejem-

plo “no debido al estado de ánimo o al trastorno esquizoafectivo, ni a efectos fisiológicos de una sustancia o de otra condición médica”). Además de que no se ha avanzado en el cambio de nombre de la enfermedad frecuentemente asociada con el estigma (Lasalvia et al., 2019) e, inclusive, que los cambios introducidos en el DSM-5 en los trastornos psicóticos representan solo leves avances en la fiabilidad y utilidad clínica. Sin embargo, apenas se ha abordado la cuestión crítica de la validez (Valle, 2020; Castagnini et al., 2022).

De cualquier modo, como se mencionó, ha sido de importancia la inclusión de un enfoque dimensional, sobre todo en el DSM-5 (en el capítulo de “Espectro de la Esquizofrenia y otros Trastornos Psicóticos”), que considera la existencia de una variación cuantitativa y gradual entre los distintos trastornos mentales, que dentro del espectro de la esquizofrenia comparten factores etiológicos (genéticos y ambientales) y que los factores compartidos explican el desarrollo de psicosis y, los no compartidos, los síntomas específicos de cada enfermedad (Valle, 2020; Castagnini et al., 2022). Además, el mencionado enfoque dimensional en la CIE-11 y el DSM-5 se observa en el sistema de evaluación del especificador de síntomas (graduación de la severidad) y de curso. Finalmente, el enfoque dimensional no es excluyente del categórico; por ello se propone en el futuro continuar con un modelo híbrido que combine ambos enfoques (Castagnini et al., 2022; Jahuar et al., 2022).

3. Epidemiología de la esquizofrenia

Los datos sobre la prevalencia y la incidencia de la esquizofrenia suelen ser controvertidos debido a la variabilidad en los criterios diagnósticos internacionales, lo que ha generado fluctuaciones en el número oficial de casos registrados. A pesar de estas discrepancias, la esquizofrenia sigue siendo una de las 10 principales causas de discapacidad a nivel mundial (Marder y Cannon, 2019).

La variabilidad en los resultados publicados ha modificado las estimaciones de prevalencia a nivel mundial, pero, en general, se han observado en la literatura científica algunos datos que se repiten con relativa frecuencia. Por ejemplo, la prevalencia puntual de una enfermedad, es decir, la proporción de la población que padece el trastorno en un momento dado, en el caso de la esquizofrenia es de aproximadamente 5/1.000 en la población; mientras que la prevalencia de por vida, que indica el porcentaje de personas que han sido diagnosticadas con este trastorno en algún momento de su vida, es cercana al 1 % (0,8-1 %) (Messias, Chen e Eaton, 2007; Marder y Cannon, 2019). Además, otro dato para destacar es la incidencia de nuevos casos de esquizofrenia por año (incidencia anual), que es de aproximadamente 0,20/1.000/año, con un rango que va desde 0,11/1000/año a 0,70/1000/año, este puede considerarse un dato más preciso y confiable, de acuerdo con Eaton (1991), ya que no se modificaría en forma marcada aun si se incluyeran muchos otros estudios recientemente publicados en metaanálisis internacionales (Eaton, 1991; Messias, Chen e Eaton, 2007).

La comparación entre la prevalencia puntual y las cifras de incidencia anual revela que la prevalencia suele ser más de diez veces mayor. Esto refleja el curso crónico de la esquizofrenia (Messias, Chen e Eaton, 2007).

En cuanto a las formas de inicio de la esquizofrenia, el clásico estudio a largo plazo de Ciompi (1980) encontró que aproximadamente el 50 % de los pacientes experimentaron un inicio agudo, mientras que el otro 50 % exhibió un pródromo largo seguido de un inicio más insidioso (Ciompi, 1980; Messias, Chen e Eaton, 2007). Así también, el estudio intensivo de los pródromos realizado por Hafner y Gattaz (2012) describe que la aparición de los síntomas negativos tiende a ocurrir unos cinco años antes de la aparición de los primeros síntomas del primer episodio psicótico, y la aparición de los síntomas positivos es mucho más cercana a la primera hospitalización por descompensación (Häfner y Gattaz, 2012).

En la actualidad, es habitual sostener que la esquizofrenia tiene una tasa estable de incidencia a nivel mundial; sin embargo, una revisión reciente muestra

que la esquizofrenia no se distribuye por igual entre culturas y países (Saha et al., 2005). Por ejemplo, en los 132 estudios básicos que fueron analizados por Saha y colaboradores, junto con los 15 estudios de inmigrantes y los 41 estudios focalizados en otros grupos especiales, los valores obtenidos para las distribuciones de prevalencia puntual y de vida fueron 4,5 y 4,0 cada 1.000 personas, con un rango que varía considerablemente en diferentes países y culturas (Saha et al., 2005).

La esquizofrenia suele manifestarse en la edad adulta temprana, pero la edad de inicio varía significativamente entre hombres y mujeres. En general, los hombres tienden a desarrollar la enfermedad antes, con un pico de incidencia entre los 15 y 24 años. En contraste, las mujeres suelen presentar un inicio algo más tardío, y mientras su pico principal también ocurre en esta misma franja de edad, un segundo pico aparece entre los 55 y 64 años. Esta diferencia sugiere que los factores biológicos y hormonales podrían influir en el momento de aparición de la esquizofrenia en cada sexo (Munk-Jørgensen, 1987; Messias, Chen e Eaton, 2007). La evidencia sugiere que los hombres tienen un mayor riesgo de esquizofrenia a lo largo de su vida, lo que se desprende de dos metaanálisis que abordan ese tema y muestran que los hombres tienen entre un 30 y un 40 % más de riesgo de desarrollar esquizofrenia a lo largo de su vida (Aleman, Kahn y Selten, 2003; Messias, Chen e Eaton, 2007).

Desde el punto de vista epidemiológico, el papel que cumplen los factores de riesgo genéticos y ambientales en la vida temprana para alterar las trayectorias del desarrollo neurológico y predisponer a un individuo al desarrollo de la enfermedad constituye un área de particular interés. Los estudios epidemiológicos sugieren que la esquizofrenia tiene una fuerte base genética y los individuos con antecedentes familiares de la enfermedad, especialmente aquellos con parientes de primer grado afectados, tienen un mayor riesgo de desarrollarla en comparación con la población general. En cuanto a los factores psicosociales, como es el caso de las migraciones, la urbanidad, el pertenecer a minorías étnicas, el bajo nivel socioeconómico, el encarcelamiento, la falta de sustento económico y de vivienda, fueron señalados como los más consistentes a lo largo de varios estudios (Jester et al., 2023).

A pesar de que la esquizofrenia sigue un curso crónico y los tratamientos modernos han mejorado significativamente el control de los síntomas, los resultados a largo plazo de la enfermedad no han mostrado mejoras sustanciales. A lo largo del tiempo, las mejoras en el curso y los resultados de la esquizofrenia han sido

modestas, incluso con el avance de los tratamientos durante el siglo XX (Lehman, 2001; Murray et al., 2003). Según Murray y colaboradores (2003) una posible explicación se debe a las influencias compensatorias del entorno social moderno, que explican peores resultados en países desarrollados en comparación con los países en desarrollo; o bien otra posible explicación es que la mayoría de los pacientes no reciben el tratamiento adecuado ni los cuidados necesarios, lo que agrava su condición (Lehman, 2001; Murray et al., 2003).

En cuanto a las comorbilidades más importantes, se destaca el abuso de sustancias, los datos publicados sugieren que casi el 50 % de los pacientes con esquizofrenia tienen un trastorno por uso de sustancias concurrente, con mayor frecuencia alcohol y/o cannabis, lo que constituye una tasa aproximadamente tres veces mayor que la de la población general (Green et al., 2007). A la vez, el consumo resulta en un aumento de la severidad de los síntomas, en mayores tasas de hospitalización, enfermedades clínicas generales, violencia, victimización, incumplimiento de la medicación y mala respuesta terapéutica al tratamiento farmacológico (Green et al., 2007). También fueron reportados índices aumentados de comorbilidad, con otros diagnósticos psiquiátricos dentro de los que se destacan el trastorno de pánico, con una prevalencia estimada del 15 %; el trastorno de estrés postraumático, con el 29 % y el trastorno obsesivo compulsivo, con el 23 %; y se estima que la depresión ocurre hasta en el 50 % de los pacientes (Buckley et al., 2009).

El proyecto internacional Carga Global de Enfermedad (GBD, por sus siglas en inglés), que evalúa el impacto de las enfermedades, lesiones y factores de riesgo en todo el mundo, ha mostrado una tendencia creciente en la incidencia y prevalencia de la esquizofrenia tanto en hombres como en mujeres, siendo en ambos casos más altas en los hombres. La prevalencia alcanza su máximo en el grupo etario de 35 a 39 años, para luego mostrar una tendencia decreciente. En cuanto a la incidencia, esta aparece a edades más tempranas, con un aumento significativo en el grupo de 10 a 14 años, un pico en los 20 a 24 años y un posterior declive gradual en los grupos de mayor edad (Zhan et al., 2025).

Finalmente, existe un riesgo de muerte por suicidio incrementado a lo largo de la vida en pacientes con esquizofrenia, que llega a alcanzar el 5 % al 10 % y una prevalencia de intentos suicidas de por vida que alcanza los 25-50 %, lo que representa un aumento de las tendencias suicidas de 50 a 100 veces, en comparación con las de la población general (Cassidy et al.,

2018; McCutcheon, Reis Marques y Howes, 2020).

En conclusión, una comprensión más profunda de la epidemiología de la esquizofrenia, que incluya tanto los factores biológicos como los psicosociales, es esencial para el diseño de intervenciones más eficaces y fundamental para desarrollar estrategias efectivas de prevención y tratamiento que puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes, así como reducir la carga de esta enfermedad a nivel global. Además, las futuras investigaciones deberían centrarse en disminuir las disparidades en el acceso a los cuidados y en desarrollar intervenciones dirigidas a mejorar los resultados en diversos contextos socioeconómicos.

4. Necesidades no cubiertas en esquizofrenia

El manejo de pacientes que padecen esquizofrenia es complejo. La reducción de los síntomas positivos es solo una parte inicial del tratamiento, condición necesaria pero no suficiente para un tratamiento óptimo y completo de la enfermedad (Pompili et al., 2017).

La esquizofrenia presenta importantes necesidades no cubiertas en su manejo, que incluyen desafíos en el control de dominios específicos como los síntomas negativos y cognitivos, la adherencia terapéutica, la funcionalidad del individuo, los efectos adversos farmacológicos y el acceso a soporte psicosocial y cuidados personalizados como parte de un tratamiento adecuado y completo. Por otro lado, la determinación y el tratamiento de signos y síntomas médicos no psiquiátricos como aquellos relacionados a la salud metabólica y cardiovascular, responsables de una menor expectativa de vida en estos pacientes y mayor morbilidad tanto clínica como psiquiátrica (Patel et al., 2010).

Para una mejor comprensión detallaremos brevemente algunas de estas necesidades no cubiertas. Podemos separarlas en cuatro grandes grupos.

4.1. Síntomas

El manejo efectivo tanto de síntomas negativos como cognitivos es una necesidad no cubierta crítica en el tratamiento de la esquizofrenia, en función del impacto profundo que estos síntomas tienen en la calidad de vida y funcionalidad del paciente (Galderisi et al., 2018).

Otro punto importante y no cubierto es la existencia de instrumentos apropiados de medición de los síntomas negativos para mejorar su reconocimiento y abordaje (Galderisi et al., 2020).

Los tratamientos farmacológicos tampoco son efectivos para los síntomas cognitivos de la enfermedad como las disfunciones ejecutivas, mnésicas, aten-

cionales, de memoria verbal y espacial y del aprendizaje, entre otras. Estos síntomas cognitivos son hoy considerados como una de las dimensiones más inhabilitantes, síntomas generalmente no resueltos por opciones farmacológicas y que están presentes en todas las etapas de la enfermedad (Green, 2016).

4.2. Farmacológicas

Dos necesidades parcialmente cubiertas con respecto al dominio farmacológico en la esquizofrenia son, por un lado la adherencia al tratamiento y, por el otro, los efectos adversos propios de los fármacos antipsicóticos.

Respecto a la adherencia, los pacientes con esquizofrenia se rehúsan a tomar medicación o interrumpen sus tratamientos en forma abrupta. Estudios muestran que aproximadamente un tercio de los pacientes adhiere al tratamiento, un tercio adhiere parcialmente y otro tercio no adhiere. Y posiblemente la no adherencia aumenta cuando el paciente no está institucionalizado (Pompili, et al., 2017).

Es fundamental, entonces, mejorar la adherencia para reducir el riesgo de recaídas y hospitalización.

En cuanto a los efectos adversos la sedación, los efectos extrapiramidales, los anticolinérgicos, la hiperprolactinemia, la disfunción sexual y sobre todo el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares son de gran frecuencia y, al momento, se cuenta con pocos instrumentos para disminuirlos o evitarlos. La aparición y el sostenimiento de estos efectos adversos atentan significativamente contra la adherencia (Ames, et al., 2016).

4.3. Médicas

El síndrome metabólico, la diabetes, la dislipidemia y las enfermedades cardiovasculares son más frecuentes en los pacientes esquizofrénicos que en la población general, independientemente del tratamiento farmacológico. Estas comorbilidades disminuyen la expectativa de vida entre 10 y 20 años (Correll et al., 2017).

Muchos factores pueden favorecer estas comorbilidades como la pobreza, un estilo de vida no saludable y la falta de psicoeducación para estos factores. Es importante destacar que aproximadamente un 40 % de los pacientes que padecen esquizofrenia y diabetes no reciben tratamiento para esta última (Meyer y Nasrallah, 2009).

El abuso de sustancias es otra comorbilidad frecuente, que empeora el pronóstico y la evolución de la esquizofrenia. Muchos de estos pacientes duales no acceden a tratamientos que incluyan los dos trastornos (Torres González et al., 2014).

4.4. Psicosociales

Los pacientes con esquizofrenia habitualmente son solteros, desempleados, con pocos recursos y contactos sociales, con bajo nivel educativo. Por estos y otros motivos, como la estigmatización, presentan alto riesgo de aislamiento, serios problemas habitacionales y generalmente sus ingresos dependen de subsidios otorgados por el Estado. No es común la existencia de oportunidades laborales o de inserción social para estos pacientes (Moreno-Küstner et al., 2011).

La estigmatización es un punto crucial que genera exclusión social e incluso familiar ya que, por un lado, en muchas ocasiones, la misma familia excluye al enfermo y, por otro, muchas veces los familiares de un paciente esquizofrénico son incluidos en la discriminación y estigmatización por parte del entorno social.

Las actividades de la vida diaria también están francamente afectadas y esto, a su vez, genera mayor aislamiento y síntomas de tipo depresivos en estos pacientes. Su calidad de vida psicosocial es pobre y poco considerada por los médicos psiquiatras y los servicios estatales o privados de atención médica.

La indicación de psicofármacos con mejor tolerabilidad, el hecho de formar parte de programas comunitarios de soporte y la posibilidad de acceder a psicoterapias adecuadas mejoran claramente la calidad de vida de estos pacientes (Torres González et al., 2014).

5. Carga y costos de la enfermedad

Una revisión sistemática reportó que los costos sociales medianos más altos por paciente (ajustados por paridad de poder adquisitivo, PPP) corresponden a los trastornos del desarrollo (incluyendo los trastornos del espectro autista), seguidos por la esquizofrenia y las discapacidades intelectuales (Christensen et al., 2020). Por lo tanto, la esquizofrenia representa uno de los mayores costos sociales y económicos entre todos los trastornos mentales (Chong et al., 2016).

La esquizofrenia, entonces, es una de las enfermedades psiquiátricas más representativas que tiene un fuerte impacto en los presupuestos de atención médica en todo el mundo (American Psychiatric Association, 2013). Es considerada una enfermedad potencialmente incapacitante que afecta a los adultos jóvenes y a sus familias y que persiste durante muchos años, requiriendo a menudo intervenciones farmacológicas y no farmacológicas costosas con montos indirectos adicionales que pueden superar marcadamente a los directos (estos representan el 50-85 % del costo total). En los EE. UU., esto representa una carga económica que oscila entre USD 25.452 y USD 102.396

millones (dólares estadounidenses) por año (Chong et al., 2016). El costo de la esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT) alcanza a ser 3 a 11 veces mayor que el costo de la esquizofrenia que responde al tratamiento, ya que se ha visto asociada a un mayor índice de hospitalizaciones y estadías más prolongadas, mayor consumo de psicotrópicos, abuso de sustancias y menor índice de recuperación funcional (Kennedy et al., 2014; Wimberley et al., 2016; Nucifora et al., 2019).

En un estudio realizado en la Argentina se demostró que de los costos destinados a la esquizofrenia, un tercio del total corresponden a los costos directos de atención al paciente debido a las hospitalizaciones en mayor medida, a dispositivos comunitarios y los honorarios de profesionales de salud mental, a los tratamientos farmacológicos y el manejo de los efectos adversos. Los dos tercios restantes corresponden a los costos indirectos por pérdida de productividad de los pacientes debida a la enfermedad y a la muerte prematura más los subsidios por discapacidad, así como a la pérdida de productividad de la familia al no trabajar por estar a cargo del cuidado del paciente (Gargoloff, 2005).

En la muestra argentina del estudio prospectivo internacional SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcomes), se observó una significativa reducción de las internaciones psiquiátricas al año en el grupo tratado con olanzapina respecto de los pacientes que recibieron otros antipsicóticos (Gargoloff, 2005 b).

Un estudio publicado recientemente tuvo como objetivo revisar la literatura publicada entre 2006 y 2021 sobre los diferentes tipos de costos asociados a la esquizofrenia en 10 países: Estados Unidos, Reino Unido, Francia, Alemania, Italia, España, Canadá, Japón, Brasil y China. En esta revisión se consideraron todas las categorías de costos (directos, indirectos e intangibles) y las perspectivas de distintos actores, incluidos pacientes, sistemas de salud y la sociedad en general. Se incluyeron 64 estudios (47 estudios primarios y 17 revisiones) y se observó que los datos sobre costos directos son los más frecuentes, mientras que los costos indirectos se informan con menor frecuencia, y los costos intangibles, como el sufrimiento psicológico, prácticamente no se cuantifican. El costo total por paciente por año (PPPY, por sus siglas en inglés) varió ampliamente entre los países, desde USD 2.004 hasta USD 94.229. Los costos indirectos, que incluyen pérdida de productividad por desempleo, discapacidad, jubilación anticipada o muerte prematura, representan entre el 50 % y el 90 % del costo total (USD 1.852–62.431 PPPY). También se incluyen en esta categoría las pérdidas económicas de los cuidadores por ausentismo, la reducción de productividad

y la pérdida de tiempo de ocio. A pesar de su relevancia, estos costos no se recogen de forma sistemática ni se incorporan en las evaluaciones económicas sanitarias. Los costos directos oscilaron entre USD 4.394 y 31.798 PPPY, siendo los costos por hospitalización el componente más significativo (entre el 20 % y el 99 % del total de costos directos).

Otras categorías incluidas fueron atención ambulatoria, medicamentos, servicios de emergencia, atención a largo plazo, equipamiento médico, transporte y servicios sociales. Los costos intangibles, como el dolor, el sufrimiento, el estrés y la ansiedad de pacientes y cuidadores no fueron reportados en ninguno de los estudios analizados, a pesar de su importancia en la carga total de la enfermedad. Además, los pacientes con síntomas negativos (apatía, retraimiento social, embotamiento afectivo) generaron mayores costos en comparación con aquellos que presentaban principalmente síntomas positivos (alucinaciones, delirios), debido a una mayor utilización de medicamentos y servicios médicos (Kotzeva, 2023).

6. Neurobiología de la esquizofrenia

6.1. Cambios neuroanatómicos

La esquizofrenia es un trastorno caracterizado por alteraciones progresivas en la materia gris y en la blanca del cerebro (American Psychiatric Association, 2022). En este sentido, se ha documentado una disminución del volumen de materia gris en regiones prefrontales, mediales y temporales superiores, asociada con deterioro de la memoria episódica y de la toma de decisiones (Emsley et al., 2020; Liang et al., 2020).

Concomitantemente, se ha observado una reducción de la integridad microestructural de la sustancia blanca. Algunos estudios con imagen por tensor de difusión (DTI, por sus siglas en inglés) han demostrado disminución de la anisotropía fraccional, un marcador sensible a procesos de desmielinización, en tractos como el fascículo longitudinal superior, el haz cingulado, el fascículo uncinado y el hipocampo (Levman et al., 2015). Esta pérdida podría reflejar alteraciones en funciones cognitivas clave, como la memoria de trabajo, posiblemente mediadas por una diferenciación neuronal deficiente (Jones et al., 2017).

El uso prolongado de antipsicóticos podría influir en los hallazgos estructurales, siendo más consistente la afectación en la sustancia gris (Liang et al., 2020). Además, algunos estudios con tomografía computarizada han evidenciado una pérdida global de tejido cerebral y un agrandamiento de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo en función de la duración de la enfer-

medad (Levman et al., 2015). Las alteraciones estructurales se han vinculado también con síntomas negativos y disfunciones ejecutivas, observándose cambios en regiones como el tálamo, el hipocampo y el giro cingulado anterior (Brown et al., 2014; Emsley et al., 2023).

En conjunto, estos hallazgos respaldan la hipótesis de una disfunción distribuida en redes cerebrales, más que de una lesión localizada (Liang et al., 2020; Emsley et al., 2023).

6.2. Neurotransmisores

Numerosas investigaciones en neurociencia traslacional han demostrado que la esquizofrenia implica una disfunción en múltiples sistemas de neurotransmisión. Si bien la hipótesis dopaminérgica ha sido históricamente central, los modelos actuales integran también alteraciones en los sistemas glutamatérgico, gabaérgico, colinérgico y serotoninérgico. Estos sistemas interactúan y participan en el equilibrio excitatorio/inhibitorio, la modulación sináptica y la regulación de circuitos neuronales que subyacen a los síntomas positivos, negativos y cognitivos del trastorno (Tabla 1). A continuación, se describen los principales hallazgos que vinculan la neurotransmisión con la fisiopatología de la esquizofrenia, así como las implicancias terapéuticas emergentes.

6.2.1 Sistema dopaminérgico

El tratamiento farmacológico de los síntomas positivos (delirios y alucinaciones) mejoró significativamente tras la introducción de fármacos antipsicóticos en la segunda mitad del siglo XX. Dado que todos estos compuestos comparten el antagonismo sobre receptores D2 (Howes et al., 2012; Stahl, 2013), se ha propuesto que una alteración en la transmisión dopaminérgica contribuye a la fisiopatología de la enfermedad. En particular, el incremento en la síntesis y la liberación de dopamina podría subyacer en los síntomas positivos, los cuales responden con mayor eficacia al bloqueo de receptores D2 que los síntomas negativos o cognitivos (Howes y Shatalina, 2022).

Tres hallazgos apoyan esta hipótesis (Connell, 1957; Di Chiara, 1988; Deutch, 1992): por un lado, dosis elevadas de anfetaminas inducen psicosis en individuos sanos; por el otro, la liberación de dopamina inducida por anfetaminas es más pronunciada en el núcleo accumbens; por último, los efectos conductuales estereotipados por anfetaminas se asocian a esta hiperactividad dopaminérgica.

Un metaanálisis de 21 estudios (McCutcheon et al., 2018, 2019), con 269 pacientes y 313 controles, demostró disfunción dopaminérgica predominante-

mente en las subdivisiones dorsales del cuerpo estriado, lo cual desafía la clásica hipótesis mesolímbica y señala nuevas dianas terapéuticas.

Algunos estudios de neuroimagen han mostrado un incremento en la captación estriatal de [¹⁸F] fluorodopa o [¹¹C] DOPA en pacientes con esquizofrenia (Bose, 2008; Howes et al., 2013; D'Ambrosio et al., 2019), consolidando la evidencia de desregulación dopaminérgica.

Por otra parte, se ha planteado que una hipodopaminergia cortical contribuye al deterioro cognitivo, dada la relevancia de la dopamina en la corteza prefrontal para funciones ejecutivas (Krabbe et al., 2015; Simpson et al., 2010).

6.2.2 Sistema glutamatérgico

La hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia postula que una disfunción del sistema glutamatérgico –en particular, de los receptores N-metil-D-aspartato, o NMDAR por sus siglas en inglés– desempeña un papel central en la fisiopatología y en las manifestaciones clínicas del trastorno (Egerton y Stone, 2012). Esta teoría se originó a partir de observaciones farmacológicas: antagonistas no competitivos de los NMDAR, como la fenciclidina (Luisada, 1978) y la ketamina (Lahti et al., 1995), inducen en individuos sanos un estado psicotomimético caracterizado por síntomas positivos y deterioro cognitivo similares a los observados en la esquizofrenia.

Desde una perspectiva neurobiológica, se ha propuesto que la hipofunción de los NMDAR en interneuronas gabaérgicas de disparo rápido –particularmente aquellas que expresan parvalbúmina– provoca una desinhibición de las neuronas piramidales glutamatérgicas, con la consiguiente liberación excesiva de glutamato en sinapsis excitatorias (Nakazawa y Sapkota, 2020).

En consonancia con este modelo, estudios genómicos recientes han identificado variantes genéticas –incluyendo polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés), variaciones en el número de copias (CNV, por sus siglas en inglés) y variantes raras– en genes implicados en la neurotransmisión glutamatérgica (Ripke et al., 2020; Singh et al., 2022). Asimismo, las técnicas de espectroscopía por resonancia magnética con detección de protón (¹H-MRS) han permitido estudiar alteraciones en los niveles de metabolitos relacionados con el glutamato y proporcionaron evidencia adicional de una posible disrupción del equilibrio excitatorio/inhibitorio en el cerebro de personas con esquizofrenia.

En este contexto, el glutatión ha recibido particular atención. Se trata de un tripéptido compuesto por glutamato, cisteína y glicina, que cumple una función esencial como antioxidante intracelular en la defensa

contra el estrés oxidativo. Además, regula el estado redox de los NMDAR y modula su actividad funcional. El aumento de los niveles extracelulares de glutatión puede facilitar la despolarización neuronal inducida por glutamato a través de la potenciación de la señalización mediada por los NMDAR.

Los hallazgos sobre los niveles cerebrales de glutatión son, sin embargo, contradictorios. Algunos estudios informan una reducción en la corteza prefrontal medial y un aumento en el lóbulo temporal medial (Do et al., 2000; Wood et al., 2009), mientras que otros no detectan diferencias significativas en comparación con controles sanos (Matsuzawa et al., 2008; Terpstra et al., 2005).

Finalmente, diversos metaanálisis de estudios con ¹H-MRS sugieren una alteración del balance excitatorio/inhibitorio caracterizada por un aumento de metabolitos glutamatérgicos y una disminución de los niveles del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Kumar et al., 2020; Merritt et al., 2016; Nakahara et al., 2022). No obstante, los resultados disponibles hasta la fecha presentan una considerable heterogeneidad metodológica y no permiten establecer conclusiones definitivas (McCutcheon, 2021).

6.2.3 Sistema gabaérgico

La hipótesis gabaérgica se apoya en estudios *post mortem* que evidencian una disfunción en la neurotransmisión inhibitoria mediada por el GABA (Dienel et al., 2022). De este modo, se ha observado una reducción de la actividad de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD), encargada de la síntesis del GABA, especialmente de su isoforma de 67 kDa (GAD67), en la corteza prefrontal y otras regiones (Guidotti et al., 2000; Gonzalez-Burgos y Lewis, 2008).

Las neuronas en cesto parvalbúmina-positivas parecen especialmente vulnerables en la esquizofrenia (Fujihara, 2023). Esta alteración se ve respaldada por estudios de 1H-MRS, que han evidenciado una disminución de los niveles del GABA en el giro cingular durante los primeros episodios psicóticos (Nakahara et al., 2022), en concordancia con hallazgos *post mortem*.

6.2.4 Sistema colinérgico: receptores muscarínicos M1 y M4

Los receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR, por sus siglas en inglés), en particular los subtipos M1 y M4, están implicados en la modulación de circuitos dopaminérgicos relacionados con la psicosis. Mientras que los M1 predominan en corteza frontal e hipocampo, los M4 lo hacen en estructuras subcorticales como el cuerpo estriado. Algunos estudios *post mortem* han reportado una reducción en la unión de [3H]pirenzepina a mAChR, así como una menor expresión del ARNm para mAChR M1 y M4 (Scarr et al., 2009; Saint-Georges et al., 2025). También se ha observado una menor densidad proteica de M1 en la corteza (Scarr et al., 2007).

Los estudios con SPECT que utilizan [¹²³I]-iodo-dexetimida han confirmado estos hallazgos en pacientes sin tratamiento y han permitido vincular la disminución de receptores con mayor una severidad clínica (Bakker et al., 2015, 2018).

Los resultados positivos de la utilización de agonistas M1/M4 (como la xanomelina y la emraclidina) han reavivado el interés terapéutico en esta vía ya que mostraron beneficios sobre síntomas positivos, negativos y cognitivos sin efectos extrapiramidales (Yohn et al., 2022; Paul et al., 2022).

Tabla 3. Principales hallazgos sobre neurotransmisores en la esquizofrenia

Sistema	Evidencia principal	Implicancia clínica
Dopaminérgico	Hiperactividad en cuerpo estriado dorsal; hipodopaminergia prefrontal.	Base de los antipsicóticos D2; correlato de síntomas positivos.
Glutamatérgico	Hipofunción de los NMDAR en interneuronas gabaérgicas; aumento de glutamato	Posible blanco terapéutico para síntomas negativos y deterioro cognitivo.
Gabaérgico	Reducción de GAD67 y de GABA cortical; disfunción en PV+.	Relacionado con alteraciones en la sincronía de redes neuronales.
Colinérgico (muscarínico)	Disminución de receptores M1/M4; eficacia de agonistas selectivos.	Alternativa terapéutica sin efectos extrapiramidales.
Serotoninérgico	Activación excesiva del receptor 5-HT2A; liberación secundaria de glutamato.	Antagonistas 5-HT2A eficaces en síntomas psicóticos sin bloqueo D2

Nota: NMDAR: receptores para N-metil-D-aspartato; GAD67: isoforma de la enzima glutamato descarboxilasa de 67 kDa; PV+: neuronas que expresan parvalbúmina.

6.2.5 Hipótesis serotoninérgica

A partir de los efectos alucinógenos observados con sustancias como el LSD, la mescalina y la psilocibina, así como de la eficacia clínica de antipsicóticos atípicos con acción antagonista serotoninérgica –como la clozapina–, se ha propuesto que el receptor 5-HT_{2A} cumple un rol central en la fisiopatología de los síntomas psicóticos (Aghajanian y Marek, 2000). En este sentido, el antagonismo selectivo del receptor 5-HT_{2A} puede atenuar síntomas psicóticos sin necesidad de bloquear receptores dopaminérgicos D₂, como ha sido demostrado en pacientes con enfermedad de Parkinson, donde el tratamiento con antagonistas 5-HT_{2A} no exacerba los síntomas motores (Ballanger et al., 2010).

La hiperactividad del sistema serotoninérgico podría explicarse por un aumento en la liberación de serotonina, una sobreexpresión de receptores 5-HT_{2A}, o una combinación de ambos mecanismos. De este modo, una sobreactivación del receptor promueve la liberación de glutamato, que a su vez estimula la actividad del área tegmental ventral, lo que culmina en una activación de la vía dopaminérgica mesolímbica (Stahl, 2018).

6.3. La hipótesis sináptica

Feinberg (1982) propuso que una poda sináptica atípica durante la adolescencia podría contribuir al desarrollo de la esquizofrenia. Esta hipótesis fue ampliada por Keshavan et al. (1994), quienes plantearon un desequilibrio entre una eliminación excesiva de sinapsis en regiones corticales y una depuración insuficiente en estructuras subcorticales, como el cuerpo estriado.

Más recientemente, Howes y Onwordi (2023) incorporaron esta perspectiva en un modelo de “múltiples impactos” (*multi-hit model*), según el cual factores genéticos y ambientales convergen en la inducción de una poda sináptica aberrante, mediada por el sistema del complemento (particularmente las proteínas C1q, C3 y C4). En este contexto, la sobreexpresión del alelo C4A se ha vinculado con un aumento en el riesgo de desarrollar esquizofrenia.

En una revisión sistemática con metaanálisis centrada en la pérdida sináptica en esquizofrenia, Osimo et al. (2019) analizaron estudios *post mortem* de diseño caso-control que cuantificaban proteínas sinápticas –como PSD-95 y sinapsina– y niveles de ARNm en tejido cerebral. La evidencia reunida respalda la hipótesis de una reducción sináptica de moderada a severa en pacientes con esquizofrenia, con mayor prominencia en el hipocampo y la corteza prefrontal. Además, modelos *in vitro* con células madre pluripo-

tentes inducidas (iPSC, por sus siglas en inglés) han mostrado una mayor eliminación sináptica por acción de la microglía en células de pacientes esquizofrénicos (Sellgren et al., 2019).

Las neuroimágenes también han evidenciado una pérdida de volumen de la sustancia gris y menor densidad sináptica medida con PET y [¹¹C]UCB-J (Onwordi et al., 2020). Esta pérdida podría alterar el equilibrio excitación/inhibición, afectar la motivación y las funciones ejecutivas, y generar un ciclo vicioso de poda anómala inducido por el estrés psicótico (Howes, 2022).

Por último, este modelo apunta a generar nuevas estrategias terapéuticas, como la modulación de la microglía o del sistema del complemento, con el fin de restaurar la integridad sináptica en la esquizofrenia.

7. Genética de la esquizofrenia

Desde la década de 1920, numerosos estudios de agregación familiar han demostrado de manera consistente que los parientes de personas con esquizofrenia presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar la enfermedad en comparación con la población general. Estas investigaciones han permitido establecer que el riesgo se incrementa en función del grado de consanguinidad: a menor distancia genética, mayor es la probabilidad de aparición del trastorno (Gottesman, 1991). En este sentido, los familiares de primer grado –es decir, padres, hermanos e hijos– muestran un riesgo hasta diez veces superior al observado en familiares de personas sin antecedentes de esquizofrenia. Asimismo, los estudios familiares han revelado que los parientes de pacientes con esquizofrenia también presentan un riesgo incrementado de padecer otros trastornos del espectro esquizofrénico, como el trastorno esquizotípico, el trastorno paranoide de la personalidad y diversos trastornos psicóticos no afectivos (LE, 2020).

Por otro lado, los estudios con gemelos han permitido estimar el grado de concordancia para un rasgo o trastorno determinado en gemelos dicigotos (no idénticos) y monocigotos (idénticos). Mientras que los monocigotos comparten prácticamente la totalidad de su material genético, los dicigotos comparten, en promedio, el 50 %. Ambos tipos suelen criarse en entornos ambientales similares. Así, si los factores ambientales explicaran completamente la agregación familiar observada en la esquizofrenia, no deberían observarse diferencias en la concordancia entre monocigotos y dicigotos. Por el contrario, si los factores genéticos fueran determinantes, se esperaría una concor-

dancia del 100 % en los monocigotos. En la práctica, se observa una concordancia de aproximadamente el 50 % en gemelos monocigotos y del 17 % en dicigotos (Sullivan, Kendler & Neale, 2003; Hilker et al., 2018). Esta diferencia sustancial indica que los factores genéticos desempeñan un papel importante en la etiología de la esquizofrenia, aunque no exclusivo, lo que sugiere una interacción compleja entre predisposición genética y ambiente.

7.1. Heredabilidad

La heredabilidad es una estimación estadística que cuantifica la proporción de la variabilidad observada en un rasgo que puede atribuirse a factores genéticos dentro de una población determinada. Esta medida se obtiene, principalmente, a partir de estudios familiares, en especial aquellos que analizan la agregación familiar y los estudios con gemelos (Zamanpoor, 2020). En el caso de la esquizofrenia, su heredabilidad ha sido estimada entre un 79 % y un 81 % a partir de metaanálisis de estudios con gemelos (Sullivan et al., 2003; Lichtenstein et al., 2009; Hilker et al., 2018). Esta elevada heredabilidad también se ha documentado en un espectro más amplio de trastornos neuropsiquiátricos, lo que sugiere una base genética común subyacente (Hilker et al., 2018).

7.2. Modelo poligénico de la esquizofrenia

La esquizofrenia se considera un trastorno de base poligénica, lo que implica que su riesgo genético está determinado por la interacción de numerosos *loci*, cada uno con un efecto individual pequeño. En este contexto, los metaanálisis de estudios de ligamiento han sugerido que múltiples regiones cromosómicas podrían contener *loci* asociados con una mayor susceptibilidad a la enfermedad (Ng et al., 2009; Henriksen et al., 2017). Asimismo, diversas investigaciones han propuesto que numerosos genes participan en la etiología de la esquizofrenia, con efectos aditivos de magnitud pequeña a moderada (Wong y Van Tol, 2003; Modinos et al., 2013).

Aunque la esquizofrenia suele diagnosticarse en la adultez temprana, se considera un trastorno del neurodesarrollo. Los conocimientos actuales sobre el riesgo genético convergen en la idea de que ciertas etapas tempranas del desarrollo cerebral pueden verse alteradas, desviándose de un curso normativo y dando lugar a la sintomatología clínica (Birnbaum y Weinberger, 2024).

7.3. Estudios de asociación del genoma completo

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han identificado variantes genéticas comunes –con una frecuencia alélica mayor al 1 % conocidas como polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés), que desempeñan un papel relevante en la susceptibilidad a la esquizofrenia (Owen et al., 2023). Así, este enfoque permite analizar grandes cohortes poblacionales para detectar asociaciones entre variantes genómicas específicas y un mayor riesgo de desarrollar determinadas enfermedades o rasgos complejos (Sullivan et al., 2012).

En 2009, el Consorcio Internacional de Genética de la Esquizofrenia (*International Schizophrenia Consortium*) publicó el primer GWAS que identificó asociaciones genéticas destacadas con la esquizofrenia (International Schizophrenia Consortium, 2009). Ese mismo año, dos investigaciones independientes reforzaron estos hallazgos, consolidando la evidencia del componente genético de la enfermedad (Stefansson et al., 2009; Shi et al., 2009).

A lo largo de la década siguiente, se consolidó el Consorcio de Genómica Psiquiátrica (*Psychiatric Genomics Consortium*, PGC), que se convirtió en el principal referente internacional en el impulso de GWAS en esquizofrenia. En sus primeras publicaciones, el PGC identificó cinco *loci* genómicos nuevos asociados con el trastorno y replicó dos asociaciones previamente descritas (Ripke et al., 2011). El incremento progresivo del tamaño muestral permitió, en un estudio posterior, detectar 128 asociaciones independientes distribuidas en 108 *loci* genómicos, de los cuales 83 no habían sido reportados previamente (Ripke et al., 2014; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Entre los hallazgos más robustos y replicados se destaca la asociación con la región 6p22.1.

El mayor GWAS publicado hasta la fecha incluyó a 76.755 personas con diagnóstico de esquizofrenia y 243.649 controles sanos, e identificó 287 asociaciones genéticas de relevancia (Trubetskoy et al., 2022). Este análisis reveló un elevado número de *loci* vinculados con el trastorno y, mediante técnicas de mapeo fino y análisis integrados, se identificaron variantes tanto raras como comunes con fuerte respaldo funcional, particularmente en genes como GRIN2A (*Glutamate Ionotropic Receptor NMDA Type Subunit 2A*), SP4

(*Sp4 Transcription Factor*), STAG1 (*Stromal Antigen 1*) y FAM120A (*Family With Sequence Similarity 120A*). Además, se observó un enriquecimiento de asociaciones en genes implicados en el neurodesarrollo, lo que permitió priorizar nuevos candidatos con posible relevancia etiológica, tales como CACNA1C (*Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 C*), FOXP1 (*Forkhead Box P1*) y BCL11B (*B-Cell CLL/Lymphoma 11B*) (Trubetskoy et al., 2022).

7.3.1 La región 6p22.1 y el gen C4

Una de las asociaciones más robustas y replicadas en los estudios GWAS se encuentra en la región 6p22.1, que abarca el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (Shi et al., 2009). En este *locus*, variantes en el gen que codifica el componente 4 del complemento (C4) fueron señaladas como posibles elementos funcionales implicados en la patogenia de la esquizofrenia (Shi et al., 2009; Sekar et al., 2016).

7.4. Contribución acumulativa de los polimorfismos de un solo nucleótido y heredabilidad faltante

La mayoría de los polimorfismos de un solo nucleótido asociados con la esquizofrenia se encuentran tanto en individuos afectados como en controles, aunque con una frecuencia significativamente mayor en los primeros. Esto sugiere que el efecto de cada variante individual sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad es, en general, modesto (Singh et al., 2022). De hecho, el tamaño del efecto promedio de estos SNP es bajo (*odds ratio* media: 1,06; rango: 1,04–1,23). No obstante, cuando se consideran de manera agregada, estas variantes explican aproximadamente el 24 % de la varianza en la predisposición genética a la esquizofrenia (Trubetskoy et al., 2022; Pardiñas et al., 2018). Esto sugiere que incluso los SNP que no alcanzan el umbral convencional de significación genómica pueden contribuir colectivamente a la carga poligénica del trastorno.

La gran mayoría de los SNP de riesgo identificados (más del 90 %) se localiza en regiones no codificantes del genoma (es decir, fuera de las secuencias que codifican proteínas), por lo que no alteran directamente la estructura o la función de las proteínas resultantes (Roussos et al., 2014). Sin embargo, algunas de estas variantes modulan la expresión génica, actuando como *loci* de rasgos cuantitativos de expresión (eQTL, por sus siglas en inglés), accesibles desde la cromatina, y regulan la transcripción mediante mecanismos epigenéticos (PsychENCODE Consortium, 2015; Bilecki, 2023).

Estos hallazgos refuerzan el modelo poligénico de la esquizofrenia, en el que múltiples variantes distri-

buidas a lo largo del genoma, cada una con un efecto pequeño, contribuyen colectivamente al riesgo de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, estas variantes explican solo una fracción de la heredabilidad estimada, que alcanza aproximadamente el 80 % según estudios de diseño gemelar (Hilker et al., 2018). En consecuencia, la discrepancia entre las estimaciones de heredabilidad obtenidas a partir de estudios de genética epidemiológica y la proporción atribuible a los SNP identificados mediante estudios genómicos constituye la denominada heredabilidad faltante, un fenómeno que aún no ha sido plenamente esclarecido y que sigue siendo objeto de intensa investigación.

7.5. Variantes en el número de copias

La identificación de reordenamientos cromosómicos en individuos con esquizofrenia ha proporcionado evidencia sólida de que las variaciones estructurales del genoma pueden influir en la expresión de fenotipos conductuales complejos (Tam et al., 2010). Entre las alteraciones más relevantes se encuentran la delección en el *locus* 22q11.2, asociada con el síndrome de DiGeorge, y la translocación recíproca entre los cromosomas 1 y 11, que interrumpe el gen DISC1 (*Disrupted in Schizophrenia 1*), ambas vinculadas con un mayor riesgo de desarrollar el trastorno.

Las variantes en el número de copias (CNV, por sus siglas en inglés) –segmentos de al menos 50 pares de bases que pueden estar ausentes (deleciones) o duplicados con respecto al genoma de referencia– constituyen el tipo más frecuente de variación estructural en el genoma humano (Stankiewicz y Lupski, 2010).

Las deleciones revisten particular relevancia ya que pueden alterar directamente la estructura y la función de los genes afectados, y se consideran más proclives a inducir consecuencias fenotípicas significativas. En este contexto, numerosas CNV han sido asociadas con un mayor riesgo de enfermedades neuropsiquiátricas complejas, entre ellas la esquizofrenia y los trastornos del espectro autista (Kushima et al., 2018).

Desde una perspectiva genómica, los individuos con esquizofrenia exhiben una carga notablemente mayor de variantes en el número de CNV –definidas como aquellas con una frecuencia menor al 1 % y un tamaño superior a 20 kilobases– en comparación con sujetos sin el trastorno (Richards et al., 2023). Asimismo, se ha documentado una tasa significativamente elevada de CNV *de novo* en individuos con esquizofrenia, lo que sugiere un posible rol de estas alteraciones estructurales en la etiología no heredada de la enfermedad (Kirov et al., 2014).

Entre las CNV asociadas con la esquizofrenia, las alteraciones en el gen NRXN1 (neurexina 1) han despertado particular interés, al ser una de las pocas variantes estructurales recurrentes identificadas en múltiples estudios independientes (Kirov et al., 2008; Vrijenhoek et al., 2008). En términos más precisos, las neurexinas constituyen un grupo de proteínas presinápticas que desempeñan una función crucial en la adhesión sináptica y en la arquitectura de la sinapsis ya que actúan como mediadores en la diferenciación y la especialización de las neuronas postsinápticas. El gen NRXN1, que codifica una de estas proteínas, se localiza en el *locus* 2p16.3.

Por último, en la *Tabla 4* se muestran otras CNV implicadas en la esquizofrenia.

7.6. Variantes de un solo nucleótido e indels

Los análisis genéticos a gran escala han demostrado que variantes de un solo nucleótido (SNV, por sus siglas en inglés) y pequeñas inserciones o deleciones (en inglés *insertions and deletions*, o simplemente *indels*), tanto *de novo* como heredadas, y de baja frecuencia, pueden ejercer un profundo impacto en los trastornos neuropsiquiátricos, incluida la esquizofrenia. Estas variantes suelen identificarse mediante GWAS o a través de técnicas de secuenciación del exoma completo (WES, por sus siglas en inglés) (Kato et al., 2023).

Entre las variantes raras más estudiadas se encuentran aquellas que afectan al gen SETD1A (*SET Domain Containing 1A*), también conocido como KMT2F, que codifica una histona metiltransferasa integrante del complejo COMPASS (*Complex Proteins Associated with Set1*), implicado en la regulación epigenética de

la expresión génica, el ciclo celular y el neurodesarrollo. Variantes codificantes con pérdida de función en este gen se han asociado con discapacidad intelectual, esquizofrenia y otros trastornos del neurodesarrollo. Una revisión sistemática reciente sugiere que estas alteraciones podrían explicar un pequeño subconjunto de casos de esquizofrenia con fenotipo psicótico, lo cual reviste particular interés en el marco de la medicina de precisión (Colijn et al., 2024).

Por su parte, el consorcio SCHEMA (del inglés *Schizophrenia Exome Sequencing Meta-Analysis*) identificó diez variantes codificantes ultrarraras (en inglés *ultra-rare variants* o simplemente URV) en diez genes distintos, todos asociados con un mayor riesgo de esquizofrenia (Singh et al., 2022). La mayoría de estos genes participan en procesos vinculados a la estructura y la función sináptica, particularmente en la neurotransmisión glutamatergica. Entre ellos destacan GRIN2A y GRIA3, que codifican subunidades de los receptores para NMDA y AMPA, respectivamente. Estos hallazgos proporcionan evidencia funcional que respalda la hipótesis de una disfunción glutamatergica como mecanismo central en la patogenia de la esquizofrenia.

Asimismo, otras SNV e *indels* también han sido implicadas en la fisiopatología del trastorno. Entre ellas se destacan: a) variantes en el gen RTN4R, ubicado en la región 22q11.2, asociado con funciones regulatorias de la glía (Kimura, 2017); b) alteraciones en ARC (*Activity-Regulated Cytoskeleton-Associated Protein*), un gen clave para la plasticidad sináptica dependiente de la actividad neuronal; y c) variantes en genes que codifican componentes del receptor para NMDA, fundamentales para la transmisión sináptica y la inte-

Tabla 4. Otros genes afectados por CNV asociadas a la esquizofrenia

Gen	Proteína que codifica	Función biológica	Trastornos asociados	Referencia
MYT1L	Myelin Transcription Factor 1 Like	Regulación de la transcripción neuronal	Discapacidad intelectual, esquizofrenia	Mansfield et al., 2020.
ATXN2	Ataxin 2	Regulación del metabolismo del ARN	Ataxias espinocerebelosas, esquizofrenia	Zhang et al., 2014
CTNND2	Catenin Delta 2	Adhesión celular y desarrollo neuronal.	Autismo, discapacidad intelectual, esquizofrenia.	Chen et al., 2023
ERBB4	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 4	Desarrollo del sistema nervioso central; receptor de la familia del EGF.	Esquizofrenia (interacción con NRG1).	Banerjee et al., 2010
DLG2	Discs Large MAGUK Scaffold Protein 2	Formación y plasticidad sináptica	Esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos.	Sanders et al., 2022

Nota. EGF: factor de crecimiento epidérmico; NRG1: gen de la neurregulina 1.

gración neuronal (Fromer et al., 2014). Para finalizar, Xu et al identificaron cuatro genes –LAMA2, DPYD, TRRAP y VPS39– afectados por eventos de SNVs *de novo* recurrentes en pacientes esquizofrénicos. Estos genes afectados impactan en funciones del neurodesarrollo heterogéneas, además en genes expresados durante las primeras fases del desarrollo fetal, lo que refuerza la hipótesis del origen neurodesarrollo de la esquizofrenia (Xu et al., 2012).

8. Etiología medioambiental, factores medioambientales

Se sabe que la esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más devastadoras y crónicas, cuyo inicio se produce principalmente al final de la adolescencia y al principio de la edad adulta afectando al 1 % de la población (Jablensky, 1995). Las investigaciones de las últimas décadas han aportado pruebas convincentes de que la esquizofrenia es un trastorno cerebral, y se ha propuesto que una variedad de factores ambientales puede interactuar con factores de riesgo genético durante el periodo pre o posnatal para inducir síntomas en la adolescencia o la adultez temprana (Schmitt et al., 2014). Esta hipótesis del neurodesarrollo se introdujo por primera vez en 1986 (Weinberger, 1986) y propuso que la esquizofrenia está relacionada con condiciones genéticas y ambientales adversas que conducen a un desarrollo cerebral anormal durante el periodo perinatal, mientras que los síntomas de la enfermedad aparecen en la adultez temprana (Weinberger, 1996).

Una gran variedad de factores ambientales puede interactuar con factores de riesgo genético durante el periodo pre o posnatal desarrollando una red neuronal alterada que puede expresar la enfermedad en un periodo vulnerable de la adolescencia. Esto ha llevado a numerosas investigaciones a observar la hipótesis de neurodesarrollo específicamente en el segundo trimestre y el periodo perinatal para poder explicar la fisiopatología de la esquizofrenia (Fatemi y Folsom, 2009). En el modelo propuesto de “dos impactos”, se explica cómo las agresiones perinatales tempranas (antecedentes genéticos y/o factores ambientales) pueden conducir a una disfunción de las redes neuronales y a un estado de vulnerabilidad (Hall y Bray, 2022), mientras que un segundo “impacto” en la adolescencia puede inducir la aparición de la enfermedad (*ver Figura 1*) (Keshavan y Hogarty, 1999) debido a que esta es una etapa crítica donde se produce un proceso de poda sináptica, con eliminación excesiva de sinapsis y pérdida de plasticidad sináptica, que puede conducir a una co-

nectividad alterada y a la exacerbación de los síntomas psicóticos en un cerebro predispuesto.

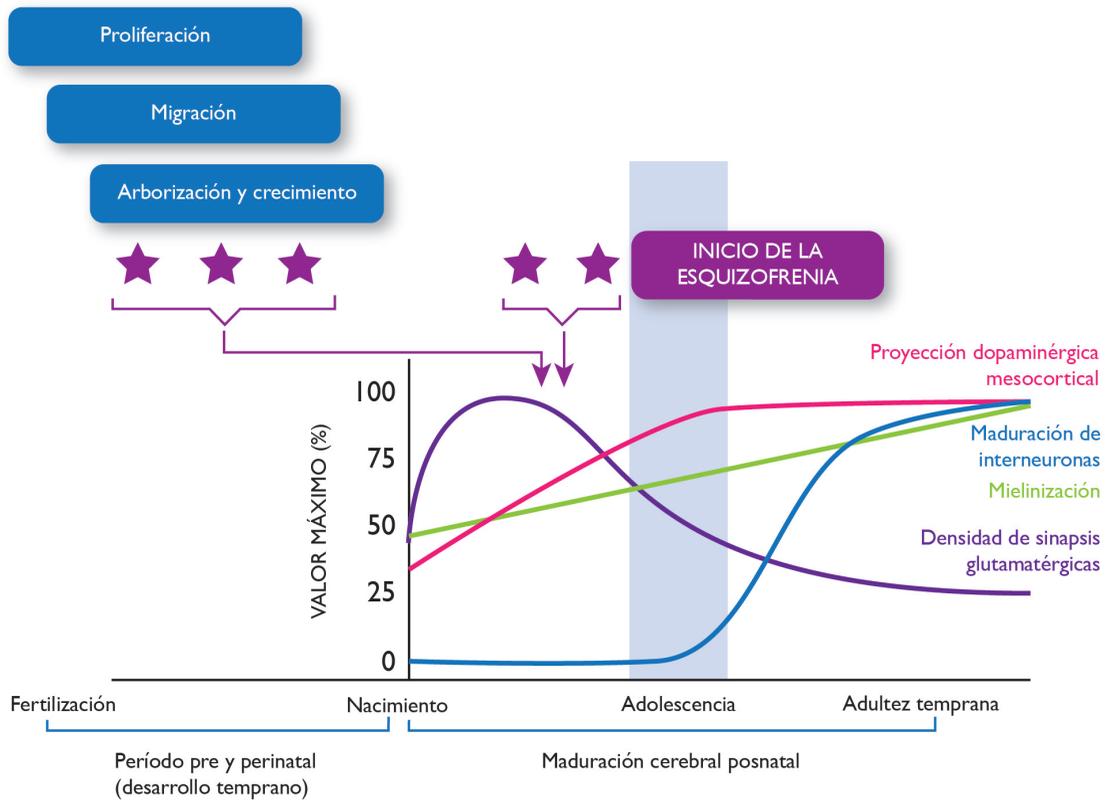
Además, la mielinización de la corteza de asociación heteromodal como la corteza prefrontal ocurre durante este periodo (Peters et al., 2012) y un déficit en la mielinización y el número de oligodendrocitos puede contribuir a la macroconectividad alterada en la esquizofrenia (Hof et al., 2003; Schmitt et al., 2009; Falkai et al., 2016). Según la hipótesis del neurodesarrollo, los síntomas prodrómicos de la esquizofrenia ocurren por primera vez en la adolescencia (Häfner, 2007). En la misma línea, aquellos sujetos que eventualmente sufrirán esquizofrenia ya muestran signos inespecíficos de una ligera disfunción cerebral antes del inicio de la enfermedad, manifestada como un deterioro cognitivo leve o anomalías motoras sutiles (Cuesta et al., 2018; Kahn, 2020).

8.1. Factores ambientales

Los estudios epidemiológicos descriptivos han asociado la esquizofrenia con consumo de cannabis, la exposición a acontecimientos estresantes durante la infancia y la edad adulta, y los antecedentes de complicaciones obstétricas (Belbasis et al., 2018) las cuales incluyen sangrado, preeclampsia, diabetes, incompatibilidad Rh, asfixia, atonía uterina, cesárea de emergencia y desprendimiento de placenta. Las anomalías fetales con el mayor efecto sobre el riesgo de esquizofrenia son bajo peso al nacer (OR ~ 3,2), circunferencia de la cabeza pequeña (OR ~ 1,6) y malformaciones congénitas (OR ~ 2-2,5) (Waddington et al., 2008; Harper et al., 2015).

Otro punto para destacar son las infecciones maternas durante la gestación, de hecho, los estudios de cohorte de nacimiento han revelado un riesgo de esquizofrenia de 1,5 a 5,3 veces mayor después de la exposición a la rubéola, infecciones genitales o reproductivas, influenza durante la primera mitad del embarazo, toxoplasmosis, infecciones respiratorias o virus del herpes simple 1 (Brown, 2011). El hecho de que una variedad de infecciones pueda aumentar el riesgo de esquizofrenia sugiere una alteración del sistema inmunológico materno que incrementa las citoquinas proinflamatorias, afectando el desarrollo neurológico; esta neuroinflamación grave durante el embarazo se ha relacionado con partos prematuros, abortos y microcefalia (Ganguli y Chavali, 2021), lo cual se ha demostrado en primates no humanos donde se evidenció disfunción cognitiva y déficit en el crecimiento cerebral, caracterizados por reducción del volumen prefrontal de materia gris y blanca en la edad adulta (Vlasova et al., 2021).

Figura 1



Nota: Aunque la esquizofrenia suele aparecer a finales de la adolescencia o a principios de la edad adulta, las raíces del trastorno son del desarrollo neurológico. Los riesgos y las agresiones iniciales durante el desarrollo temprano (indicados por 3 estrellas púrpuras en el lado izquierdo) y, más tarde, durante la adolescencia (indicados por 2 estrellas púrpuras en el lado derecho) alteran la maduración cerebral posnatal. Estas agresiones, incluidos los factores genéticos y ambientales, probablemente afecten algunos de los procesos críticos del desarrollo neurológico, incluida la proliferación de células progenitoras, la migración neuronal y la arborización y el crecimiento dendrítico. La acumulación de tales agresiones perjudiciales da como resultado una alteración general de la maduración cerebral posnatal adecuada, que incluye la maduración de las interneuronas y las proyecciones dopaminérgicas, la poda de las sinapsis de glutamato y la mielinización (Adaptado de Jaaro-Peled, H., Hayashi-Takagi, A., Seshadri S., et al., 2009).

Los estudios futuros deberían investigar el impacto de la infección por SARS-CoV-2 durante el periodo prenatal, ya que se desconocen las consecuencias de la tormenta de citocinas en el desarrollo cerebral (Figueiredo et al., 2021). De hecho, estudios retrospectivos han demostrado una asociación entre la esquizofrenia y el momento del nacimiento durante epidemias infecciosas inducidas por influenza, polio, difteria y sarampión (Eyles, 2021).

Los factores potenciales relacionados con el estrés para la esquizofrenia son la migración y la urbanidad. Las personas que viven en un mayor grado de urbanización tenían un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia que las personas que vivían en áreas rurales (Pedersen y Mortensen, 2001; van Os et al., 2010), esto se asoció con una mayor actividad de la amígdala, afectando la corteza cingulada anterior y la respuesta al estrés (Lederbogen et al., 2011). Se ha asumido que

el estatus social, por ejemplo, ocupar una posición minoritaria o experimentar exclusión social, promueve el desarrollo de la esquizofrenia, que se evidencia en migrantes y grupos minoritarios (van Os et al., 2010; Rapoport, 2012).

La desnutrición materna se ha relacionado con el riesgo de defectos cerebrales y trastornos neuropsiquiátricos, incluida la esquizofrenia (Cortés-Albornoz et al., 2021). Esas condiciones de restricción calórica también coinciden con muchos otros factores estresantes, como se ha demostrado en los trabajos de Susser y Xu, los cuales han demostrado el aumento de la probabilidad de padecer esquizofrenia (Susser et al., 1996; Xu et al., 2009). Como consecuencia de la desnutrición, se ha considerado que los déficits de vitamina del complejo B y D, ácidos grasos poliinsaturados, ácido fólico, colina y consumo de hierro se asocian a la disfunción inmunoendocrinológica, aumen-

tando de esta forma la incidencia de infecciones, las cuales desempeñan un papel en la fisiopatología y el desarrollo de la enfermedad y muestran mayor aceleración del deterioro cognitivo y probablemente mayor incidencia en la resistencia farmacológica (Martinat et al., 2021; Freedman et al., 2022).

8.2. La maduración cortical aberrante en la adolescencia se asocia con la esquizofrenia

La adolescencia es el segundo periodo crítico del desarrollo neurológico. Los estudios longitudinales de resonancia magnética de niños y adolescentes con un desarrollo normal muestran un aumento progresivo de los volúmenes de materia blanca, probablemente subyacente a un mayor grado de conectividad, en contraste con los volúmenes de materia gris, que primero aumentan y luego disminuyen durante la adolescencia (Gogtay, 2004).

De esta manera, la adolescencia se convierte en un periodo sensible a la mayor exposición ambiental conjugándose con una plasticidad neuronal expectante para una variedad de funciones neurocognitivas y emocionales (Fuhrmann et al., 2015). Por ejemplo, las habilidades complejas de la memoria de trabajo, que reclutan regiones frontales, se desarrollan durante un largo periodo y continúan mejorando durante la adolescencia.

Además, se cree que el estrés social durante la adolescencia tiene un impacto desproporcionado (Andersen y Teicher, 2008). En consecuencia, la adversidad y el trauma de la infancia y la adolescencia incrementan el riesgo de trastornos mentales en cerebros genéticamente predisuestos a padecer enfermedad mental.

Las observaciones longitudinales que siguieron a sujetos con un alto riesgo de psicosis y aquellos con manifestaciones prodrómicas demostraron que la disminución de materia gris y el exceso de poda sináptica puede ser progresiva (Thompson, 2001) e incluso acelerada si coexisten factores estresantes como el abuso sexual, la muerte de los padres y el acoso escolar, que aumentan las probabilidades de desarrollar síntomas psicóticos. Por su parte, las investigaciones de Varese y colaboradores destacan que si se eliminaran totalmente estas adversidades el número de personas que sufren psicosis se reduciría en un 33 % (Varese et al., 2012).

El consumo de cannabis, especialmente en la adolescencia, aumenta el riesgo de esquizofrenia. Un metaanálisis demostró un efecto dependiente de la dosis, con una razón de incremento de probabilidades de 3,90 para desarrollar psicosis en los consumidores más habituales en comparación con los no consumidores (Marconi, 2016).

El sistema cannabinoide endógeno regula tanto la liberación de ácido gamma-aminobutírico como de

glutamato, y esta función se ve alterada por el componente tetrahidrocannabinol del cannabis. Cuando el cannabis se consume repetidamente, especialmente durante la adolescencia, esta alteración del balance de neurotransmisores puede perjudicar el refinamiento madurativo de las redes neuronales corticales (Bosson y Niesink, 2010).

El grosor cortical disminuye con la edad en los adolescentes con un desarrollo normal, pero la exposición al cannabis podría acelerar este proceso en la población con un alto riesgo genético de esquizofrenia mostrando un mayor adelgazamiento de la materia gris cortical, lo que evidenciaría un mayor deterioro cognitivo (French et al., 2015; Rapoport, 1999). Curiosamente, las mayores diferencias en el grosor cortical regional entre quienes nunca han consumido cannabis y quienes lo han consumido se encontraron en regiones con una alta expresión del receptor cannabinoide 1 (French, 2015).

8.3. La importancia de la prevención

El frente de las estrategias de prevención debería incluir seguimiento de la atención prenatal, el abordaje de la desnutrición, la prevención del trauma infantil y la disminución de la discriminación, que mejorarían el bienestar de todas las personas y podrían reducir la incidencia de los trastornos mentales en general. En el frente de la salud conductual, se debería educar al público sobre el aumento del riesgo de psicosis causado por el cannabis, haciendo foco en el clima actual de banalización y legalización del mismo (Goldman, 2015; Cressey, 2015).

Dado que la adolescencia es el segundo periodo crítico del desarrollo neurológico, un periodo de agitación emocional para muchos, si no para la mayoría, podría desencadenar la aparición de síntomas relacionados a las psicosis. Por esto, se requiere incrementar y capacitar a los servicios de salud mental en la atención y detección temprana facilitando el acceso al sistema de salud centrado en la intervención temprana, con el objetivo de reducir la duración de la psicosis no tratada y proporcionar un tratamiento adaptado a los jóvenes en las primeras etapas de la enfermedad, disminuyendo el estigma social, para mejorar la adherencia y los resultados terapéuticos (Mcgorry et al., 2019).

Agradecimiento: por la edición de este artículo a Amalia Beatriz Dellamea, comunicadora científica especializada en divulgación (CONICET- Universidad de Buenos Aires, UBA) y en producción y edición de discurso científico, técnico y académico (Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA).

Conflicto de intereses: Gastón Bartoli: Ha recibido honorarios como speaker de Bago, Gador, Eurofarma, Siegfried, Lundbeck, Megalabs y Teva; Sebastián Camino: Dirección Médica Laboratorio Aristón, ha recibido honorarios como speaker de ELEA y Balliarda; Marcelo Cektovich-Bakmas: ha sido conferencista o asesor en Bago, Adium, Gador, Baliarda y Boehringer; Alejo Corrales: ha recibido honorarios como consultor y/o speaker de Abbot, Adium, Gador, Janssen, Lundbeck, Teva, Bago, Raffo, Glaxo Smith Kline, Baliarda y Casasco, y ha recibido honorarios académicos y de investigación de la Universidad de Aharus, Dinamarca; Pedro Damián Gargoloff: ha recibido honorarios como speaker de Janssen, Bago, Baliarda, Teva y Montpellier; Pedro Rafael Gargoloff: no tiene conflictos para declarar en los últimos 5 años; Fabian Lamaison: ha recibido honorarios como speaker e investigador de Janssen, Bago, Baliarda, Boehmigher, Elea, Teva, Raffo, Adium y Abbot; Eduardo Leiderman: ha recibido honorarios como speaker de Boehringer Ingelheim y del Laboratorio Elea; Eliana Marengo: ha recibido honorarios como speaker de Elea y Roemmers; Carlos Morra: PI de Janssen (Johnson & Johnson), Novartis, Lilly, John Wyeth, Otsuka, Bristol Myers Squibb, Astrazeneca, Pfizer, GSK, Sanofy Syntelabo, Shire, Dainipon Sumitomo Pharma, Bial, Takeda, I3, Roche (Hoffman Laroche), Quintiles, PRA, Parexel, Worldwide Clinical Trials, Covance, Latintrials, Sunovion, Global SMO (fases 1,2,3,4), Eisai, Syneos, ICON, Lunbeck, Boehringer Ingelheim, Alkermes, InQvia, Teva, Acadia, Intra-Cellular Therapies Inc., Sage Therapeutics, Premier, Neurocrine Biosciences, Inc., Axovant, Biogen, Neumora Therapeutics, Inc. Newron, Clinrix y Maplight; Cintia Prokopoz: ha recibido honorarios como conferencista de Baliarda y una beca educativa de Bristol Myers Squibb a través de Oxford Health Policy Forum; Julieta Ramírez: ha recibido honorarios como speaker de Acadia, Bago, Baliarda, Boehringer Ingelheim, Casasco, Gador, Gedeon Richter, Janssen, Lundbeck, Megalabs, Raffo, Roemmers y Siegfried; Daniel Sotelo: ha recibido honorarios como speaker de Janssen, Bago, GSK y honorarios como PI de Johnson & Johnson e Intracelullar Therapies; Gustavo Vázquez: ha recibido honorarios como speaker/advisor de Abbvie, Adium, Allergan, Asofarma y Elea/Phoenix; Juan José Vilapriño: ha recibido honorarios de Eurofarma, Gador, Janssen, Lundbeck/Otsuka y NeonMind; Manuel Vilapriño Duprat: ha recibido honorarios de Biosciences, Psicofarma, Raffo, Sunovion, y Tecnofarma; Marcela Waisman Campos: ha recibido honorarios como speaker de Abbot, Lepetit, Adium, Baliarda, Ariston, Roemmers, Bago y Teva. El resto de los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

Referencias bibliográficas

- Aghajanian, G. K., & Marek, G. J. (2000). Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain research reviews*, 31(2-3), 302-312. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00046-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00046-6)
- Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J. P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 60(6), 565-571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.565>
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5.ª ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- American Psychiatric Association. (2022). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5.ª ed., texto revisado; DSM-5-TR). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Ames, D., Carr-Lopez, S. M., Gutierrez, M. A., Pierre, J. M., Rosen, J. A., Shakib, S., & Yudofsky, L. M. (2016). Detecting and Managing Adverse Effects of Antipsychotic Medications: Current State of Play. *The Psychiatric clinics of North America*, 39(2), 275-311. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.01.008>
- Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2008). Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends in neurosciences*, 31(4), 183-191. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.01.004>
- Bakker, G., Vingerhoets, C., Boucherie, D., Caan, M., Bloemen, O., Eersels, J., Booij, J., & van Amelsvoort, T. (2018). Relationship between muscarinic M1 receptor binding and cognition in medication-free subjects with psychosis. *NeuroImage: Clinical*, 18, 713-719. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.02.030>
- Bakker, G., Vingerhoets, W. A., van Wieringen, J. P., de Bruin, K., Eersels, J., de Jong, J., Chahid, Y., Rutten, B. P., DuBois, S., Watson, M., Mogg, A. J., Xiao, H., Crabtree, M., Collier, D. A., Felder, C. C., Barth, V. N., Broad, L. M., Bloemen, O. J., van Amelsvoort, T. A., & Booij, J. (2015). 123I-iododexetimide preferentially binds to the muscarinic receptor subtype M1 in vivo. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 56(2), 317-322. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.147488>
- Ballanger, B., Strafella, A. P., van Eimeren, T., Zurowski, M., Rusjan, P. M., Houle, S., & Fox, S. H. (2010). Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease. *Archives of neurology*, 67(4), 416-421. <https://doi.org/10.1001/archneur.2010.35>
- Banerjee, A., Macdonald, M. L., Borgmann-Winter, K. E., & Hahn, C. G. (2010). Neuregulin 1-erbB4 pathway in schizophrenia: From genes to an interactome. *Brain research bulletin*, 83(3-4), 132-139. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.04.011>
- Belbasis, L., Köhler, C. A., Stefanis, N., Stubbs, B., van Os, J., Vieta, E., See-man, M. V., Arango, C., Carvalho, A. F., & Evangelou, E. (2018). Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 137(2), 88-97. <https://doi.org/10.1111/acps.12847>
- Biedermann, F., & Fleischhacker, W. W. (2016). Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11. *CNS spectrums*, 21(4), 349-354. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000316>
- Bilecki, W., & Mačkowiak, M. (2023). Gene Expression and Epigenetic Regulation in the Prefrontal Cortex of Schizophrenia. *Genes*, 14(2), 243. <https://doi.org/10.3390/genes14020243>
- Birnbaum, R., & Weinberger, D. R. (2024). The Genesis of Schizophrenia: An Origin Story. *The American journal of psychiatry*, 181(6), 482-492. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240305>
- Bose, S. K., Turkheimer, F. E., Howes, O. D., Mehta, M. A., Cunliffe, R., Stokes, P. R., & Grasby, P. M. (2008). Classification of schizophrenic patients and healthy controls using [18F] fluorodopa PET imaging. *Schizophrenia research*, 106(2-3), 148-155. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.09.011>
- Bossong, M. G., & Niesink, R. J. (2010). Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Progress in neurobiology*, 92(3), 370-385. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.010>
- 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, R. T., Gómez, P. A., Hernández, M. I. (2014). Neuroimaging correlates of negative symptoms in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75(6), 525–533. [doi:10.4088/JCP.13m08519](https://doi.org/10.4088/JCP.13m08519).
- Brown A. S. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in neurobiology*, 93(1), 23–58. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.003>
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., & Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 35(2), 383–402. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn135>
- Carpenter W. T. (2017). Deconstructing Schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 75(3), 126–128. <https://doi.org/10.1159/000485225>
- Cassidy, R. M., Yang, F., Kapczinski, F., & Passos, I. C. (2018). Risk Factors for Suicidality in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of 96 Studies. *Schizophrenia bulletin*, 44(4), 787–797. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx131>
- Castagnini, A., Foldager, L., Caffo, E., & Berrios, G. E. (2022). The predictive validity and outcome of ICD-10 and DSM-5 short-lived psychotic disorders: a review and meta-analysis. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 272(7), 1157–1168. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01356-7>
- Chen, Z., Li, X., Cui, X., Zhang, L., Liu, Q., Lu, Y., Wang, X., Shi, H., Ding, M., Yang, Y., Li, W., & Lv, L. (2023). Association of CTNND2 gene polymorphism with schizophrenia: Two-sample case-control study in Chinese Han population. *International journal of psychiatry in medicine*, 53(5), 433–448. <https://doi.org/10.1177/00912174231164669>
- Chong, H. Y., Teoh, S. L., Wu, D. B., Kotirum, S., Chiou, C. F., & Chaiyakunapruk, N. (2016). Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 357–373. <https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
- Christensen, M. K., Lim, C. C. W., Saha, S., Plana-Ripoll, O., Cannon, D., Presley, F., Weyer, N., Momen, N. C., Whiteford, H. A., Iburg, K. M., & McGrath, J. J. (2020). The cost of mental disorders: a systematic review. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 29, e161. <https://doi.org/10.1017/S204579602000075X>
- Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11), Organización Mundial de la Salud (OMS) 2019/2021. <https://icd.who.int/browse11>
- Ciampi L. (1980). The natural history of schizophrenia in the long term. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 136, 413–420. <https://doi.org/10.1192/bjp.136.5.413>
- Colijn, M., Carrion, P., Poirier-Morency, G., Rogic, S., Torres, I., Menon, M., Lisonek, M., Cook, C., DeGraaf, A., Thammaiah, S., Neelakant, H., Willaëys, V., Leonova, O., White, R., Yip, S., Mungall, A., MacLeod, P., Gibson, W., Sullivan, P., Stowe, R. (2023). SETD1A variant-associated psychosis: A systematic review of the clinical literature and description of two new cases. *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110888>
- Connell, P. H. (1957). Amphetamine psychosis. *British Medical Journal*, 1(5018), 582. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5018.582>
- Corrales, A., Cetkovich-Bakmas, M., Corral, R., García Bonetto, G., Herbst, L., Lupo, C., Morra, C., Mosca, D., Strejilevich, S., Vilapriño, J. J., Vilapriño, M., Vázquez, G. (2020). Consenso Argentino sobre el diagnóstico y tratamiento del Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (DRT). *Vertex Rev Arg de Psiquiatr, Volumen XXXI, Suplemento especial, segundo semestre 2020*.
- Corrales, A., Vilapriño Duprat, M., Benavente Pinto, C., Garay, C., Corral, R., Gargoloff, P. R., Goldchluk, A., Hönig, G., Jufe, G., Lamaison, F., Leiderman, E. A., Morra, C., Rebok, F., & Gargoloff, P. D. (2021). Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento [Argentine consensus on the diagnosis and therapeutics of treatment resistant schizophrenia]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, XXXII (154), 49–85. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.119>
- Correll, C. U., Ng-Mak, D. S., Stafkey-Mailey, D., Farrelly, E., Rajagopalan, K., & Loebel, A. (2017). Cardiometabolic comorbidities, readmission, and costs in schizophrenia and bipolar disorder: a real-world analysis. *Annals of general psychiatry*, 16, 9. <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0133-7>
- Cortés-Albornoz, M. C., García-Guáqueta, D. P., Velez-van-Meerbeke, A., & Talero-Gutiérrez, C. (2021). Maternal Nutrition and Neurodevelopment: A Scoping Review. *Nutrients*, 13(10), 3530. <https://doi.org/10.3390/nu13103530>
- Cressey, D. (2015). The cannabis experiment. *Nature*, 524(7565), 280–283. <https://doi.org/10.1038/524280a>
- Cuesta, M. J., Moreno-Izco, L., Ribeiro, M., López-Ilundain, J. M., Lecumberri, P., Cabada, T., Lorente-Omeñaca, R., Sánchez-Torres, A. M., Gómez, M. S., & Peralta, V. (2018). Motor abnormalities and cognitive impairment in first-episode psychosis patients, their unaffected siblings and healthy controls. *Schizophrenia research*, 200, 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.035>
- D'Ambrosio, E., Dahoun, T., Pardiñas, A. F., Veronese, M., Bloomfield, M. A. P., Jauhar, S., Bonoldi, I., Rogdaki, M., Froudust-Walsh, S., Walters, J. T. R., & Howes, O. D. (2019). The effect of a genetic variant at the schizophrenia associated AS3MT/BORCS7 locus on striatal dopamine function: A PET imaging study. *Psychiatry research. Neuroimaging*, 291, 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.07.005>
- Deutch, A. Y., Lee, M. C., & Iadarola, M. J. (1992). Regionally specific effects of atypical antipsychotic drugs on striatal Fos expression: The nucleus accumbens shell as a locus of antipsychotic action. *Molecular and cellular neurosciences*, 3(4), 332–341. [https://doi.org/10.1016/1044-7431\(92\)90030-6](https://doi.org/10.1016/1044-7431(92)90030-6)
- Di Chiara, G., & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(14), 5274–5278. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.14.5274>
- Dienel, S. J., Schoonover, K. E., & Lewis, D. A. (2022). Cognitive Dysfunction and Pre-frontal Cortical Circuit Alterations in Schizophrenia: Developmental Trajectories. *Biological psychiatry*, 92(6), 450–459. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.03.002>
- Do, K. Q., Trabesinger, A. H., Kirsten-Krüger, M., Lauer, C. J., Dydak, U., Hell, D., Holsboer, F., Boesiger, P., & Cuénod, M. (2000). Schizophrenia: glutathione deficit in cerebro-spinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *The European journal of neuroscience*, 12(10), 3721–3728. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00229.x>
- Eaton, W. W. (1991). Update on the epidemiology of schizophrenia. *Epidemiologic reviews*, 13, 320–328. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036075>
- Egerton, A., & Stone, J. M. (2012). The glutamate hypothesis of schizophrenia: neuroimaging and drug development. *Current pharmaceutical biotechnology*, 13(8), 1500–1512. <https://doi.org/10.2174/138920112800784961>
- Emsley, R. (2023). Antipsychotics and structural brain changes: could treatment adherence explain the discrepant findings? *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 13, 20451253231195258. <https://doi.org/10.1177/20451253231195258>
- Eyles, D. W. (2021). How do established developmental risk-factors for schizophrenia change the way the brain develops? *Translational psychiatry*, 11(1), 158. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01273-2>
- Falkai, P., Malchow, B., Wetzstein, K., Nowastowski, V., Bernstein, H. G., Steiner, J., Schneider-Axmann, T., Kraus, T., Hasan, A., Bogerts, B., Schmitz, C., & Schmitt, A. (2016). Decreased Oligodendrocyte and Neuron Number in Anterior Hippocampal Areas and the Entire Hippocampus in Schizophrenia: A Stereological Postmortem Study. *Schizophrenia bulletin*, 42 Suppl 1(Suppl 1), S4–S12. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv157>
- Fatemi, S. H., & Folsom, T. D. (2009). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophrenia bulletin*, 35(3), 528–548. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn187>
- Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of psychiatric research*, 17(4), 319–334. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90038-3](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90038-3)
- Figueiredo, D. L. A., Ximenez, J. P. B., Seiva, F. R. F., Panis, C., Bezerra, R. D. S., Ferrasa, A., Cecchini, A. L., Medeiros, A. I., Almeida, A. M. F., Ramão, A., Boldt, A. B. W., Moya, C. F., Chin, C. M., Paula, D., Rech, D., Gradia, D. F., Malheiros, D., Venturini, D., Tavares, E. R., Carraro, E., ... Silva, W. A., Jr (2022). COVID-19: The question of genetic diversity and therapeutic intervention approaches. *Genetics and molecular biology*, 44(1 Suppl 1), e20200452. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2020-0452>

- Fountoulakis, K. N., Grunze, H., Vieta, E., Young, A., Yatham, L., Blier, P., Kasper, S., & Moeller, H. J. (2017). The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 20(2), 180–195. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw109>
- Freedman, R., Hunter, S. K., Law, A. J., Clark, A. M., Roberts, A., & Hoffman, M. C. (2022). Choline, folic acid, Vitamin D, and fetal brain development in the psychosis spectrum. *Schizophrenia research*, 247, 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.03.008>
- French, L., Gray, C., Leonard, G., Perron, M., Pike, G. B., Richer, L., Séguin, J. R., Veillette, S., Evans, C. J., Artiges, E., Banaschewski, T., Bokde, A. W., Bromberg, U., Bruehl, R., Buchel, C., Cattrell, A., Conrod, P. J., Flor, H., Frouin, V., Gallinat, J., ... Paus, T. (2015). Early Cannabis Use, Polygenic Risk Score for Schizophrenia and Brain Maturation in Adolescence. *JAMA psychiatry*, 72(10), 1002–1011. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1131>
- Fromer, M., Pocklington, A. J., Kavanagh, D. H., Williams, H. J., Dwyer, S., Gormley, P., Georgieva, L., Rees, E., Palta, P., Ruderfer, D. M., Carrera, N., Humphreys, I., Johnson, J. S., Roussos, P., Barker, D. D., Banks, E., Milanova, V., Grant, S. G., Hannon, E., Rose, S. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*, 506(7487), 179–184. <https://doi.org/10.1038/nature12929>
- Fuhrmann, D., Knoll, L. J., & Blakemore, S. J. (2015). Adolescence as a Sensitive Period of Brain Development. *Trends in cognitive sciences*, 19(10), 558–566. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.07.008>
- Fujihara, K. (2023). Beyond the γ -aminobutyric acid hypothesis of schizophrenia. *Frontiers in cellular neuroscience*, 17, 1161608. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1161608>
- Gaebel, W., & Zielasek, J. (2015). Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 69(11), 661–673. <https://doi.org/10.1111/pcn.12322>
- Galderisi, S., Riva, M. A., Girardi, P., Amore, M., Carpiniello, B., Aguglia, E., Fagiolini, A., Mucci, A., & Vita, A. (2020). Schizophrenia and "unmet needs": From diagnosis to care in Italy. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 63(1), e26. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.8>
- Galderisi, S., Rucci, P., Kirkpatrick, B., Mucci, A., Gibertoni, D., Rocca, P., Rossi, A., Bertolino, A., Strauss, G. P., Aguglia, E., Bellomo, A., Murri, M. B., Bucci, P., Carpiniello, B., Comparelli, A., Cuomo, A., De Berardis, D., Dell'Osso, L., Di Fabio, F., Gelao, B., ... Italian Network for Research on Psychoses (2018). Interplay Among Psychopathologic Variables, Personal Resources, Context-Related Factors, and Real-life Functioning in Individuals With Schizophrenia: A Network Analysis. *JAMA psychiatry*, 75(4), 396–404. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4607>
- Ganguli, S., & Chavali, P. L. (2021). Intrauterine Viral Infections: Impact of Inflammation on Fetal Neurodevelopment. *Frontiers in neuroscience*, 15, 771557. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.771557>
- Gargoloff, P. (2005). *Farmacoeconomía, costos en salud mental*. In: Marchand, N., Monchablón, A., eds. *Tratado de Psiquiatría*. Córdoba: Editorial Grupo Guía; p. 1657–1676. Available from: <https://es.scribd.com/document/430060407/Farmacoeconomia-Costos-en-Salud-Mental>
- Gargoloff, P. (2005 b). Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) Study: Argentinean results at 12 months. *Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) Study: Argentinean Results at 12 Months*.
- Ghaemi S. N. (2014). The 'pragmatic' secret of DSM revisions. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 48(2), 196–197. <https://doi.org/10.1177/0004867413519504>
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent, T. F., 3rd, Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., Rapoport, J. L., & Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21), 8174–8179. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>
- Goldman D. (2015). America's Cannabis Experiment. *JAMA psychiatry*, 72(10), 969–970. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1332>
- Gonzalez-Burgos, G., & Lewis, D. A. (2008). GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 34(5), 944–961. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn070>
- Green, A. I., Drake, R. E., Brunette, M. F., & Noordsy, D. L. (2007). Schizophrenia and co-occurring substance use disorder. *The American journal of psychiatry*, 164(3), 402–408. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.402>
- Green, M. F. (2016). Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 77 Suppl 2, 8–11. <https://doi.org/10.4088/JCP.14074su1c.02>
- Guidotti, A., Auta, J., Davis, J. M., Di-Giorgi-Gerevini, V., Dwivedi, Y., Grayson, D. R., Impagnatiello, F., Pandey, G., Pesold, C., Sharma, R., Uzunov, D., & Costa, E. (2000). Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Archives of general psychiatry*, 57(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.11.1061>
- Häfner, H., Gattaz, W. (2012). *Search for the causes of schizophrenia: Volume II*. Berlin: Springer Science & Business Media. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-74881-3>
- Häfner, H. (2007). On the track of timely symptoms of depression, anxiety disorders and schizophrenia. Timely treatment saves much suffering. *MMW Fortschr Med*, 149(13), 26–27.
- Hall, J., & Bray, N. J. (2022). Schizophrenia Genomics: Convergence on Synaptic Development, Adult Synaptic Plasticity, or Both? *Biological psychiatry*, 91(8), 709–717. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.10.018>
- Harper, S., Towers-Evans, H., MacCabe, J. (2015). The aetiology of schizophrenia: what have the Swedish Medical Registers taught us? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 50, 1471–1479. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1081-7>
- Henriksen, M. G., Nordgaard, J., Jansson, L. B. (2017). Genetics of schizophrenia: Overview of methods, findings and limitations. *Front Hum Neurosci*, 11, 322. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00322>
- Hilker, R., Helenius, D., Fagerlund, B., Skytté, A., Christensen, K., Werge, T. M., Nordentoft, M., & Glenthøj, B. (2018). Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biological psychiatry*, 83(6), 492–498. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.017>
- Hof, P., Haroutunian, V., Friedrich, V., et al. (2003). Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 53, 1075–1085. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00237-3)
- Howes, O. D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S. (2012). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Archives of general psychiatry*, 69(8), 776–786. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>
- Howes, O. D., & Onwordi, E. C. (2023). The synaptic hypothesis of schizophrenia version III: a master mechanism. *Molecular psychiatry*, 28(5), 1843–1856. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02043-w>
- Howes, O. D., & Onwordi, E. C. (2023). The synaptic hypothesis of schizophrenia version III: a master mechanism. *Molecular psychiatry*, 28(5), 1843–1856. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02043-w>
- Howes, O. D., & Shatalina, E. (2022). Integrating the Neurodevelopmental and Dopamine Hypotheses of Schizophrenia and the Role of Cortical Excitation-Inhibition Balance. *Biological psychiatry*, 92(6), 501–513. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.06.017>
- International Schizophrenia Consortium, Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., & Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256), 748–752. <https://doi.org/10.1038/nature08185>
- Jaaro-Peled, H., Hayashi-Takagi, A., Seshadri, S., Kamiya, A., Brandon, N. J., & Sawa, A. (2009). Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed post-natal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1. *Trends in neurosciences*, 32(9), 485–495. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.05.007>
- Jablensky, A. (1995). Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiologic reviews*, 17(1), 10–20. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036164>

- 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)
- Jester, D. J., Thomas, M. L., Sturm, E. T., Harvey, P. D., Keshavan, M., Davis, B. J., Saxena, S., Tampi, R., Leutwyler, H., Compton, M. T., Palmer, B. W., & Jeste, D. V. (2023). Review of Major Social Determinants of Health in Schizophrenia-Spectrum Psychotic Disorders: I. Clinical Outcomes. *Schizophrenia bulletin*, 49(4), 837–850. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad023>
- Jones, L. A., Reed, T. M., Patel, V. (2017). Myelination and working memory deficits in schizophrenia: role of differentiation genes. *Neurobiology of Disease*, 103, 38–45. [doi:10.1016/j.nbd.2017.04.012](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.04.012)
- Kahn R. S. (2020). On the Origins of Schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 177(4), 291–297. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20020147>
- Kennedy, J. L., Altar, C. A., Taylor, D. L., Degtiar, I., & Hornberger, J. C. (2014). The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *International clinical psychopharmacology*, 29(2), 63–76. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32836508e6>
- Keshavan, M. S., Anderson, S., & Pettegrew, J. W. (1994). Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *Journal of psychiatric research*, 28(3), 239–265. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(94\)90009-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(94)90009-4)
- Keshavan, M. S., & Hogarty, G. E. (1999). Brain maturational processes and delayed onset in schizophrenia. *Development and psychopathology*, 11(3), 525–543. <https://doi.org/10.1017/s0954579499002199>
- Kirov, G., Gumus, D., Chen, W., Norton, N., Georgieva, L., Sari, M., O'Donovan, M. C., Erdogan, F., Owen, M. J., Ropers, H. H., & Ullmann, R. (2008). Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia. *Human molecular genetics*, 17(3), 458–465. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm323>
- Kirov, G., Pocklington, A. J., Holmans, P., Ivanov, D., Ikeda, M., Ruderfer, D., Moran, J., Chambert, K., Toncheva, D., Georgieva, L., Grozeva, D., Fjodorova, M., Wollerton, R., Rees, E., Nikolov, I., van de Lagemaat, L. N., Bayés, A., Fernandez, E., O'Lasón, P. I., Böttcher, Y., ... Owen, M. J. (2012). De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 17(2), 142–153. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.154>
- Kirov, G., Rees, E., Walters, J. T., Escott-Price, V., Georgieva, L., Richards, A. L., Chambert, K. D., Davies, G., Legge, S. E., Moran, J. L., McCarrroll, S. A., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2014). The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. *Biological psychiatry*, 75(5), 378–385. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.022>
- Krabbe, S., Duda, J., Schiemann, J., Poetschke, C., Schneider, G., Kandel, E. R., Liss, B., Roeper, J., & Simpson, E. H. (2015). Increased dopamine D2 receptor activity in the striatum alters the firing pattern of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(12), E1498–E1506. <https://doi.org/10.1073/pnas.1500450112>
- Kumar, J., Liddle, E. B., Fernandes, C. C., Palaniyappan, L., Hall, E. L., Robson, S. E., Simmonite, M., Fiesal, J., Katshu, M. Z., Qureshi, A., Skelton, M., Christodoulou, N. G., Brookes, M. J., Morris, P. G., & Liddle, P. F. (2020). Glutathione and glutamate in schizophrenia: a 7T MRS study. *Molecular psychiatry*, 25(4), 873–882. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0104-7>
- Kumar, J., Liddle, E. B., Fernandes, C. C., Palaniyappan, L., Hall, E. L., Robson, S. E., Simmonite, M., Fiesal, J., Katshu, M. Z., Qureshi, A., Skelton, M., Christodoulou, N. G., Brookes, M. J., Morris, P. G., & Liddle, P. F. (2020). Glutathione and glutamate in schizophrenia: a 7T MRS study. *Molecular psychiatry*, 25(4), 873–882. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0104-7>
- Lahti, A. C., Holcomb, H. H., Medoff, D. R., & Tamminga, C. A. (1995). Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *Neuroreport*, 6(6), 869–872. <https://doi.org/10.1097/00001756-199504190-00011>
- Lasalvia, A., & Ruggeri, M. (2019). Renaming schizophrenia: benefits, challenges and barriers. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 28(3), 251–253. <https://doi.org/10.1017/S2045796018000677>
- Lo, L. E., Kaur, R., Meiser, B., Green, M. J. (2020). Risk of schizophrenia in relatives of individuals affected by schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry research*, 286, 112852. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112852>
- Lederbogen, F., Kirsch, P., Haddad, L., Streit, F., Tost, H., Schuch, P., Wüst, S., Pruessner, J. C., Rietschel, M., Deuschle, M., & Meyer-Lindenberg, A. (2011). City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature*, 474(7352), 498–501. <https://doi.org/10.1038/nature10190>
- Lehman, A. F. (2001). Keeping practice current. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 52(9), 1133. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.9.1133>
- Levman, J., Jennings, M., Rouse, E., Berger, D., Kabaria, P., Nangaku, M., Gondra, I., & Takahashi, E. (2022). A morphological study of schizophrenia with magnetic resonance imaging, advanced analytics, and machine learning. *Frontiers in neuroscience*, 16, 926426. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.926426>
- Liang, H., Zhou, Y., Liu, C. (2020). Grey matter alterations predominate over white matter in neuroimaging classification of schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 25, 102152. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102152>
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet (London, England)*, 373(9659), 234–239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
- Lindenmayer, J.P., Khan, A. (2006). Psychopathology. In: Lieberman, J.A.; Stroup, T.S.; Perkins, D.O., eds. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., p. 187–221.
- Luisada, P. V. (1978). The phencyclidine psychosis: phenomenology and treatment. *NIDA research monograph*, (21), 241–253.
- Malinowski, F. R., Tasso, B. C., Ortiz, B. B., Higuchi, C. H., Noto, C., Belanger, S. I., Bressan, R. A., Gadelha, A., & Cordeiro, Q. (2020). Schneider's first-rank symptoms as predictors of remission in antipsychotic-naïve first-episode psychosis. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 42(1), 22–26. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0237>
- Mansfield, P., Constantino, J. N., & Baldrige, D. (2020). MYT1L: A systematic review of genetic variation encompassing schizophrenia and autism. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 183(4), 227–233. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32781>
- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 42(5), 1262–1269. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>
- Marder, S., Cannon, T. (2019). *Schizophrenia*. *N Engl J Med*, 381(18), 1753–1761. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808803>
- Martin, M., Rossitto, M., Di Miceli, M., & Layé, S. (2021). Perinatal Dietary Polyunsaturated Fatty Acids in Brain Development, Role in Neurodevelopmental Disorders. *Nutrients*, 13(4), 1185. <https://doi.org/10.3390/nu13041185>
- Martínez, D. (2009). Los límites conceptuales de la esquizofrenia. *An Psiquiatría*, 25, N° 1, 7–14.
- Matsuzawa, D., Obata, T., Shirayama, Y., Nonaka, H., Kanazawa, Y., Yoshitome, E., Takanashi, J., Matsuda, T., Shimizu, E., Ikehira, H., Iyo, M., & Hashimoto, K. (2008). Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PloS one*, 3(4), e1944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001944>
- Mattila, T., Koeter, M., Wohlfarth, T., Storosum, J., van den Brink, W., de Haan, L., Derks, E., Leufkens, H., & Denys, D. (2015). Impact of DSM-5 changes on the diagnosis and acute treatment of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 41(3), 637–643. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu172>
- McCutcheon, R., Beck, K., Jauhar, S., & Howes, O. D. (2018). Defining the Locus of Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia: A Meta-analysis and Test of the Mesolimbic Hypothesis. *Schizophrenia bulletin*, 44(6), 1301–1311. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx180>
- McCutcheon, R. A., Abi-Dargham, A., & Howes, O. D. (2019). Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends in neuroscience*, 42(3), 205–220. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.12.004>
- McCutcheon, R. A., Merritt, K., & Howes, O. D. (2021). Dopamine and glutamate in individuals at high risk for psychosis: a meta-analysis of in vivo imaging findings and their variability compared to controls. *World*

- psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA), 20(3), 405–416. <https://doi.org/10.1002/wps.20893>
- McCutcheon, R. A., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia—An Overview. *JAMA psychiatry*, 77(2), 201–210. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>
- McGorry, P., Trethowan, J., & Rickwood, D. (2019). Creating headspace for integrated youth mental health care. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 18(2), 140–141. <https://doi.org/10.1002/wps.20619>
- Merritt, K., Egerton, A., Kempton, M. J., Taylor, M. J., & McGuire, P. K. (2016). Nature of Glutamate Alterations in Schizophrenia: A Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *JAMA psychiatry*, 73(7), 665–674. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0442>
- Messias, E. L., Chen, C. Y., & Eaton, W. W. (2007). Epidemiology of schizophrenia: review of data and myths. *The Psychiatric clinics of North America*, 30(3), 323–338. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.007>
- Meyer, J., Nasrallah, H., eds. (2009). *Medical illness and schizophrenia*. Washington (DC): American Psychiatric Publishing.
- Modinos, G., Costafreda, S.G., McGuire, P.K. (2013). Neuroimaging studies of the prodromal phase of psychosis: a review of the structural, functional and neurochemical findings. *Curr Psychiatry Rep*, 15(11), 368. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0384-3>
- Moreno-Küstner, B., Mayoral, F., Rivas, F., Angona, P., Requena, J., García-Herrera, J. M., Navas, D., Moreno, P., Serrano-Blanco, A., & Bellón, J. A. (2011). Factors associated with use of community mental health services by schizophrenia patients using multilevel analysis. *BMC health services research*, 11, 257. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-257>
- Munk-Jørgensen, P. (1987). First-admission rates and marital status of schizophrenics. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 76(2), 210–216. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb02886.x>
- Murray, R., Jone, P., Sussner, E., Van Os, J., Cannon, M., eds. (2002). *The epidemiology of schizophrenia*. Online publication date: September 2009. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511544118>
- Nakahara, T., Tsugawa, S., Noda, Y., Ueno, F., Honda, S., Kinjo, M., Segawa, H., Hondo, N., Mori, Y., Watanabe, H., Nakahara, K., Yoshida, K., Wada, M., Tarumi, R., Iwata, Y., Plitman, E., Moriguchi, S., de la Fuente-Sandoval, C., Uchida, H., Mimura, M., ... Nakajima, S. (2022). Glutamatergic and GABAergic metabolite levels in schizophrenia-spectrum disorders: a meta-analysis of IH-magnetic resonance spectroscopy studies. *Molecular psychiatry*, 27(1), 744–757. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01297-6>
- Nakazawa, K., & Sapkota, K. (2020). The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Pharmacology & therapeutics*, 205, 107426. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107426>
- Ng, M. Y., Levinson, D. F., Faraone, S. V., Suarez, B. K., DeLisi, L. E., Arinami, T., Riley, B., Pahunio, T., Pulver, A. E., Irmansyah, Holmans, P. A., Escamilla, M., Wildenauer, D. B., Williams, N. M., Laurent, C., Mowry, B. J., Brzustowicz, L. M., Maziade, M., Sklar, P., Garver, D. L., ... Lewis, C. M. (2009). Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 14(8), 774–785. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.135>
- Nucifora, F. C., Jr, Woznica, E., Lee, B. J., Cascella, N., & Sawa, A. (2019). Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiology of disease*, 131, 104257. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
- Onwordi, E. C., Half, E. F., Whitehurst, T., Mansur, A., Cotel, M. C., Wells, L., Greeney, H., Bonsall, D., Rogdaki, M., Shatalina, E., Reis Marques, T., Rabiner, E. A., Gunn, R. N., Natesan, S., Vernon, A. C., & Howes, O. D. (2020). Synaptic density marker SV2A is reduced in schizophrenia patients and unaffected by antipsychotics in rats. *Nature communications*, 11(1), 246. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14122-0>
- Osimo, E. F., Beck, K., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2019). Synaptic loss in schizophrenia: a meta-analysis and systematic review of synaptic protein and mRNA measures. *Molecular psychiatry*, 24(4), 549–561. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0041-5>
- Owen, M. J., Legge, S. E., Rees, E., et al. (2023). Genomic findings in schizophrenia and their implications. *Molecular Psychiatry*, 28(9), 3638–3647. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02293-8>
- Pardiñas, A. F., Holmans, P., Pocklington, A. J., Escott-Price, V., Ripke, S., Carrera, N., Legge, S. E., Bishop, S., Cameron, D., Hamshere, M. L., Han, J., Hubbard, L., Lynham, A., Mantripragada, K., Rees, E., MacCabe, J. H., McCarroll, S. A., Baune, B. T., Breen, G., Byrne, E. M., ... Walters, J. T. R. (2018). Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nature genetics*, 50(3), 381–389. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0059-2>
- Patel, V., Maj, M., Flisher, A. J., De Silva, M. J., Koschorke, M., Prince, M., & WPA Zonal and Member Society Representatives (2010). Reducing the treatment gap for mental disorders: a WPA survey. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 9(3), 169–176. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00305.x>
- Paul, S. M., Yohn, S. E., Popiolek, M., Miller, A. C., & Felder, C. C. (2022). Muscarinic Acetylcholine Receptor Agonists as Novel Treatments for Schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 179(9), 611–627. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.21101083>
- Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of general psychiatry*, 58(11), 1039–1046. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.11.1039>
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (2023). Schneider's first-rank symptoms have neither diagnostic value for schizophrenia nor higher clinical validity than other delusions and hallucinations in psychotic disorders. *Psychological medicine*, 53(6), 2708–2711. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003293>
- Peters, B. D., Szeszko, P. R., Radua, J., Ikuta, T., Gruner, P., DeRosse, P., Zhang, J. P., Giorgio, A., Qiu, D., Tapert, S. F., Brauer, J., Asato, M. R., Khong, P. L., James, A. C., Gallego, J. A., & Malhotra, A. K. (2012). White matter development in adolescence: diffusion tensor imaging and meta-analytic results. *Schizophrenia bulletin*, 38(6), 1308–1317. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs054>
- Pompili, M., Giordano, G., Luciano, M., Lamis, D. A., Del Vecchio, V., Serafini, G., Sampogna, G., Erbutto, D., Falkai, P., & Fiorillo, A. (2017). Unmet Needs in Schizophrenia. *CNS & neurological disorders drug targets*, 16(8), 870–884. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170803143927>
- PsychENCODE Consortium, Akbarian, S., Liu, C., Knowles, J. A., Vaccarino, F. M., Farnham, P. J., Crawford, G. E., Jaffe, A. E., Pinto, D., Dracheva, S., Geschwind, D. H., Mill, J., Nairn, A. C., Abyzov, A., Pochareddy, S., Prabhakar, S., Weissman, S., Sullivan, P. F., State, M. W., Weng, Z., ... Sestan, N. (2015). The PsychENCODE project. *Nature neuroscience*, 18(12), 1707–1712. <https://doi.org/10.1038/nn.4156>
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., Blumenthal, J., Hamburger, S., Jeffries, N., Fernandez, T., Nicolson, R., Bedwell, J., Lenane, M., Zijdenbos, A., Paus, T., & Evans, A. (1999). Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*, 56(7), 649–654. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.7.649>
- 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>
- Richards, A. L., Pardiñas, A. F., Legge, S. E., et al. (2023). Increased burden of rare copy number variants in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 180(1), 34–44. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2022.22010063>
- Ripke, S., Sanders, A. R., Kendler, K. S., et al. (2011). Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*, 43(10), 969–976. <https://doi.org/10.1038/ng.940>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., et al. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Ripke, S., Walters, J. T., & O'Donovan, M. C. (2020). Mapping genomic loci prioritises genes and implicates synaptic biology in schizophrenia. *medRxiv* (Cold Spring Harbor Laboratory). <https://doi.org/10.1101/2020.09.12.20192922>
- Roussos, P., Mitchell, A. C., Voloudakis, G., Fullard, J. F., Pothula, V. M., Tsang, J., Stahl, E. A., Georgakopoulos, A., Ruderfer, D. M., Charney, A., Okada, Y., Siminovitch, K. A., Worthington, J., Padyukov, L., Klareskog, L., Gregersen, P. K., Plenge, R. M., Raychaudhuri, S., Fromer, M., Purcell, S. M., ... Sklar, P. (2014). A role for noncoding variation in schizophrenia. *Cell reports*, 9(4), 1417–1429. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.10.015>
- Rus-Calafell, M., Lemos-Giráldez, S. (2014). Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos: principales cambios del DSM-5. *Cuadernos de Medicina Psicosomática y Psiquiatría de Enlace*, 111, 89–93.

- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine*, 2(5), e141. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Saint-Georges, Z., MacDonald, J., Al-Khalili, R., Hamati, R., Solmi, M., Keshavan, M. S., Tuominen, L., & Guimond, S. (2025). Cholinergic system in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 30(7), 3301–3315. <https://doi.org/10.1038/s41380-025-03023-y>
- Sanders, B., D'Andrea, D., Collins, M. O., Rees, E., Steward, T. G. J., Zhu, Y., Chapman, G., Legge, S. E., Pardiñas, A. F., Harwood, A. J., Gray, W. P., O'Donovan, M. C., Owen, M. J., Errington, A. C., Blake, D. J., Whitcomb, D. J., Pocklington, A. J., & Shin, E. (2022). Transcriptional programs regulating neuronal differentiation are disrupted in DLG2 knockout human embryonic stem cells and enriched for schizophrenia and related disorders risk variants. *Nature communications*, 13(1), 27. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27601-0>
- Scarr, E., Sundram, S., Keriakous, D., & Dean, B. (2007). Altered hippocampal muscarinic M4, but not M1, receptor expression from subjects with schizophrenia. *Biological psychiatry*, 61(10), 1161–1170. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.050>
- Scarr, E., Cowie, T. F., Kanellakis, S., Sundram, S., Pantelis, C., & Dean, B. (2009). Decreased cortical muscarinic receptors define a subgroup of subjects with schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 14(11), 1017–1023. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.28>
- 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>
- Schmitt, A., Steyskal, C., Bernstein, H. G., Schneider-Axmann, T., Parlapani, E., Schaeffer, E. L., Gattaz, W. F., Bogerts, B., Schmitz, C., & Falkai, P. (2009). Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta neuropathologica*, 117(4), 395–407. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0430-y>
- Schmitt, A., Malchow, B., Hasan, A., & Falkai, P. (2014). The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Frontiers in neuroscience*, 8, 19. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00019>
- Sellgren, C. M., Gracias, J., Watmuff, B., Biagi, J. D., Thanos, J. M., Whittredge, P. B., Fu, T., Worringer, K., Brown, H. E., Wang, J., Kaykas, A., Karmacharya, R., Goold, C. P., Sheridan, S. D., & Perlis, R. H. (2019). Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nature neuroscience*, 22(3), 374–385. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0334-7>
- Shelly, J., Uhlmann, A., Sinclair, H., Howells, F. M., Sibeko, G., Wilson, D., Stein, D. J., & Temmingh, H. (2016). First-Rank Symptoms in Methamphetamine Psychosis and Schizophrenia. *Psychopathology*, 49(6), 429–435. <https://doi.org/10.1159/000452476>
- Shi, J., Levinson, D. F., Duan, J., Sanders, A. R., Zheng, Y., Pe'er, I., Dudbridge, F., Holmans, P. A., Whittemore, A. S., Mowry, B. J., Olincy, A., Amin, F., Cloninger, C. R., Silverman, J. M., Buccola, N. G., Byerley, W. F., Black, D. W., Crowe, R. R., Oksenberg, J. R., Mirel, D. B., ... Gejman, P. V. (2009). Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*, 460(7256), 753–757. <https://doi.org/10.1038/nature08192>
- Simpson, E. H., Kellendonk, C., & Kandel, E. (2010). A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron*, 65(5), 585–596. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.014>
- Singh, T., Poterba, T., Curtis, D., Akil, H., Al Eissa, M., Barchas, J. D., Bass, N., Bigdeli, T. B., Breen, G., Bromet, E. J., Buckley, P. F., Bunney, W. E., Bybjerg-Grauholm, J., Byerley, W. F., Chapman, S. B., Chen, W. J., Churchhouse, C., Craddock, N., Cusick, C. M., DeLisi, L., ... Daly, M. J. (2022). Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*, 604(7906), 509–516. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04556-w>
- Soares-Weiser, K., Maayan, N., Bergman, H., Davenport, C., Kirkham, A. J., Grabowski, S., & Adams, C. E. (2015). First rank symptoms for schizophrenia. *The Cochrane data-base of systematic reviews*, 1(1), CD010653. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010653.pub2>
- Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed. New York: Cambridge University Press.
- Stahl, S. M. (2018). Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS spectrums*, 23(3), 187–191. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001013>
- Stankiewicz, P., & Lupski, J. R. (2010). Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annual review of medicine*, 61, 437–455. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-100708-204735>
- Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., Werge, T., Pietiläinen, O. P., Mors, O., Mortensen, P. B., Sigurdsson, E., Gustafsson, O., Nyegaard, M., Tuulio-Henriksson, A., Ingason, A., Hansen, T., Suvisaari, J., Lonnqvist, J., Paunio, T., Borglum, A. D., ... Collier, D. A. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460(7256), 744–747. <https://doi.org/10.1038/nature08186>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of general psychiatry*, 60(12), 1187–1192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., & O'Donovan, M. (2012). Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nature reviews. Genetics*, 13(8), 537–551. <https://doi.org/10.1038/nrg3240>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of general psychiatry*, 60(12), 1187–1192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H. W., Brown, A. S., Lin, S., Labovitz, D., & Gorman, J. M. (1996). Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Archives of general psychiatry*, 53(1), 25–31. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830010027005>
- Tam, G. W., van de Lagemaat, L. N., Redon, R., Strathdee, K. E., Croning, M. D., Malloy, M. P., Muir, W. J., Pickard, B. S., Deary, I. J., Blackwood, D. H., Carter, N. P., & Grant, S. G. (2010). Confirmed rare copy number variants implicate novel genes in schizophrenia. *Biochemical Society transactions*, 38(2), 445–451. <https://doi.org/10.1042/BST0380445>
- Terpstra, M., Vaughan, T. J., Ugurbil, K., Lim, K. O., Schulz, S. C., & Grueter, R. (2005). Validation of glutathione quantitation from STEAM spectra against edited 1H NMR spectroscopy at 4T: application to schizophrenia. *Magma (New York, N.Y.)*, 18(5), 276–282. <https://doi.org/10.1007/s10334-005-0012-0>
- Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., Toga, A. W., & Rapoport, J. L. (2001). Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(20), 11650–11655. <https://doi.org/10.1073/pnas.201243998>
- Torres-González, F., Ibanez-Casas, I., Saldívia, S., Ballester, D., Grandón, P., Moreno-Küstner, B., Xavier, M., & Gómez-Beneyto, M. (2014). Unmet needs in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10, 97–110. <https://doi.org/10.2147/NDT.S41063>
- Trubetskoy, V., Pardiñas, A. F., Qi, T., Panagiotaropoulou, G., Awasthi, S., Bigdeli, T. B., Bryois, J., Chen, C. Y., Dennison, C. A., Hall, L. S., Lam, M., Watanabe, K., Frei, O., Ge, T., Harwood, J. C., Koopmans, F., Magnusson, S., Richards, A. L., Sidorenko, J., Wu, Y., ... Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2022). Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604(7906), 502–508. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>
- Valle, R. (2020). Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5. La esquizofrenia en la CIE-11: comparación con la CIE-10 y el DSM-5. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 13(2), 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.01.001>
- van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. P. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 203–212. <https://doi.org/10.1038/nature09563>
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., van Os, J., & Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia bulletin*, 38(4), 661–671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>
- Vlasova, R. M., Iosif, A. M., Ryan, A. M., Funk, L. H., Murai, T., Chen, S., Lesh, T. A., Rowland, D. J., Bennett, J., Hogrefe, C. E., Maddock, R. J., Gandal, M. J., Geschwind, D. H., Schumann, C. M., Van de Water, J., McAllister, A. K., Carter, C. S., Styner, M. A., Amaral, D. G., & Bauman, M. D. (2021). Maternal Immune Activation during Pregnancy Alters Postnatal Brain Growth and Cognitive Development in Nonhuman Primate Offspring. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for*

Neuroscience, 41(48), 9971–9987.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0378-21.2021>

Vrijenhoek, T., Buizer-Voskamp, J. E., van der Stelt, I., Strengman, E., Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) Consortium, Sabatti, C., Geurts van Kessel, A., Brunner, H. G., Ophoff, R. A., & Veltman, J. A. (2008). Recurrent CNVs disrupt three candidate genes in schizophrenia patients. *American journal of human genetics*, 83(4), 504–510.

<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.011>

Waddington, J. L., Brown, A. S., Lane, A., Schaefer, C. A., Goetz, R. R., Bresnahan, M., & Susser, E. S. (2008). Congenital anomalies and early functional impairments in a prospective birth cohort: risk of schizophrenia-spectrum disorder in adulthood. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 192(4), 264–267.

<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.035535>

Weinberger, D. (1986). The pathogenesis of schizophrenia: a neurodevelopmental theory. In: *Neurology of schizophrenia*. New York: Elsevier; p. 387–405.

Wimberley, T., Støvring, H., Sørensen, H. J., Horsdal, H. T., MacCabe, J. H., & Gasse, C. (2016). Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. *The lancet. Psychiatry*, 3(4), 358–366. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00575-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00575-1)

Wong, A. H., & Van Tol, H. H. (2003). Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 27(3), 269–306. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(03\)00035-6](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(03)00035-6)

Wood, S. J., Berger, G. E., Wellard, R. M., Proffitt, T. M., McConchie, M., Berk, M., McGorry, P. D., & Pantelis, C. (2009). Medial temporal lobe glutathione concentration in first episode psychosis: a 1H-MRS investigation. *Neurobiology of disease*, 33(3), 354–357.

<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.11.018>

Xu, M. Q., Sun, W. S., Liu, B. X., Feng, G. Y., Yu, L., Yang, L., He, G., Sham, P., Susser, E., St Clair, D., & He, L. (2009). Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophrenia bulletin*, 35(3), 568–576. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn168>

Xu, B., Ionita-Laza, I., Roos, J. L., Boone, B., Woodruff, S., Sun, Y., Levy, S., Gogos, J. A., & Karayiorgou, M. (2012). De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nature genetics*, 44(12), 1365–1369. <https://doi.org/10.1038/ng.2446>

Yohn, S. E., Weiden, P. J., Felder, C. C., & Stahl, S. M. (2022). Muscarinic acetylcholine receptors for psychotic disorders: bedside to clinic. *Trends in pharmacological sciences*, 43(12), 1098–1112.

<https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.09.006>

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>

Zhang, F., Wang, G., Shugart, Y. Y., Xu, Y., Liu, C., Wang, L., Lu, T., Yan, H., Ruan, Y., Cheng, Z., Tian, L., Jin, C., Yuan, J., Wang, Z., Zhu, W., Cao, L., Liu, Y., Yue, W., & Zhang, D. (2014). Association analysis of a functional variant in ATXN2 with schizophrenia. *Neuroscience letters*, 562, 24–27.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.12.001>

Zhan, Z., Wang, J., & Shen, T. (2025). Results of the Global Burden of Disease study for schizophrenia: trends from 1990 to 2021 and projections to 2050. *Frontiers in psychiatry*, 16, 1629032.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2025.1629032>

¿Es hora de abandonar la utopía de un mundo sin suicidios?

Is it time to abandon the utopia of a world without suicides?

Pablo Richly¹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i169.901>

Resumen

Este análisis examina críticamente la iniciativa Zero Suicide, explorando sus fundamentos, limitaciones y desafíos en la predicción y prevención del suicidio. Se discuten las complejidades del fenómeno suicida, incluyendo la prevalencia de primeros intentos fatales y la naturaleza impulsiva de muchos actos suicidas. El estudio evalúa las limitaciones de las herramientas de evaluación de riesgo actuales y presenta las recomendaciones de las guías NICE, que abogan por un enfoque centrado en las necesidades individuales en lugar de la estratificación de riesgos. Concluye proponiendo un cambio de paradigma hacia una gestión de riesgos más realista y holística en la prevención del suicidio.

Palabras clave: suicidio, prevención, predicción

Abstract

This analysis critically examines the Zero Suicide initiative, exploring its foundations, limitations, and challenges in suicide prediction and prevention. It discusses the complexities of suicidal behavior, including the prevalence of fatal first attempts and the impulsive nature of many suicidal acts. The study evaluates the limitations of current risk assessment tools and presents the recommendations of the NICE guidelines, which advocate for an approach focused on individual needs rather than risk stratification. It concludes by proposing a paradigm shift towards a more realistic and holistic risk management in suicide prevention.

Keywords: suicide, prevention, prediction

RECIBIDO 7/9/2024 - ACEPTADO 30/12/2024

¹Médico psiquiatra. Consultation-Liaison Psychiatry, Waikato Hospital, Nueva Zelanda.

Correspondencia:

richlypablo@gmail.com

Institución donde se realizó el estudio: Waikato Hospital, Nueva Zelanda..



Introducción

Existen numerosas herramientas de evaluación y estratificación de riesgo que intentan realizar predicciones precisas sobre la probabilidad de conductas suicidas futuras. Sin embargo, revisiones sistemáticas de la más reciente evidencia científica advierten firmemente contra el uso de este enfoque, particularmente al tomar decisiones sobre quién puede acceder al tratamiento (Fortune et al., 2023). La dependencia en la evaluación y predicción del riesgo suicida dentro de los servicios de salud mental necesita ser revisada activamente. El objetivo del presente artículo es el de dar cuenta de las diferencias de dos modelos dominantes de abordaje del suicidio en la actualidad.

Controlar el riesgo hasta hacerlo desaparecer

Zero Suicide emerge como una iniciativa en el campo de la prevención del suicidio, resultado de una colaboración significativa entre la National Action Alliance for Suicide Prevention, el Suicide Prevention Resource Center y un grupo selecto de expertos nacionales en prevención del suicidio. Entre 2010 y 2013, un grupo de trabajo compuesto por once miembros dedicados a la atención clínica e intervención desarrolló y lanzó lo que eventualmente se convertiría en el modelo Zero Suicide en Atención de Salud y Salud Conductual.

El principio fundacional de Zero Suicide es audaz: "la creencia y el compromiso de que el suicidio puede ser eliminado en una población bajo cuidado mediante la mejora del acceso y la calidad del servicio" (Education Development Center, 2024). Esta declaración, aunque deseable, plantea inmediatamente cuestionamientos sobre su viabilidad y los métodos para alcanzar su objetivo.

A pesar de las altas expectativas que rodearon a Zero Suicide, la realidad de su implementación y evaluación ha revelado desafíos significativos:

- Escasez de evidencia empírica: Uno de los problemas más apremiantes es la falta de literatura publicada que demuestre de manera concluyente el impacto de Zero Suicide. Los protocolos que inicialmente se consideraron prometedores para evaluar su eficacia nunca llegaron a completarse (Stanley et al., 2021; University of Pittsburgh Medical Center, 2022). Esta ausencia de datos sólidos plantea interrogantes sobre la efectividad real de la iniciativa y dificulta su justificación en entornos basados en evidencia.

- La naturaleza infrecuente del suicidio: Aunque el suicidio representa una proporción alarmante de las muertes violentas a nivel global (50 % en hombres y 71 % en mujeres), sigue siendo, en términos estadísticos, un evento relativamente infrecuente (World Health Organization, 2014). Esta baja frecuencia, combinada con la complejidad de los factores que conducen al suicidio, hace que su predicción sea excepcionalmente difícil.
- Brecha entre ideación y acción: Los datos epidemiológicos revelan una disparidad significativa entre quienes consideran el suicidio y quienes llegan a intentarlo. En un período de 12 meses, solo aproximadamente 1 de cada 63 a 110 adultos que pensaron seriamente en suicidarse llega a intentarlo. Más aún, de aquellos que lo intentan, solo 1 de cada 25 a 32 fallece en el intento (Australian Bureau of Statistics, 2022; Centers for Disease Control and Prevention, 2023). Estas estadísticas subrayan la complejidad de identificar con precisión quiénes están en mayor riesgo inmediato.

La complejidad del fenómeno suicida

El suicidio, como fenómeno humano y de salud pública, presenta una serie de características que complican significativamente los esfuerzos de prevención:

- Predominancia de primeros intentos fatales: Un estudio revelador en Estados Unidos mostró que, de un total de 73,490 suicidios, el 79 % ocurrió en el primer intento (Jordan et al., 2020). Este dato es particularmente alarmante y desafiante para las estrategias de prevención. Los modelos ajustados demográficamente indicaron que las personas que fallecieron en su primer intento tenían menos probabilidades de tener un problema de salud mental previamente diagnosticado o de haber revelado su intención suicida a otros. Además, estos individuos tenían más probabilidades de morir en el contexto de un problema de salud física. Estos hallazgos sugieren que una proporción significativa de las muertes por suicidio ocurre en personas que podrían no haber sido identificadas previamente como de "alto riesgo" por los sistemas de salud mental. De hecho, se estima que menos de un tercio de las personas que murieron por suicidio tuvieron contacto con un profesional de salud mental en el año previo de su muerte (Artieda-Urrutia et al., 2014).
- Poblaciones distintas de intentos y muertes: Los datos sugieren que las personas que intentan sui-

cidarse y aquellas que mueren por suicidio son dos poblaciones que se superponen solo parcialmente (Artieda-Urrutia et al., 2014). Esta distinción es crucial, ya que la mayoría de la investigación sobre el suicidio se basa en los sobrevivientes de intentos, lo que podría llevar a sesgos significativos en nuestra comprensión del fenómeno y en el diseño de estrategias de prevención. Los intentos de suicidio son un fenómeno sanitario en sí mismo ya que en un total de 110 estudios incluyendo 248,829 sobrevivientes, hasta un 20 % de ellos tuvo un nuevo intento (de la Torre-Luque et al., 2023).

- Alto riesgo post-hospitalización: Se ha observado que los pacientes que acuden al hospital por autolesiones tienen un riesgo particularmente elevado de suicidio, especialmente en el período inmediatamente posterior a la atención hospitalaria (Geulayov et al., 2019). Este período de vulnerabilidad aguda representa un desafío crítico para los sistemas de salud y subraya la importancia de un seguimiento cuidadoso y un apoyo continuo después del alta.
- Naturaleza impulsiva de muchos intentos: Un hallazgo consistente en la investigación es que más de la mitad de los intentos de suicidio son considerados impulsivos (Rimkeviciene et al., 2015). Esta característica hace que la predicción y prevención sean aún más desafiantes, ya que muchos actos suicidas pueden ocurrir sin señales de advertencia claras o planificación extensa.

Limitaciones de las herramientas de evaluación de riesgo

Las herramientas y escalas de evaluación de riesgo, aunque ampliamente utilizadas, han demostrado tener limitaciones significativas en la predicción precisa del comportamiento suicida. Los hallazgos de múltiples estudios sugieren que las escalas de riesgo, por sí solas, tienen un papel limitado en el manejo efectivo de la conducta suicida (Quinlivan et al., 2017). La complejidad y variabilidad de los factores que contribuyen al suicidio hacen que sea extremadamente difícil crear una herramienta que pueda predecir con precisión el riesgo individual.

- Escala de Suicidio de Columbia (C-SSRS): Esta escala, ampliamente utilizada, ha mostrado baja sensibilidad y especificidad en la predicción del suicidio. Un estudio que analizó la evaluación por guardia de 92.643 pacientes mayores de 18 años en Estados Unidos reveló que solo 1 de cada 197 per-

sonas que dieron positivo en el cribado de riesgo de suicidio con la C-SSRS murieron por suicidio al año. Más preocupante aún, el 73 % de las personas que murieron por suicidio habían dado negativo en la escala (Simpson et al., 2021). Otro estudio realizado en Suecia en una cohorte de 18.684 de pacientes, encontró que 70 % de los suicidios al año de la evaluación se dieron en quienes presentaban una C-SSRS positiva. Sin embargo, esas muertes representaban solo 1 de cada 142 pacientes con una C-SSRS positiva (Bjureberg et al., 2020). Estos resultados cuestionan la utilidad de la C-SSRS como herramienta predictiva de rutina.

- Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9): Un estudio a gran escala que involucró a 84,418 pacientes ambulatorios de 13 años o más, quienes completaron 207.265 cuestionarios PHQ-9, arrojó resultados igualmente problemáticos. Aunque se observó que el 13 % de los pacientes que informaron pensamientos de muerte o autolesión "más de la mitad de los días" o "casi todos los días" representaron el 53 % de los intentos de suicidio y el 54 % de las muertes por suicidio, también se encontró que el 30 % de los que intentaron suicidarse habían puntuado "en absoluto" en la escala, algunos incluso el día antes del evento. Si bien el riesgo de intento de suicidio o muerte por suicidio fue 10 veces mayor al comparar a quienes respondieron "casi todos los días" con quienes respondieron "en absoluto", el riesgo de falsos positivos o negativos sigue siendo demasiado alto para su uso como herramienta predictiva definitiva (Simon et al., 2013).

Recomendaciones de las guías NICE y cambio de paradigma

En respuesta a estas limitaciones y desafíos, las guías NICE del Reino Unido han propuesto un cambio significativo en el enfoque de la evaluación y manejo del riesgo suicida. Sus conclusiones y recomendaciones clave incluyen (National Institute for Health and Care Excellence, 2022):

- Abandono de herramientas de predicción: Las guías NICE acordaron que las herramientas y escalas de evaluación de riesgos no pueden predecir con precisión el riesgo de autolesiones o suicidio. Más aún, advirtieron que determinar el acceso al tratamiento o la admisión hospitalaria basándose en estas herramientas inexactas podría conducir a la repetición de autolesiones, aumento de la angustia y menor satisfacción del paciente.

- **Riesgos de la estratificación:** El comité concluyó que los daños potenciales de la estratificación de riesgos, incluyendo la implicación errónea de que el riesgo es estático en lugar de dinámico, superan cualquier beneficio que pueda tener como herramienta de comunicación clínica o como complemento de la evaluación clínica.
- **Enfoque centrado en las necesidades:** En lugar de confiar en categorizaciones de riesgo, las guías NICE recomiendan centrar la evaluación en las necesidades, vulnerabilidades y seguridad de cada persona. Enfatizan que el "riesgo" no debe utilizarse para determinar el manejo de la atención de forma aislada de otros factores.

Hacia un nuevo enfoque en la gestión del riesgo

El cambio de paradigma propuesto por las guías NICE refleja una comprensión más matizada y realista de la naturaleza del riesgo suicida. Este enfoque se alinea con las reflexiones de Michael Power sobre la necesidad de una nueva política de riesgo en diversos campos, incluida la salud mental (Power, 2004). Power sugiere que el futuro de la gestión de riesgos requiere:

- **Liderazgo transparente:** Se necesitan formas de liderazgo a nivel estatal, regulatorio y corporativo capaces de desarrollar un lenguaje público de riesgo que admita explícitamente la posibilidad de fracaso. Este enfoque no debe ser visto como una estrategia de excusa o evitación de culpa, sino como un reconocimiento honesto de las limitaciones inherentes a la predicción y prevención del suicidio.
- **Desafío a la perfección:** Es fundamental abandonar los mitos de la perfecta manejabilidad en la prevención del suicidio. Reconocer la imposibilidad de predecir y prevenir todos los casos de suicidio no implica resignación, sino una base más realista para desarrollar estrategias efectivas.
- **Sistemas imperfectos pero comprometidos:** A pesar de reconocer sus imperfecciones, los sistemas de gestión de riesgos en salud mental deben seguir evolucionando y mejorando. El objetivo es mantener un compromiso constante con la prevención del suicidio, aun reconociendo la incertidumbre inherente al proceso.

Conclusión

La iniciativa Zero Suicide, aunque loable en sus intenciones, enfrenta desafíos significativos en su implementación y evaluación. La complejidad del fenómeno suicida, las limitaciones de las herramientas de predicción actuales y la naturaleza a menudo impulsiva de los actos suicidas demandan un enfoque más matizado y centrado en el individuo.

Las recomendaciones actuales, ejemplificadas por las guías NICE, enfatizan la importancia de una evaluación holística de las necesidades y vulnerabilidades de cada persona, en lugar de confiar en escalas de riesgo o categorizaciones simplistas. Este enfoque reconoce la naturaleza dinámica del riesgo suicida y la importancia de considerar múltiples factores en la evaluación y el manejo de cada caso.

El futuro de la prevención del suicidio probablemente radique en un enfoque que:

- Reconozca la incertidumbre inherente al proceso de evaluación y predicción del riesgo suicida.
- Enfatice la importancia de una atención individualizada y centrada en las necesidades específicas de cada persona.
- Mejore continuamente los sistemas de apoyo y atención, basándose en evidencia empírica y en la experiencia clínica.
- Promueva una mayor integración entre los servicios de salud mental y atención primaria para identificar y apoyar a las personas en riesgo.
- Fomente la investigación continua para mejorar nuestra comprensión de los factores de riesgo y protección contra el suicidio.
- Desarrolle estrategias de prevención a nivel comunitario que aborden los factores sociales y ambientales que contribuyen al riesgo de suicidio.

En última instancia, aunque la meta de "cero suicidios" puede parecer inalcanzable en el corto plazo, el compromiso con la mejora continua en la prevención del suicidio sigue siendo crucial. El desafío para los profesionales de la salud mental, los responsables políticos y la sociedad en general es encontrar un equilibrio entre la aspiración a la excelencia en la prevención del suicidio y el reconocimiento realista de las limitaciones actuales en nuestra capacidad de predicción y prevención. Solo a través de este enfoque equilibrado y basado en la evidencia podremos esperar hacer progresos significativos en la reducción de las tasas de suicidio y en la mejora de la atención a las personas en riesgo.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Artieda-Urrutia, P., Parra Uribe, I., Garcia-Pares, G., Palao, D., de Leon, J., & Blasco-Fontecilla, H. (2014). Management of suicidal behaviour: Is the world upside down? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(5), 399-401. <https://doi.org/10.1177/0004867414525847>
- Australian Bureau of Statistics. (2022). National Study of Mental Health and Wellbeing. <https://www.abs.gov.au/statistics/health/mental-health/national-study-mental-health-and-wellbeing/latest-release>
- Bjureberg, J., Dahlin, M., Carlborg, A., Edberg, H., Haglund, A., Runeson, B. (2021). Columbia-Suicide Severity Rating Scale Screen Version: initial screening for suicide risk in a psychiatric emergency department. *Psychol Med.*, 26;52(16):1-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000751>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023, July 18). Suicide prevention: Fast facts. <https://www.cdc.gov/suicide/facts/data.html>
- de la Torre-Luque, A., Pemau, A., Ayad-Ahmed, W., Borges, G., Fernandez-Sevillano, J., Garrido-Torres, N., Garrido-Sanchez, L., Garriga, M., Gonzalez-Ortega, I., Gonzalez-Pinto, A., Grande, I., Guinovart, M., Hernandez-Calle, D., Jimenez-Treviño, L., Lopez-Sola, C., Mediavilla, R., Perez-Aranda, A., Ruiz-Veguilla, M., Seijo-Zazo, E., ... SURVIVE Consortium. (2023). Risk of suicide attempt repetition after an index attempt: A systematic review and meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*, 81, 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2023.01.004>
- Education Development Center. (n.d.). About the Zero Suicide framework. Zero Suicide Institute. Retrieved September 4, 2024, from <https://zerosuicide.edc.org/about/framework>
- Fortune, S., Sharma, V., Papalii, T., et al. (2023). Evidence Synthesis of the Research on Suicide Prevention and Postvention: Aotearoa New Zealand and International Perspectives. Wellington: Ministry of Health.
- Geulayov, G., Casey, D., Bale, L., Brand, F., Clements, C., Farooq, B., Kapur, N., Ness, J., Waters, K., Tsiachristas, A., & Hawton, K. (2019). Suicide following presentation to hospital for non-fatal self-harm in the Multicentre Study of Self-harm: a long-term follow-up study. *The Lancet Psychiatry*, 6(12), 1021-1030. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30402-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30402-X)
- Jordan, J. T., & McNiel, D. E. (2020). Characteristics of persons who die on their first suicide attempt: Results from the National Violent Death Reporting System. *Psychological Medicine*, 50(8), 1390-1397. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001375>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2022, September 7). Self-harm: assessment, management and preventing recurrence (NICE guideline NG225). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng225>
- Power, M. (2004). The risk management of everything: Rethinking the politics of uncertainty. Demos.
- Quinlivan, L., Cooper, J., Meehan, D., Longson, D., Potokar, J., Hulme, T., Marsden, J., Brand, F., Lange, K., Riseborough, E., Page, L., Metcalfe, C., Davies, L., O'Connor, R., Hawton, K., Gunnell, D., & Kapur, N. (2017). Predictive accuracy of risk scales following self-harm: Multicentre, prospective cohort study. *The British Journal of Psychiatry*, 210(6), 429-436. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.189993>
- Rimkeviciene, J., O'Gorman, J., & De Leo, D. (2015). Impulsive suicide attempts: A systematic literature review of definitions, characteristics and risk factors. *Journal of Affective Disorders*, 171, 93-104. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.044>
- Simon, G. E., Rutter, C. M., Peterson, D., Oliver, M., Whiteside, U., Operkalski, B., & Ludman, E. J. (2013). Does response on the PHQ-9 Depression Questionnaire predict subsequent suicide attempt or suicide death? *Psychiatric Services*, 64(12), 1195-1202. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201200587>
- Simpson, S. A., Goans, C., Loh, R., Ryall, K., Middleton, M. C. A., & Dalton, A. (2021). Suicidal ideation is insensitive to suicide risk after emergency department discharge: Performance characteristics of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale Screener. *Academic Emergency Medicine*, 28(6), 621-629. <https://doi.org/10.1111/acem.14198>
- Stanley, B., Labouliere, C. D., Brown, G. K., Green, K. L., Galfalvy, H. C., Finnerty, M. T., Vasani, P., Cummings, A. K., Wainberg, M., Carruthers, J. W., & Dixon, L. B. (2021). Zero suicide implementation-effectiveness trial study protocol in outpatient behavioral health using the A-I-M suicide prevention model. *Contemporary Clinical Trials*, 100, 106224. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2020.106224>
- University of Pittsburgh Medical Center. (2022, October 17). Zero suicide implementation study (ZS-AIM). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05587530>
- World Health Organization. (2014). Preventing suicide: A global imperative. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564779>

EL RESCATE Y LA MEMORIA

Algunas cuestiones epistemológicas ligadas a la frenología

Some epistemology issues related to phrenology

Oscar A. Porta¹, Cecilia G. Ochoa², Roxana C. González³,
Walter G. Delembert⁴

<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i169.902>



Resumen

La neurociencia contemporánea se nutre del aporte de la hipótesis localizacionista de la frenología (circa 1800). Sin embargo, la consideración del cerebro como órgano de la mente en occidente hunde sus raíces en épocas tan antiguas como los tiempos de Hipócrates y Herófilo. Esta idea resurge en la tradición médica moderna en las figuras de Thomas Sydenham, Thomas Willis, Herman Boerhaave y William Cullen, solo por citar los más notables, quienes consideraban el origen cerebral del comportamiento y la locura. La hipótesis específica de la frenología parte de la premisa que sostiene que el cerebro se encuentra constituido por una serie de subórganos responsables de distintas facultades psicológicas o cualidades humanas innatas (tales como amatividad y benevolencia) que conforme estaban más presentes en ese individuo producían una protrusión en el cráneo que permitía realizar un análisis científico de esas características a través de su palpación. Spurzheim fue públicamente ridiculizado en una reunión cuando se le pidió que analizara el cráneo del célebre físico Pierre Laplace y habiéndole dado en su lugar el de un deficiente mental fue desmentido. El objetivo de este trabajo es analizar las aristas epistemológicas de la frenología, y más específicamente su caracterización como ciencia o pseudociencia, según las importantes tradiciones del siglo XX: el falsacionismo (en sus versiones clásica y sofisticada) y consensualismo.

Palabras clave: frenología, epistemología, falsacionismo, consensualismo

RECIBIDO 17/10/2024 - ACEPTADO 30/12/2024

¹Hospital José T. Borda. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. CABA, Argentina. <https://orcid.org/0000-0001-7279-6245>

²Hospital José T. Borda. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). CABA, Argentina. <https://orcid.org/0009-0005-5022-025X>

³Hospital José T. Borda. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). CABA, Argentina. <https://orcid.org/0009-0000-6522-5858>

⁴Hospital José T. Borda. Facultad de psicología, Universidad de Buenos Aires (UBA). CABA, Argentina. <https://orcid.org/0009-0009-8410-0327>

Autor correspondiente:

Oscar Agustín Porta
oaporta@hotmail.com

Lugar de realización del trabajo: Hospital José T. Borda. CABA,

Abstract

Contemporary neuroscience is nourished by the contribution of the localizationist hypothesis of phrenology (circa 1800). However, the consideration of the brain as an organ of the mind in the West has its roots in times as old as the times of Hippocrates and Herophilus. This idea resurfaces in the modern medical tradition in the figures of Thomas Sydenham, Thomas Willis, Herman Boerhaave and William Cullen, just to name the most notable, who considered the cerebral origin of behavior and madness. The specific hypothesis of phrenology is based on the premise that the brain is made up of a series of suborgans responsible for different psychological faculties or innate human qualities (such as amativity and benevolence) that as they were more present in that individual produced a protrusion in the skull that allowed a scientific analysis of these characteristics through palpation. Spurzheim was publicly ridiculed at a meeting when he was asked to analyse the skull of the famous physicist Pierre Laplace and having given him instead that of a mentally deficient man was denied. The aim of this paper is to analyze the epistemological edges of phrenology, and more specifically its characterization as a science or pseudoscience, according to the important traditions of the twentieth century: falsificationism (in its classical and sophisticated versions) and consensualism.

Keywords: phrenology, epistemology, falsificationism, consensualism

Introducción y problemática

La neurociencia contemporánea se nutre del aporte de la hipótesis localizacionista que incorpora la frenología (circa 1800). Sin embargo, la consideración del cerebro como órgano de la mente en Occidente hunde sus raíces en épocas tan antiguas como los tiempos de Hipócrates y Herófilo.

Esta idea resurge en la tradición médica moderna anterior al primer alienismo del siglo XIX en las figuras de Thomas Sydenham, Thomas Willis, Herman Boerhaave y William Cullen, solo por citar a los más notables, quienes planteaban el origen cerebral del comportamiento y la locura.

La doctrina frenológica sostenía que las distintas facultades mentales se relacionan con zonas discretas del cerebro. Otra de sus premisas indicaba que el cerebro estaba constituido por una serie de subórganos responsables de distintas facultades y tendencias humanas (tales como amatividad y benevolencia) que conforme estaban más desarrolladas en un individuo producían una protrusión en el cráneo, lo cual permitía llevar a cabo un análisis científico de esas características a través de su palpación. Esto último permitía establecer una relación entre el aspecto físico y la conducta del individuo (fisiognomía), que sería la piedra fundamental para el desarrollo de la criminología positivista italiana del siglo XIX en la figura de Cesare Lombroso. Spurzheim fue públicamente ridiculizado cuando se le pidió que analizara, a través de los postulados de la frenología, el cráneo del famoso físico Pierre Laplace, aunque le dieron en su lugar el de un deficiente mental. El fatal resultado de este evento y otras críticas posteriores condujo a la descalificación

de la frenología como ciencia estricta. Sin embargo, su principal postulado y otros aportes mantienen plena vigencia para la neurociencia contemporánea.

Objetivo

El objetivo de este trabajo es, por un lado, analizar las aristas epistemológicas de la frenología en torno a las principales corrientes del siglo XX, desde el falsacionismo de Karl Popper, que juzgaría su caracterización como ciencia o pseudociencia y por el otro, analizar la vigencia de sus postulados en la neurociencia contemporánea según el consensualismo de Thomas Kuhn y el falsacionismo sofisticado de Imre Lakatos.

Desarrollo

La epistemología puede ser concebida como la rama de la Filosofía cuya empresa se debate entre la demarcación de los límites que separan a la verdadera ciencia de la pseudociencia (epistemología normativa) o como el estudio de las condiciones de producción y validación del conocimiento científico (epistemología descriptiva).

Siguiendo un orden cronológico analizaremos la primera de las cuestiones desde la perspectiva popperiana en torno a la frenología.

Para Popper una buena tesis científica es aquella que puede ser contrastable empíricamente y pasible de someter a falsación o refutación. Cuanto más audaz y específica, mejor es una tesis ya que resulta más apta para ser falsada. Las hipótesis más amplias, generales o vagas son difíciles de falsar. Ejemplo de una buena tesis es la conocida sentencia “todos los cisnes son blancos” que fuera falsada cuando en Occidente se reconocie-

ra la existencia de la especie *Cygnus atratus* en el siglo XVIII. El arte de una mala conciencia epistemológica podría habernos llevado a decir que el *Cygnus atratus* no era un cisne ya que, como sabemos todos los cisnes son blancos. Un ejemplo de una mala proposición científica podría ser “todos los seres humanos tienen un alma inmortal” o “mañana lloverá o no lloverá” lo cual no puede ser falsado ni corroborado empíricamente.

Gall planteó que las facultades mentales pueden interactuar unas con otras, lo que le permitió explicar por qué un individuo con abultamientos craneales no exhibe una conducta desarrollada según dicha protuberancia. Estas explicaciones circulares no permitieron que las tesis de Gall pudieran ser sometidas a falsación, por lo que sus planteamientos son considerados más como una doctrina que como una ciencia, del mismo modo como ocurrió con el psicoanálisis (Arias, 2018).

Si, por el contrario, consideramos a la frenología como una ciencia consistente en su estructura pero que no pudiera dar cuenta de las propiedades intelectuales en algún caso (como sucedió con el cráneo de Laplace) se habría consumado su falsación en ese mismo instante y debería haber sido abandonada. Pero Gall introdujo una hipótesis *ad hoc* que no podía ser corroborada o falsada con el fin de salvar su teoría, ya que no especificó de qué manera unas facultades interactuaban con otras. Sin embargo, según el falsacionismo popperiano lo bueno de una antigua teoría puede conservarse y lo malo se desecha al ser reducido a una nueva teoría dentro de una dinámica acumulativa del saber y del progreso. Axiomas tales como considerar al cerebro el órgano de la mente y el localizacionismo de algunas funciones mentales (especialización) mantienen vigencia -con modificaciones- para la neurociencia, la neurología, la psicología y la neuropsicología.

Thomas Kuhn, inicialmente físico e historiador de las ciencias y luego también epistemólogo, introdujo el concepto de paradigma en *La estructura de las revoluciones científicas* para describir la dinámica de la actividad científica que se desarrolla en períodos de crisis, revolución y ciencia normal, continuos.

Cabe considerar a estos (paradigmas) como realidades científicas universalmente reconocidas que “...durante cierto tiempo proporcionan modelos de problemas y soluciones a una comunidad científica (Kuhn, 2004)... Un conjunto de ilustraciones recurrentes y casi normalizadas de diversas teorías en sus aplicaciones conceptuales, instrumentales y de observación. Ésos son los paradigmas de la comunidad revelados en sus libros de texto, sus conferencias y sus ejercicios de laboratorio” (Kuhn, 2004).

En esta dinámica la comunidad científica se encolumna detrás de un único paradigma que recibe apoyo y difusión a través de la actividad pedagógica.

Los críticos de Kuhn le han objetado que el concepto de paradigma resulta esquivo ya que han reconocido veintidós acepciones del término en sus escritos. Por dicho motivo, más tarde en *Segundos pensamientos sobre paradigmas*, Kuhn optaría por emplear el concepto de matriz disciplinaria en reemplazo de paradigma. La dinámica implica un camino unidireccional, resultando imposible retornar a un paradigma anterior una vez que este fue dejado de lado.

Siguiendo el análisis descriptivo e histórico de las ciencias que realizan Thomas Kuhn y Paul Feyerabend el cambio de paradigma supone el abandono del antiguo y una relación de inconmensurabilidad, incontrastabilidad y fractura semántica con el nuevo. El conocimiento no es acumulativo. Aplicado al caso particular de la frenología resulta difícil observar un abandono completo de paradigma en la neurociencia contemporánea, si bien hay una fractura semántica en torno a la descripción de distintas clases de objetos (una ontología diferente). Las 35-37 facultades frenológicas de Gall y Spurzheim por un lado (entre las que se encontraban por ejemplo la filoprogenitividad, la escrupulosidad y la benevolencia, sólo por citar algunas) y las categorías relativas a funciones intelectuales o dominios cognitivos de la neuropsicología (atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, visuoespacialidad, inteligencia, teoría de la mente) resultan intraducibles y carentes de equivalencias. El autor de *La estructura de las revoluciones científicas* ha sido acusado de relativismo epistemológico e irracionalista en el sentido de considerar que un paradigma sucede a otro, no por resultar más verdadero sino porque la comunidad científica ha perdido la confianza en el mismo. Sin embargo, inconmensurabilidad no implica incomparabilidad ya que los criterios de precisión, consistencia, amplitud, simplicidad y fecundidad nos sirven de guía para saber cuál de ellos es mejor. En este sentido, la mirada del consensualismo de Kuhn nos podría situar a la frenología en tanto pre o protociencia correspondiente al momento de crisis o contexto de descubrimiento que dio finalmente origen a la neurociencia y al período de ciencia normal que estaríamos transitando.

Imre Lakatos intentó conciliar el falsacionismo popperiano (al que llamaría falsacionismo ingenuo) con el consensualismo de Kuhn y bautizó a su propuesta falsacionismo sofisticado. El autor de *La falsación y la metodología de los programas de investigación científica*, sostiene que las unidades básicas del cono-

cimiento científico son complejas redes conceptuales interconectadas entre sí, a las que bautizó como programas de investigación. Estos están constituidos por un núcleo duro que continua formando parte de los sucesivos programas de investigación científica y una periferia de hipótesis especiales que conforman el cinturón protector. El núcleo duro no puede ser puesto a prueba. Las tesis que conforman el cinturón protector pueden ser falsadas y van modificándose de acuerdo a los resultados experimentales. El programa de investigación goza de buena salud mientras el cinturón protector se engrose o cae en regresión si ese cinturón se adelgaza. Lakatos, a diferencia de Kuhn, admite la coexistencia simultánea de distintos programas de investigación en competencia y ninguno se llega a desear nunca definitivamente.

Una historia externa de fenómenos sociales y políticos interacciona continuamente con la historia interna de los programas de investigación. Baste recordar la frase de Paul Broca “prefiero ser un mono transformado que un hijo degenerado de Adán”, para dar cuenta de las tensiones existentes entre una y otra historia. Si aplicamos este análisis al caso de la frenología y la neurociencia contemporánea es indudable encontrar continuidad en lo que podríamos calificar de núcleo duro (hipótesis del cerebro y parcialmente en el tema del localizacionismo) y modificación del cinturón protector de teorías frenológicas inconsistentes o finalmente falsadas. El localizacionismo cerebral ha sido “puesto en jaque” en cuanto visión más extrema o radical y se han planteado nuevas teorías explicativas en el concepto de “redes neuronales”.

Conclusiones

Según la Epistemología clásica (normativa), la frenología no podría ser considerada como una ciencia (o al menos como una buena ciencia) ya que no es falsable. Popper acusaba de pseudociencia al psicoanálisis por su falta de consistencia explicativa. La frenología recurrió a hipótesis *ad hoc* que no pueden corroborarse o falsarse. Si, por el contrario considerásemos a la frenología como una ciencia consistente, pasible de falsación en todas sus proposiciones o enunciados, una vez ocurrido esto último sus restos quedarían subsumidos por la nueva teoría (conocimiento acumulativo).

La valoración es distinta según la perspectiva de los paradigmas (o matriz disciplinaria) de Kuhn y entendiéndolo a la ciencia como empresa social y desde una perspectiva de consenso y cosmovisión compartida por miembros de una comunidad científica. Se-

gún esta perspectiva la frenología y la neurociencia podrían pertenecer al mismo paradigma aunque en diferentes etapas. Se podría considerar a la frenología como una pre o protociencia correspondiente al período de crisis de la ciencia en el cual se gesta un nuevo paradigma que da a su vez origen a un período de ciencia normal.

El falsacionismo sofisticado de Imre Lakatos nos permite explicar una cierta continuidad de un núcleo duro incuestionable, no sujeto a falsación, que persiste aún en la neurociencia contemporánea y un cinturón protector que se ha modificado producto de contrastación empírica sucesiva. El núcleo es defendido a “capa y espada” mientras que las hipótesis auxiliares del cinturón protector son falsables (puestas a prueba) y pueden ser reformuladas. La hipótesis del cerebro (el cerebro concebido como órgano de la mente) continúa formando parte de ese núcleo duro mientras que el aporte del localizacionismo cerebral ha sido puesto en cuestionamiento al menos desde su concepción más dura y extrema.

Conflicto de intereses: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Arias, W. L. (2018) La frenología y sus implicancias: un poco de historia sobre un tema olvidado. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*, 56 (1), 36-45.
- Damasio, A. (2011). *El error de Descartes*. Crítica.
- Geymonat, L. (1987). *Límites actuales de la filosofía de la ciencia*. Gedisa.
- Kuhn, T. (1962). *The structure of scientific revolutions*, University of Chicago Press, 2a. ed. 1970 (traducción: La estructura de las revoluciones científicas, Fondo de Cultura Económica, 1971).
- Kuhn, T. (1978). *Segundos pensamientos sobre paradigmas*. Tecnos.
- Lakatos, I. (1987). *Historia de la Ciencia y sus reconstrucciones racionales*. Tecnos.
- Mombrú, A. (s, f). El arte en la mala conciencia epistemológica: Contexto para un cruce peligroso. *Perspectivas Metodológicas*: 35-56.
- Mombrú, A. (2013, junio 17). Consensualismo / Las Revoluciones Científicas de Thomas Kuhn. [Video file]. Recuperado de www.youtube.com/@metodologiayepistemologia5048.
- Mombrú, A. (2013, junio 17). Los programas de investigación de Imre Lakatos. [Video file]. Recuperado de www.youtube.com/@metodologiayepistemologia5048.
- Moulines, C. U. (2015). *Popper y Kuhn. Dos gigantes de la filosofía de la ciencia del siglo XX*. Bonalitra Alcompas.
- Popper, K. R. (1962) *Primera parte. La lógica de la investigación científica* (pp. 27-54). Tecnos.
- Popper, K. R., Adorno, Th. W, Dahrendorf, R. y Habermas, J. (1978). *La lógica de las ciencias sociales*, trad. Jacobo Muñoz (pp. 9-27). Grijalbo.
- Sabattini, R. M. E. (2023). *Brain Maps. The Study of Brain Function in the Nineteenth Century, Brain & Mind*.
- Wickens, A. P. (2015). *A History of the Brain. From Stone age surgery to modern Neuroscience*. Psychology Press.

CARTA DE LECTORES

Aburrimiento, un constructo multifacético

El aburrimiento, una experiencia humana común, ha sido históricamente pasado por alto en la investigación, a pesar de sus implicaciones para la salud mental y el bienestar. Es crucial dejar de verlo como una simple molestia para entender sus mecanismos subyacentes.

La atención emerge como un componente central en la dilucidación del fenómeno del aburrimiento. La definición propuesta por Eastwood (2012) lo caracteriza como un estado aversivo que se origina cuando un individuo es incapaz de sostener su atención, ya sea mediante información interna (pensamientos, recuerdos) o externa (estímulos ambientales), para involucrarse en una actividad satisfactoria.

El Modelo MAC (*Meaning and Attentional Components*) (Westgate, 2017) propone que el aburrimiento no solo resulta de desajustes entre las demandas cognitivas de una tarea y los recursos mentales disponibles del individuo, sino también de una disonancia entre las actividades que se realizan y los objetivos personales valorados. Crucialmente, tanto la subestimulación (falta de estímulos novedosos o desafiantes) como la sobreestimulación (exceso de estímulos que saturan la capacidad de procesamiento) pueden precipitar el aburrimiento, lo que resalta la naturaleza dinámica y contextual de este estado.

A nivel neurobiológico, la Red Neuronal por Defecto (RND), que incluye estructuras como el córtex prefrontal medial, el córtex cingulado posterior (CCP) y el precúneo/cúneo, se ha relacionado consistentemente con el aburrimiento (Raffaelli, 2017).

En un plano neuroendocrino, la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA), sistema de

respuesta al estrés, también ha sido vinculada al aburrimiento. Un aumento de las respuestas de cortisol salival media la relación entre la impulsividad y el aburrimiento tras la realización de una tarea monótona (Clay, 2024), lo que sugiere que la impulsividad podría exacerbar la respuesta fisiológica al aburrimiento.

Lejos de ser una experiencia trivial, el aburrimiento posee una función adaptativa y motivacional fundamental. Actúa como una señal que impulsa al individuo a buscar nuevas metas y actividades cuando las actuales ya no son gratificantes o beneficiosas, actuando como un catalizador para el cambio y la exploración.

La evitación del aburrimiento puede incluso influir en la toma de decisiones, incluyendo aquellas relacionadas con el consumo, activando el núcleo caudado y la ínsula (Dal Mas, 2017), regiones asociadas con la recompensa y las emociones, lo que subraya el poder del aburrimiento para impulsar la búsqueda de estimulación y novedad.

A pesar de los avances, la investigación sobre el aburrimiento enfrenta desafíos significativos, como la falta de consistencias en su operacionalización y la posibilidad de que existan diferentes tipos de aburrimiento (Raffaelli, 2017).

Comprender estos matices es crucial para desarrollar intervenciones personalizadas, especialmente para individuos con alta impulsividad (Clay, 2024). Abordar el aburrimiento no implica únicamente aumentar la estimulación externa, sino también enfocarse en causas internas, como la incapacidad para mantener la atención.

Pamela S. Sacco

Medica Neuróloga

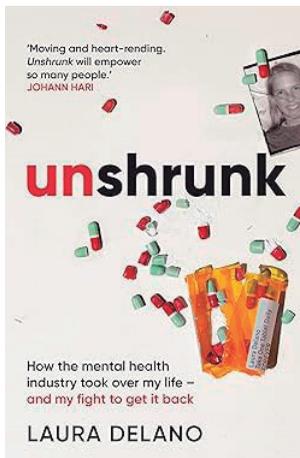
Hospital Neuropsiquiátrico Dr. A. I. Freyre, Oliveros, Argentina.

<https://orcid.org/0000-0003-2695-1229>

Correspondencia: pame_sacco@hotmail.com

Referencias bibliográficas

- Clay, J. M., Badaritti, J. I., Kozhushko, N., Parker, M. O. (2024). HPA activity mediates the link between trait impulsivity and boredom. *Physiol Behav*; 1;284:114637. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2024.114637>
- Dal Mas, D. E., Wittmann, B. C. (2017). Avoiding boredom: Caudate and insula activity reflects boredom-elicited purchase bias. *Cortex*, 92:57-69. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.03.008>
- Eastwood, J. D., Frischen, A., Fenske, M. J., & Smilek, D. (2012). The unengaged mind: Defining boredom in terms of attention. *Perspectives on Psychological Science*, 7(5), 482–495. <https://doi.org/10.1177/1745691612456044>
- Raffaelli, Q., Mills, C., Christoff, K. (2017). The knowns and unknowns of boredom: a review of the literature. *Exp Brain Res.*; 236(9):2451-2462. <https://doi.org/10.1007/s00221-017-4922-7>
- Westgate, E. C., Wilson, T. D. (2018). Boring thoughts and bored minds: The MAC model of boredom and cognitive engagement. *Psychol Rev.*; 125(5): 689-713. <https://doi.org/10.1037/rev0000097>.



LECTURAS

Unshrunk

Cómo la industria de la salud mental tomó el control de mi vida, y mi lucha por recuperarla

Laura Delano

Penguin Random House, 2025.

Cada día es más sencillo acceder a narrativas en primera persona de historias de recuperación de sujetos con trastornos mentales severos y, particularmente, sus experiencias con los sistemas formales de atención clínica. Anteriormente, éramos los profesionales de la salud mental quienes recortábamos y significábamos las historias de personas con cuadros “floridos” y trayectorias “interesantes” bajo la forma de “ateneos”, “materiales” o “casos” clínicos. En ocasiones, luego, los publicábamos, los leíamos y aprendíamos de ellos. Sin embargo, de cómo las personas significaban sus pasos por nuestros “dispositivos” nos ocupábamos poco (o nada). Más recientemente, la palabra de quienes tienen experiencia vivida con el padecimiento mental ha cobrado una relevancia sin precedentes, permitiéndonos acceder, sin la intermediación de algún colega, al reverso de nuestra mirada. La historia de Laura Delano es, como todas, única. Pero también logra retratar la experiencia de muchas personas que no encuentran la ayuda que esperan, aun si cuentan con el dinero para acceder a los profesionales e instituciones más reputados de la ciudad o región donde viven, y terminan concluyendo que el sistema de atención mismo es el que está provocando gran parte del malestar que experimentan. Podrían tener razón en algún punto.

El título del libro es difícil de traducir ya que juega con el doble sentido de “shrink”, que es tanto “encoger” como un apelativo despectivo de “psiquiatra”. Su traducción podría ser (literalmente) “desencoger”, o “desjibarizar”, aunque también “despsiquiatrizar”. El subtítulo no es menos llamativo. Para empezar, cuenta con dos versiones diferentes. En uno, el subtítulo dice: “How the mental health industry took over my life – And my fight to get it back”. En otro, en cambio, dice: “A story of psychiatric treatment resistance”. Mientras que en el primero la industria de la salud mental habría tomado su vida y nos cuenta su lucha para recuperarla, en el segundo se destaca la resistencia

al tratamiento psiquiátrico en oposición a su supuesta condición de “cuadro resistente al tratamiento”. Ambos describen bien, con similar énfasis, diferentes partes del libro.

Laura es bisnieta de Franklin Delano Roosevelt, el presidente número 32 de los Estados Unidos, y proviene de una familia adinerada de la costa este, alternando su vida entre Manhattan (Nueva York), Riverside (Connecticut) y Boston (Massachusetts). Se trata de una joven brillante, deportista excepcional, educada en las mejores casas de estudio de su región, que sobresale en todo lo que emprende. También, en este libro. La llegada a la adolescencia es problemática e ingresa en la maquinaria de los tratamientos, donde quedan en primera plano su anorexia, su consumo de alcohol, sus ideas de suicidio y, luego, sus intentos de suicidio, sus conductas sexuales que podrían ser parte de un trastorno bipolar o, en cambio, en conjunto, ser parte de su incipiente trastorno límite de la personalidad. Recibe todos y cada uno de estos diagnósticos, y algunos más, cuestión que sabemos porque presenta en el libro los registros que solicita a sus equipos tratantes del pasado y transcribe lo que dicen de ella. Sus terapeutas tienen algunas de las características habituales (algunos empáticos, otros más bien fríos y distantes, algunos con intervenciones más abruptas y sagaces, y otros más pacientes y silenciosos). Ninguno particularmente desacertado, aunque tampoco ninguno que ella sienta que realmente la está ayudando. Laura recorre consultorios elegantes, programas de día bien estructurados o lugares de internación de reputación internacional, profundizando su malestar. Salvo por la particularidad de lo costoso de los tratamientos, nada demasiado excepcional. La obra nos ofrece la perspectiva de quienes usan los servicios, lo que las personas escuchan cuando hacemos nuestras intervenciones, indicaciones o cuando los psiquiatras prescriben las medicaciones. El dolor de no lograr salir adelante y el reverso de las (muchas

veces necesarias) internaciones. Los múltiples cambios programados de medicación, muchos de ellos, en realidad, decisiones unilaterales de modificación o cancelación decididos por ella misma; el retrato de lo difícil de distinguir entre un tratamiento poco exitoso, una adherencia insuficiente, el curso del propio trastorno y/o los efectos adversos del plan farmacológico original o del “plan adaptado” por ella misma, no podría ser mejor. Laura se debate y bucea entre estas alternativas, lo cual finalmente la lleva a replantearse la totalidad de su tratamiento y, ya fuera del sistema formal de atención, a los grupos de Alcohólicos Anónimos. Allí encuentra la mayor contención, el mejor espacio para intentar salir de un circuito de tratamientos fallidos que se entremezclan, de modo exponencialmente doloroso, con el estigma público y el estigma internalizado. De todos modos, tampoco el libro hace un gran elogio de AA y Laura, finalmente, también será crítica de estos. Revisando decenas de *papers* y apoyándose en los interesantes trabajos de Joanna Moncrieff y Robert Whitaker, nos deja en claro que no es una improvisada y que tampoco ha tomado el tema a la ligera.

Algunos extractos del libro pueden dar una idea de su recorrido: desde intentar “ser una buena paciente” a negarse completamente a cualquier abordaje profesional de su padecimiento para encontrar en su interior formas de sentirse mejor consigo misma: “Siendo totalmente desconocido para mí el satisfactorio sentido de autonomía que se obtiene al descubrir cómo orientarse en el mundo, me acostumbré a centrar mis esfuerzos en perfeccionar mis habilidades como paciente.” [...] “Saber que no tenía derecho a la privacidad me dejó convencida de que no había nadie en el mundo en quien pudiera confiar, ni siquiera en mí misma.” [...] “No recuerdo que ningún terapeuta me haya hecho responsable de mis actos, ni que haya criticado mis justificaciones, ni que me haya desafiado a asumir siquiera un poco de responsabilidad por mí misma. (Si hubiera tenido uno, probablemente me habría ofendido y habría buscado un sustituto, lo que no nos habría beneficiado a ninguno de los dos)” [...] “De pequeña creía que haría algo con mi vida y, por ‘hacer algo’ ciertamente, no me refería a convertirme en una paciente crónica de veintiséis años que pasa sus días en una institución psiquiátrica con cinco medicamentos.” [...] “Los años que pasé en la industria medicalizada de la atención psiquiátrica — lo que prefiero llamar mi era “psiquiatrizada”— me enseñaron que carecía de la capacidad para afrontar mis dificultades por mi cuenta, o únicamente con la ayuda de amigos y familiares. No creo que mis mé-

dicos consideraran estas posibilidades; con la mejor intención, se consideraban a sí mismos y a sus tratamientos necesarios para mi supervivencia. El filósofo y crítico social Ivan Illich describe esta némesis de la medicina moderna e industrializada como ‘la re-orientación negativa de una organización social que se propuso mejorar e igualar las oportunidades de cada hombre para desenvolverse con autonomía y terminó destruyéndola’. Cuanto más sufría, más tratamientos médicos estaba convencida de que necesitaba, pero cuantos más tratamientos recibía, más sufría.” [...] “Si te sientes mejor después de tomar un medicamento, es porque el fármaco funcionó. Si no te sientes mejor, o, Dios no lo quiera, te sientes peor, es porque hay un obstáculo que impide que el medicamento haga lo que hace, y ese obstáculo es... bueno... ¡tú! (...) El medicamento merece el crédito cuando uno se siente ayudado, pero cuando los resultados son insatisfactorios (...) la responsabilidad recae en el paciente.” [...] “Era común que los pacientes se desahogaran sobre la presión que sentían para encontrar trabajos que los ayudaran a ‘mejorarse’, que era lo que nuestros terapeutas llamaban ‘trabajo a tiempo parcial’, cuyo objetivo era ayudarnos a disminuir nuestra dependencia del hospital y minimizar el estrés. Las expectativas eran bajas (...) Los ingresos no importaban (después de todo, la mayoría ya contábamos con el sustento económico de nuestras familias). De hecho, a nadie parecía importarle el tipo de trabajo, siempre y cuando tuvieras uno. Durante mucho tiempo, fui una de esas personas que se desahogaban, convencida de que aceptar algo más que mi trabajo voluntario me llevaría al colapso. Ahora estaba motivada para generar ingresos, para asumir más responsabilidades. Me parecía revolucionario considerar la posibilidad de que alguien que no me conociera como paciente psiquiátrica dependiera de mí. Estaba decidida a encontrar un trabajo que me desafiara.” [...] “Lo que más necesitaba era creer que podía cambiar. Necesitaba esperanza, y ahora contaba con una fuente inagotable de ella, que me ofrecían libremente cada día en los pasillos de Alcohólicos Anónimos (AA) a través de testimonios personales de transformación. Sin sentirme ya agobiada por la desesperación, sentí que se abría un nuevo espacio en mí, y en él, la llegada de una pregunta inquietante: ¿Quién sería yo sin la medicación?” [...] “Mi equipo terapéutico había emitido fuerte y claro el mensaje de que me veían como una fuente de información no confiable sobre mí misma (...) Durante años, me habían clasificado como resistente al tratamiento, pero una chispa se había encendido en mí: era hora de resistir el tratamiento (...) Estaba lista para dejar de ser

una paciente psiquiátrica.” [...] “Tras darme cuenta del daño que me habían causado años de medicación psiquiátrica, llegué a la conclusión de que necesitaba dejarla cuanto antes. La lógica parecía simple en aquel momento: cuanto más rápido eliminara estos medicamentos de mi cuerpo, más rápido me recuperaría. No tenía ni idea de que lo había entendido al revés: que en general para muchas personas la forma más rápida de dejar y mantenerse con éxito sin fármacos psiquiátricos, es reducir la dosis gradualmente. Y con "lentamente" no me refiero a unas pocas semanas o meses. Me refiero a, potencialmente, años.” [...] “Sabía que miles de personas habían rechazado sus diagnósticos y dejado la medicación como yo. Las historias que encontraba en las librerías solían tratar sobre aceptar un diagnóstico, encontrar el tratamiento adecuado, luchar contra el estigma de estar enfermo y descubrir cómo vivir con una enfermedad mental. ¿Dónde encajaban las experiencias de quienes decidimos tomar el camino contrario?”.

Tal vez esta última cita resume mejor que nada la provocativa invitación de este libro: “En mi experiencia, [la salud mental] no ha tenido nada que ver con la desaparición de la incomodidad, sino con su aceptación. Se trata de liberarme de cualquier industria o institución —ya sea psiquiátrica, de salud mental, holística, de salud alternativa, de bienestar o de cualquier otra índole— que me diga que tengo un problema para el cual tiene la solución. De adolescente, en una desconcertante búsqueda de propósito y pertenencia, me convertí en una sonámbula involuntaria en un aturdimiento nebuloso de embrujo farmacéutico. Sanar, para mí, ha sido despertar de ese hechizo (...)

Durante miles de años, escribimos poemas y obras de teatro, hicimos música, comedia y arte a partir del sufrimiento que compartimos unos con otros en comunidad; hoy lo llevamos al médico y a la farmacia bajo la falsa premisa de que puede y debe ser borrado.”

Es probable que en muchos pasajes del libro nos veamos tentados a encontrar los estragos de la falta de “conciencia de enfermedad”, la caprichosa atribución de causalidad que podemos hacer los seres humanos, un panfleto antipsiquiátrico, la reacción terapéutica negativa o, si pasásemos por alto su profusa documentación, la desinformación sobre salud mental, las patologías resistentes, o la excepcionalidad de quien parece haber sido capaz de encontrar una salida al laberinto del padecimiento mental aunque con escasas probabilidades de que otros la puedan imitar con éxito. En cambio, si logramos ir más allá, podremos ver aquello que algunas veces generamos, o no evitamos, con nuestras buenas intenciones de ayudar: una identidad amenazada o reafirmada en el descrédito, el énfasis en las dificultades por sobre las fortalezas y potencialidades, el abandono de las intenciones de hacer algo significativo con la propia vida y, finalmente, la resignación a albergar alguna esperanza y al sentido de agencia de cara al futuro. Laura Delano da vuelta la perspectiva de nuestro trabajo como si fuera un guante, desde la medicación y la psicoterapia hasta el apoyo de pares especializados y las campañas contra el estigma. Nos recuerda que no debemos perder de vista que, mientras nosotros creemos estar ayudando, las personas pueden estar experimentando algo completamente diferente.