

Trastornos psicóticos

Juan M. Pérez F. / Marta Graber M.

Introducción

Marconi (1970) propuso una definición de psicosis en base a lo que él llamó su “Teoría Estructural de las Psicosis”. Esta teoría es ordenadora y didáctica, y por eso la emplearemos para introducirnos al tema.

Para Marconi, la psicosis es una “mutación insólita y productiva de la conciencia de realidad” (Marconi, 1970). La conciencia de realidad es el modo en que los seres humanos dan cuenta de lo que consideran real. Tiene un origen eminentemente cultural por lo que varía de una cultura a otra, pero necesita un cerebro con todas sus funciones, un cerebro integrado a un cuerpo.

Psicosis

Una psicosis es una mutación insólita y productiva de la conciencia de realidad. (Marconi, 1970).

- No se espera que ocurra (como en los cambios de maduración normales).
- Produce fenómenos que no existen normalmente (alucinaciones y delirios).

Que sea una “mutación insólita” significa que no se espera que ocurra, como sí se espera que la conciencia de realidad vaya variando desde las etapas infantiles hasta las adultas. Todos hemos sido actores y testigos de cómo las cosas cambian su realidad a medida que crecemos, o a medida que vemos crecer a los niños. Cómo, por ejemplo, personajes de los que no dudamos que existan, con los años dejan de existir. Que sea “productiva” significa que produce fenómenos que no existían, como los delirios y las alucinaciones o las alteraciones del modo de pensar.

Marconi distingue tres tipos de conciencia en el ser humano:

- En primer lugar, está la conciencia global de realidad, con la que los seres humanos funcionamos normalmente la mayor parte del tiempo, y nos permite estar en una experiencia *total* del mundo. Se trata de una conciencia preverbal de ser y funcionar en el mundo.
- Enseguida está la conciencia afectiva de realidad, que está determinada por el tono predominante de los afectos, como la alegría o la tristeza. Por ejemplo, un sujeto feliz o enamorado tiene una conciencia muy especial acerca del mundo o de algunos acontecimientos específicos, una

conciencia diferente a la que tiene el resto de las personas, o incluso él mismo en otros momentos. Puede ver que los colores son más brillantes, o que el aire está lleno de sonidos placenteros. Al revés, un sujeto triste tiende a ver los acontecimientos de un modo opaco.

c. Por último está la conciencia cognitiva de realidad. Esta conciencia funciona en base al juicio de realidad, es decir, es una conciencia menos espontánea y requiere detenerse, tomar una cierta distancia y enjuiciar lo que ocurre, tomando una postura acerca de si es válido o real lo que se está percibiendo. Por ejemplo, si se observa una sombra o una forma desacostumbrada, con la conciencia cognitiva determinamos si es real o no lo que estamos viendo. Nos damos explicaciones.

La conciencia global de realidad es la más general de las tres y engloba a las otras dos. A su vez, la conciencia afectiva de realidad es parte de la conciencia global y abarca a la conciencia cognitiva. Por esto Marconi solía llamarle a la suya una “teoría telescópica”, por la forma en que las representaba gráficamente, una dentro de la otra, como las partes de un telescopio.

Cada uno de estos tipos de conciencia está en el origen de tipos diferentes de psicosis:

- La alteración de la conciencia global de realidad produce psicosis globales (reactivas, orgánicas agudas, seniles), que abarcan todos los aspectos de la vida de un sujeto. Es lo que Marconi llama una psicosis “oneiriforme”, porque tiene una calidad similar a la de los sueños: el sujeto vive completamente dentro de una conciencia alterada de su realidad, con percepciones “escenográficas”. Las psicosis globales tienen alterada la conciencia en sentido cuantitativo. Se trata de psicosis confusas, y son propias de los estados orgánicos como las intoxicaciones por fármacos o metabólicas. Una psicosis global especial es el delirium tremens del síndrome de abstinencia alcohólica (ver capítulo de Adicciones), pero pueden aparecer en muchas enfermedades somáticas, en cuadros febriles, meningitis y otras. También aparecen en crisis biográficas en personas predisuestas. En este caso se habla de psicosis reactivas, y mantienen la calidad de confusión de la conciencia (la falla fundamental es la función de atención).

Las psicosis globales cursan con delirios, que en este caso se denominan ideas *deliriosas*, dado que cursan con compromiso de conciencia cuantitativo. Tienden a transcurrir de modo más bien agudo y breve (ver capítulo de Estados Confusionales Agudos).

Características de las psicosis		
Especies	Indicadores	Nomenclatura tradicional
Oneiriforme	a. pseudopercepciones escenográficas. b. juicios deliriosos.	Confusional: orgánicas agudas, reactivas.
Afectiva	a. sobrecarga o rigidez del ánimo. b. juicios deliroides.	Afectivas.
Cognitiva unitaria	a. exclusivamente juicios delirantes.	Trastorno delirante; paranoia.
Cognitiva escindida	a. pseudopercepciones fragmentarias. b. disgregación. c. juicios delirantes.	Trastorno esquizofrénico.

2. Las psicosis afectivas son propias de los trastornos afectivos, como la depresión y la manía. En este caso, la alteración de la conciencia no es tan global como en la anterior, y el sujeto puede conservar una parte significativa de experiencia de realidad normal. No tienen alteración de conciencia cuantitativa, y los pacientes suelen estar bien orientados en tiempo y lugar (salvo en casos muy graves, como el estupor). La rigidez y ausencia de modulación del afecto es uno de sus indicadores. El tipo de delirio que producen depende del tipo de afecto comprometido, siendo por ejemplo de ruina en los depresivos, o de exaltación en los maníacos. En este caso las ideas se denominan *deliroides*. Su curso es variable y depende del trastorno de base (depresión) (ver capítulo de Trastornos del Ánimo).

3. Por último están las psicosis cognitivas, de las que Marconi distingue dos tipos: unitaria y escindida. Las psicosis unitarias se denominan actualmente trastorno delirante. Se trata de psicosis lúcidas con un delirio restringido a un solo tema, y que aparece solamente ante ciertos estímulos ambientales, comportándose de manera normal en otros ámbitos cuando no se toca el tema. La psicosis cognitiva escindida es la esquizofrenia. También es una psicosis lúcida, pero, a diferencia de la psicosis unitaria, tiene además pseudopercepciones fragmentarias y disgregación del pensar.

Esquizofrenia

La esquizofrenia (del griego, ‘mente escindida’) es un diagnóstico que se aplica a un conjunto muy variado de síntomas, en los que predomina una alteración de la conciencia de realidad, de la sensopercepción, del flujo y asociación de los pensamientos, de la afectividad y de las funciones ejecutivas, que provocan una significativa disfunción social. La esquizofrenia es un trastorno psicótico.

La variabilidad sintomática de la esquizofrenia es uno de los mayores problemas para el diagnóstico precoz y posterior tratamiento. Es probable que en realidad se trate, más que de un trastorno único, de un conjunto de trastornos más o menos relacionados entre sí, lo que ya fue reconocido

por Bleuler (1960) cuando propuso el nombre en 1908, y habló del “grupo de las esquizofrenias”. Aunque se suele pensar que la esquizofrenia es un trastorno grave, existen síntomas leves en personas más bien sanas. Esto ha hecho pensar que la esquizofrenia refleja una desviación cuantitativa más que cualitativa de la normalidad.

La esquizofrenia se presenta por primera vez en gente joven y muy joven, con mayor incidencia en hombres pero similar prevalencia entre hombres y mujeres, cursa en episodios agudos con remisión no siempre total, que pueden ser de uno a varios en la vida, suele ser de curso deteriorante y muy incapacitante, aunque en rigor eso varía según la precocidad con que se haga el diagnóstico y se inicie el tratamiento.

A pesar de que epidemiológicamente los pacientes esquizofrénicos sean más bien pocos, son particularmente demandantes de servicios sanitarios, y un médico general tendrá que afrontar el diagnóstico y el manejo de una persona diagnosticada como esquizofrénica muchas veces en su vida profesional, ya sea sospechando un primer brote, o monitorizando su evolución y tratamiento. El pronóstico de un esquizofrénico en buena medida va a estar determinado por la precocidad con que se le diagnostique y se trate.

En la actualidad los tratamientos integrados, tanto farmacológicos como psicosociales, han mejorado significativamente el pronóstico de estas personas, permitiéndoles un desempeño social normal.

Epidemiología

Estudios epidemiológicos recientes están cambiando de modo relevante la idea que se tenía de esta condición. Hasta no hace mucho tiempo se sostenía que la esquizofrenia afectaba por igual a hombres y mujeres y que se encontraba en todas las sociedades y épocas con incidencia similar, con escasos elementos destacables. Los datos que arrojan los estudios recientes ya no permiten sostener estas afirmaciones. Como dice McGrath (2007), “la esquizofrenia ya no es el trastorno igualitario que se pensaba que era”.

Diversos estudios han demostrado que a nivel mundial la esquizofrenia tiene una tasa de prevalencia puntual de 4,6 por 1000, pero con una variación muy grande entre diversos

lugares que va desde 1,9 a 10 por mil. En Chile, Vicente y colaboradores (2002) estimaron una prevalencia de vida de un 9 por mil y de un 6 por mil en los últimos 6 meses. El riesgo mórbido de vida mundial es de un 7,2 por mil (mide el riesgo de una persona a tener el trastorno).

Diversas condiciones ambientales hacen variar las tasas: es mayor en ambiente urbano, entre los inmigrantes, en países fríos, en nacimientos invernales (probablemente asociada a la producción de vitamina D). La incidencia es mayor en hombres, con una razón de 1,4:1, pero tiende a nivelarse en la prevalencia.

Los trastornos psicóticos parecen ser más prevalentes en la población general que lo se pensaba. Se ha postulado que existe un verdadero gradiente que va desde personas sin experiencias psicóticas, hasta otras moderadas y psicosis francas. Podría ser un trastorno más cuantitativo que cualitativo.

Tiene una prevalencia similar entre hombres y mujeres, y, aunque en casos más raros puede iniciarse entre adultos de edad media, la edad de inicio para los hombres está entre los 15 y 25 años, siendo para las mujeres algo más tardía, ubicándose entre los 25 y los 35 años, con un nuevo aumento de la incidencia alrededor de los 44 años, lo que sugiere un rol protector de los estrógenos. El 75% de los casos tiene una edad de comienzo entre los 15 y 35 años. En los pacientes de sexo masculino el trastorno no sólo puede comenzar en forma más temprana, sino también tener un curso más deteriorante.

Se hospitaliza el 62% de los casos. Su riesgo de muerte es 1,5-2,0 veces mayor que el de la población general, sin contar con el índice de suicidio que es alrededor de 15%.

Otras variables psicosociales observadas son, por ejemplo, el estado civil, en que predomina el porcentaje de solteros y separados, y una mayor proporción de esta enfermedad en clases sociales bajas, lo que también podría deberse a una pérdida de nivel social provocada por el trastorno mismo ("social drift", deriva social) (Cooper, 2005). Las personas esquizofrénicas tienen muchas más dificultades para buscar, encontrar y conservar un trabajo, pero esto se debe principalmente a

Información adicional. La sorprendente epidemiología de la esquizofrenia.

Aunque la incidencia de la esquizofrenia a nivel mundial es relativamente baja (alrededor de un 15,2 por 100.000 habitantes al año), es una de las condiciones que más contribuye a la carga global de enfermedades. Esto es consecuencia de dos hechos fundamentales: su inicio a edades tempranas de la vida y que, a pesar de tratamientos óptimos, unos dos tercios de las personas afectadas mantienen algún tipo de síntoma continuo o variable. McGrath et al. (2004) sostienen que la incidencia es enormemente variable de un sitio a otro (mediana 15,2 por 100.000; 10%-90% quintiles = 7,7 - 44,3). Se han identificado otros hechos interesantes: los hombres tienen más riesgo que las mujeres de desarrollar una esquizofrenia (razón de riesgo hombre:mujer = 1,4); los emigrados tienen un riesgo sorprendentemente más elevado que los nativos (razón de riesgo = 4,6); los individuos que viven en ambientes urbanos tienen más riesgo que los de ambientes mixtos o rurales (tasas no calculadas dada la pobreza de estudios en sectores rurales, pero las diferencias son significativas). Hay varios estudios que muestran una clara diferencia en la incidencia de ambientes urbanos y rurales, y una mayor incidencia en países fríos y en nacimientos en meses invernales, posiblemente asociado a la disponibilidad de vitamina D.

Diversos autores han estimado a nivel mundial la mediana de prevalencia puntual en un 4,6 por 1000 (con una variación de 1,9 a 10,0, una diferencia de 5 veces), y una mediana de prevalencia de vida de 4,0 con un rango de 1,6 a 12,1 por 1000. El riesgo mórbido de vida es de 7,2 (3,1 a 27,1, una diferencia de 8,7 veces) por 1000 habitantes (Saha et al., 2005). Estas tasas son congruentes con las que manejan organismos internacionales (WHO, 2001) de alrededor de un 4 por 1000.

Estas cifras revelan que la esquizofrenia, lejos de ser una condición independiente del ambiente, en realidad está asociada a una serie de factores sociales y físicos. Goldner, por ejemplo, calculó la prevalencia mundial en un 0,55% (Goldner et al., 2002), y reveló que varía de manera importante (en un rango que llega hasta 18 veces) entre países y regiones, en contra de la idea generalizada de que tendría una tasa similar en cualquier época y lugar. Otros estudios han sugerido que el riesgo es más elevado en países desarrollados que en países menos desarrollados.

La prevalencia de vida hipotéticamente debería ser mayor que la prevalencia puntual, sin embargo esta hipótesis no se sostiene con estos datos, probablemente debido a situaciones que inciden sobre el curso del trastorno, como el suicidio o, incluso, la mejoría. Hay que considerar que, aunque existe un enorme corpus de trabajo que permite identificar la aparición de la esquizofrenia, todavía se nos hace muy difícil identificar su término. Hay claramente recuperación de la esquizofrenia, pero es incierto si quienes se encuentran sin síntomas positivos en un momento dado, pero que tienen una ligera discapacidad residual, pueden ser considerados legítimamente casos "activos" o no (van Os et al., 2006).

El riesgo mórbido de vida (la probabilidad de que un individuo de una población dada desarrolle el trastorno a lo largo de su vida) fue estimado por Saha et al. (2005) con una mediana 7,2 por 1000, similar al de otros autores. El riesgo mórbido es mayor que la prevalencia, debido a las bases de cálculo diferentes de estos dos índices. Saha et al. sostienen que es razonable asumir que el índice que tanto se cita ("Approximately 1 percent of the population develops schizophrenia during their lifetime", Sperry, 2004), posiblemente derive del cálculo de *riesgo* mórbido, y no de la *prevalencia*. De todas maneras, 1% es una sobreestimación del riesgo real de que alguien desarrolle una esquizofrenia, que es alrededor de un 7 a 8 por 1000.

Los trastornos psicóticos en general parecen ser más prevalentes en la población general que lo que se pensaba. En un estudio finlandés la prevalencia de vida de trastornos psicóticos en adultos fue de un 3,48%, y de psicosis no afectivas de un 2,29%. Las experiencias psicóticas parecen ser bastante comunes en la población general, y es posible que exista un verdadero gradiente que va desde personas sin experiencias psicóticas, a aquellas con experiencias moderadas y con experiencias psicóticas francas. Hay autores que han sugerido que se trataría de alteraciones de tipo cuantitativo más que cualitativo, al modo de la hipertensión.

diversas formas de discriminación más que a incapacidad de la propia condición.

La esquizofrenia se asocia frecuentemente a otras patologías, como abuso de sustancias y depresión (como los trastornos esquizoafectivos) y es una importante causa de discapacidad (Murray y Lopez, 1996). En un estudio realizado en 14 países se consideró a las psicosis en general como la tercera causa más discapacitante, después de la tetraplejia y la demencia, y antes de la paraplejia y la ceguera (Ustun et al., 1999).

Clínica

La esquizofrenia es un trastorno psicótico con lucidez de conciencia que se presenta como *episodios* críticos agudos, que tienen distinto tiempo de evolución (generalmente de algunas semanas a varios meses) y diversos modos de resolución. Un episodio agudo que se presenta con gran intensidad sintomática (por ejemplo, delirio, alucinaciones, agitación) y en forma relativamente brusca, tiene mejor pronóstico que una presentación más insidiosa y con menos síntomas floridos.

Desde un punto de vista práctico es adecuado diferenciar entre la esquizofrenia aguda y la esquizofrenia crónica.

El síndrome agudo

Por lo general en el episodio agudo se encuentran más síntomas llamados *positivos*, en cambio en la esquizofrenia crónica es más frecuente encontrar síntomas *negativos*. Aunque la mayoría de las veces el inicio de la esquizofrenia es con un síndrome agudo, con muchos síntomas positivos, esto no siempre es así, y puede comenzar de manera insidiosa, lo que tiene peor pronóstico.

Síntomas frecuentes en un episodio agudo

- Carencia de introspección
- Alucinaciones auditivas
- Delirio de referencia o persecución
- Suspiciencia
- Humor delirante
- Aplanamiento afectivo
- Discurso desorganizado
- Agitación
- Deterioro del rendimiento laboral/académico

No todos estos síntomas son considerados “positivos”. En particular se denominan positivos aquellos síntomas que implican la *producción* de fenómenos *no habituales* o una *exacerbación* de fenómenos corrientes en las personas: delirio y alucinaciones o agitación. En cambio, el aislamiento social, aplanamiento afectivo y el deterioro, así como diversas formas de desorganización del discurso, se consideran más bien síntomas “negativos”, que implican una pérdida o disminución de funciones psíquicas normales (revisar capítulo de síntomas y signos).

Ejemplo.

Hombre, 18 años, estudiante de primer año de una carrera técnica, sin antecedentes mórbidos relevantes y con un funcionamiento previo normal. Desde hace tres o cuatro meses su familia y amigos lo notan retraído, pasa muchas horas solo, navegando en Internet, porque podría contener “un mensaje importante” para él. Ha descuidado sus estudios, y parece estar preocupado más de sus pensamientos que de lo que ocurre a su alrededor. Parece ligeramente irritable. La familia lo ha visto riéndose solo, y parece como si hablara con alguien. Está durmiendo poco, y durante la noche tiene una actividad aparentemente sin finalidad. En la

primera consulta se le aprecia inquieto, suspicaz, parece observar todo a su alrededor. Sin embargo su rostro es inexpresivo. Al interrogarlo dice que escucha constantemente voces que comentan sus pensamientos, y que han llegado a insultarlo. También dice que hay personas que desean dañarlo, en especial algunos profesores, y que debe descubrir las claves en Internet. Su lenguaje, aunque está bien articulado, no es completamente comprensible. Parece extraviarse en ideas poco lógicas que no intenta aclarar. Por ejemplo, no logra explicar por qué hay gente que quisiera dañarlo y cómo lo sabe.

Sea un inicio “florido” o insidioso, es muy raro que los pacientes soliciten ayuda. Casi siempre serán sus familiares o amigos los que la soliciten ante una serie de conductas más o menos extrañas. Incluso cuando los síntomas causan una intensa perturbación en el paciente, por ejemplo cuando existen voces persecutorias, los pacientes no se consideran a sí mismos enfermos (carencia de introspección), y no creen necesitar ayuda.

Por lo general la familia es capaz de tolerar durante largo tiempo una serie de conductas especiales (por ejemplo, un paciente se encierra en su dormitorio, deja de ir a clases o a trabajar, lee compulsivamente la Biblia, sólo sale en contadas ocasiones, se le ve “hablando solo”, ha comentado que los vecinos lo quieren envenenar), y a pesar de todo la familia pospone la solicitud de ayuda.

En algunos casos la presentación es más aguda e intensa, y la consulta entonces es más rápida. Por ejemplo, el paciente desarrolla lo que se conoce como síndrome de agitación psicomotora, con una actividad continua y sin finalidad y tal vez algún grado de agresividad, además del delirio y las alucinaciones.

Los síntomas se desarrollan a lo largo de semanas o meses, por lo general con aislamiento social y conducta extravagante y sin descanso, lo que puede llevar a cometer alguna transgresión legal o incluso peligrosa para el paciente o para otras personas.

Las conductas del paciente suelen estar asociadas a experiencias psicóticas subyacentes. Típicamente se le ve hablando solo, pero en realidad está respondiendo a voces que le hablan; puede gritarle a los transeúntes de modo inexplicable, pero en realidad está respondiendo a un delirio de persecución o de daño, o a alucinaciones. Puede mandar cartas o correos ofensivos, pero también eso responde a delirios.

La funcionalidad cotidiana puede estar gravemente comprometida, lo que es resultado tanto de la intensidad, de la premura y persistencia de las experiencias psicóticas como de la alteración de la atención y otras funciones cognitivas, como la volición, y una desorganización del pensamiento lógico.

La esquizofrenia puede desarrollarse de manera insidiosa a lo largo de varios años. Por lo general en estos casos los síntomas que predominan son los “negativos”, en especial una desestructuración del pensamiento (alogia), embotamiento afectivo, gran retraimiento social, anhedonia. En estos casos los delirios y las alucinaciones son menos llamativos.

Síntomas de la esquizofrenia

Los síntomas suelen agruparse en cinco dimensiones (se sugiere revisar el capítulo de síntomas y signos):

Síntomas positivos

- ideas delirantes
- alucinaciones
- discurso desorganizado
- conducta desorganizada
- síntomas catatónicos
- agitación

Síntomas negativos

- afecto embotado o aplanamiento afectivo
- retraimiento emocional
- retraimiento social
- apatía
- pasividad
- falta de espontaneidad
- pensamiento estereotipado
- alogia (limitación en la fluidez y la productividad del discurso y pensamiento)
- avoliación (restricción en la iniciación de la conducta frente a un objeto)
- anhedonia
- deterioro atencional

Síntomas cognitivos

- déficit de atención
- déficit en el procesamiento de la información
- trastorno asociativo
- pobreza ideativa (dificultad en elaborar nuevas ideas)
- dificultad en el aprendizaje en serie
- trastornos en las funciones ejecutivas (problemas para concentrarse, priorizar, ordenar, adaptarse)

Síntomas afectivos

- disforia (irritabilidad, preocupación, tensión, etc.)
- humor depresivo
- desesperanza
- ideas e intentos suicidas.

Síntomas sociales/ocupacionales

- Hostilidad
- Impulsividad
- Conducta antisocial

Información relevante. Esquizofrenia incipiente

El diagnóstico precoz constituye un verdadero reto sanitario, y puede significar una diferencia crítica en el pronóstico del paciente.

Cualquier paciente que presente:

- ansiedad inespecífica
- cambios de comportamiento (aislamiento, disminución del rendimiento escolar)
- dificultad para entender sus ideas
- uso de explicaciones metafóricas o extrañas
- cambios en hábitos higiénicos, vestimenta, adornos

debe ser examinado con atención para descartar otros síntomas que sugieran la esquizofrenia (por ejemplo, síntomas positivos). En forma ideal, debiera ser evaluado en un nivel secundario.

sistemáticas sobre este tema han demostrado que, mientras mayor es este tiempo, peor es el pronóstico. Estos síntomas provocan un significativo deterioro funcional, que puede ser una causa de consulta por la familia, e incluyen ansiedad e incluso desánimo, alteraciones del comportamiento (aislamiento), pérdida general del interés, abandono de ocupaciones corrientes (mal desempeño escolar en un sujeto que previamente tenía un rendimiento adecuado) y de actividades sociales (tendencia a quedarse solo en la casa, impuntualidad), cambio de hábitos higiénicos, en la vestimenta, uso de prendas especiales, tendencia a la extravagancia. Sus explicaciones tienden a ser metafóricas o extrañas. Al interrogar a la familia, esta tiene la sensación de que al paciente no se le entiende bien lo que dice. Son frecuentes las alteraciones en la atención, en la memoria y alteraciones motoras gruesas.

En la actualidad se ha sugerido que los síntomas cognitivos podrían ser los más relevantes en el trastorno, y que incluso podrían explicar por sí mismos muchos de los demás. Esto es también cierto para la esquizofrenia incipiente. En especial la esquizofrenia recuerda un síndrome disejecutivo, en la forma que adopta habitualmente este síndrome con otros orígenes (tumoral, traumático). El síndrome disejecutivo involucra dificultades para planificar, iniciar acciones con propósito definido, monitorear permanentemente la conducta para observar si se cumple lo planificado, mantener el foco de atención sobre la misma descartando otros estímulos que puedan distraerla, y realizar cambios necesarios ante los imprevistos que van surgiendo en el camino y poder conservar la acción dirigida a un propósito.

Se ha dicho que son las funciones ejecutivas las más cercanas a aquello que pudiéramos llamar “humano”, ya que involucran sobre todo la capacidad de imaginar situaciones no vivenciadas nunca (planificación). Por esto es que se ha sugerido que son las funciones ejecutivas alteradas las que pudieran explicar muchos síntomas de la esquizofrenia. Esta ha resultado hoy una línea de investigación muy relevante tanto en la neurobiología como

Esquizofrenia incipiente

Para el médico general en atención primaria, un problema mayor es el diagnóstico lo más precoz posible de un episodio esquizofrénico. Cuando se presenta de manera aguda, con muchos síntomas, el diagnóstico es más sencillo. Pero es frecuente que la esquizofrenia durante el primer tiempo no sea tan “florida”. El diagnóstico precoz se transforma, al decir de algunos, en un verdadero reto de la medicina.

En la mayor parte de los pacientes que tendrán un episodio crítico, aparecen síntomas inespecíficos o nebulosos y más bien “negativos” mucho antes de que aparezca el primer síntoma “positivo” y que el paciente se ponga en contacto con el equipo de salud, un tiempo que puede ser hasta de dos o tres años o incluso más. Revisiones

en la neuropsicología, y que podría tener consecuencias en el tratamiento.

El síndrome crónico

La esquizofrenia tiene una historia natural (Lieberman, 2006), con una evolución clínica más o menos típica. Esta considera un período premórbido entre los 0 y los 10 años. A continuación existe un período prodrómico entre los 10 y los 20 años. Muchas veces en este período ya aparece sintomatología negativa y se produce una interrupción de su funcionamiento habitual (social, educacional y/o laboral), que es clave para el diagnóstico precoz.

Luego viene el período de progresión de la enfermedad que va de los 20 a los 40 años. Es en este período donde surgen los síntomas más llamativos de la enfermedad, es decir, estados alucinatorios y/o delirantes y patología dual (consumo de drogas), aunque no necesariamente son estos los más importantes para determinar el pronóstico y la evolución del trastorno. La aparición de los síntomas se da en *brotes* con exacerbaciones y remisiones parciales y un deterioro progresivo.

Por último viene el período de estabilización y/o agotamiento entre los 40 y los 60 años. Comienza a predominar la sintomatología negativa y los déficit cognitivos (aunque estos están desde un principio) pues por un lado son los más resistentes a responder al tratamiento y por otro aumentan de severidad como historia natural de la enfermedad. Con el correr de los años, y según sea la evolución de los episodios agudos, aparecen una serie de síntomas que constituyen la esquizofrenia crónica.

Aunque hay pacientes que tienen sólo un episodio agudo y no vuelven a tener recaídas, y permanecen con escasos síntomas residuales (tal vez un 20%), la mayoría de los pacientes tendrán diversos grados de deterioro, expresado por una serie de conductas y síntomas. La mayoría de estos síntomas son los conocidos como “negativos”.

Síntomas frecuentes en la esquizofrenia crónica

- Escasa iniciativa
- Escasa capacidad para planificar
- Retraimiento social
- Conductas extrañas
- Reducción en cantidad del discurso
- Trastornos formales del pensar
- Incongruencia y embotamiento afectivo
- Alucinaciones
- Delirios

Subtipos de la esquizofrenia

Los subtipos de la esquizofrenia fueron descritos por Kraepelin. Aún se utilizan y, de hecho, son reconocidas por los sistemas clasificatorios internacionales. Sin embargo su uso es controvertido por varios motivos. Entre estos, que los síntomas de cada subtipo siempre aparecen en mayor o

menor grado en los demás, que no parece existir una diferenciación genética entre ellos, y que los pacientes pueden pasar de uno a otro con cierta facilidad.

Esquizofrenia paranoide: se caracteriza por el predominio de los síntomas positivos con ideas delirantes que van desde una sensación de ser observado hasta una franca persecución; sus interpretaciones delirantes son autorreferenciales, alucinaciones auditivas (voces que comentan lo que hace, lo insultan) y cenestésicas.

Esquizofrenia hebefrénica: Predominan los síntomas afectivos. La afectividad es inadecuada y superficial; se acompaña de risas sin sentido. Pensamiento desorganizado, lenguaje divagatorio. Los pacientes se muestran con conductas inadecuadas: chanceros, con un discurso desorganizado, con delirios y alucinaciones poco consistentes, fragmentarios, pobreza del pensamiento y escasa capacidad de relacionarse. Generalmente se observa en pacientes cuyo episodio comienza en su adolescencia.

Esquizofrenia catatónica: predominan los trastornos motores, como por ejemplo los manierismos o la inhibición que puede llegar hasta el estupor, el negativismo y la acinesia.

Esquizofrenia simple: en la esquizofrenia simple predominan los síntomas negativos y de desarrollo insidioso. No hay evidencia de alucinaciones ni de ideas delirantes. Se dice que esta es la forma clínica de peor pronóstico porque predomina la *desorganización* como eje central. Hay un grave trastorno en la afectividad y deterioro cognitivo. Se trata de un paciente que padece un síndrome similar al crónico, pero sin haber pasado por etapas agudas.

Diagnóstico

La esquizofrenia es una condición que se diagnostica en base a una cuidadosa evaluación psiquiátrica, que incluye la recopilación de todos los antecedentes que pueda aportar tanto el paciente como su grupo familiar, u otras personas, así como un examen mental. No existen exámenes de laboratorio ni de imágenes que permitan confirmar la condición, como no sea para descartar trastornos orgánicos. Por lo tanto se requiere que el clínico sea metódico en su investigación semiológica, ya que será el único instrumento que permitirá el diagnóstico.

Lo propio de la enfermedad es su variabilidad y su reconocimiento se hace observando su evolución. Por esto, lo importante es la observación longitudinal más que el cuadro de estado, pues su presentación es desigual entre uno y otro individuo y los síntomas varían con el tiempo.

A lo largo de la historia el número de pacientes a los que se les diagnostica esquizofrenia varía según la concepción que se tenga de esta, y por eso se mantiene en vigencia el estudio de estas concepciones, más que como un simple ejercicio, como una forma de entender el trastorno.

Suele admitirse que hay tres etapas históricas en la evolución del concepto:

- Esquizofrenia clásica (Kraepelin, Bleuler)
- Psicopatología fenomenológica (Schneider)
- Psicofarmacología, neurociencias

EMIL KRAEPELIN: le llamó demencia precoz (*dementia praecox*), por afectar a jóvenes y tener curso deteriorante, separando la esquizofrenia de las psicosis afectivas. Determinó una gran variedad de síntomas: “Su conexión interna sólo es reconocible por su presentación en algún momento de la evolución”.

Le otorgó especial importancia a los síntomas que en la actualidad denominamos *negativos*: “debilitamiento de la voluntad, lo que altera la actividad mental y el impulso al trabajo, se aniquila la posibilidad del desarrollo personal, sólo permanecen las adquisiciones previas que también se pierden”.

Describió algunas formas clínicas, como la hebefrénica y la paranoide.

EUGEN BLEULER: Fue quien la llamó por primera vez “esquizofrenia” (“mente escindida”, que apunta a que un sujeto muestra funciones mentales separadas entre personalidad, pensamiento, memoria y percepción, y que en la práctica se expresa en vivencias simultáneamente normales y psicóticas ante un mismo estímulo ambiental; existe una popular idea acerca de la esquizofrenia como una especie de “doble personalidad”, concepto muy alejado del cuadro psicótico esquizofrénico). Dividió los síntomas en fundamentales y accesorios dependiendo si estaban o no presentes en todos los casos y a lo largo de toda la enfermedad.

Síntomas fundamentales (las cuatro “A”)

- Asociaciones laxas del pensamiento
- Afectividad aplanada
- Ambivalencia
- Autismo

Síntomas accesorios

- Ideas delirantes
- Alucinaciones
- Alteraciones del lenguaje y la escritura
- Síntomas somáticos y catatónicos

Es interesante notar que aquellas manifestaciones más conspicuas del trastorno (por ejemplo, los delirios y las alucinaciones o los síntomas catatónicos) son precisamente los síntomas llamados secundarios, y son también los que indican un mejor pronóstico. En cambio los síntomas fundamentales (alteración de la asociatividad del

Información adicional. Controversias en torno al diagnóstico.

Se ha sostenido que el diagnóstico de esquizofrenia es débil en la medida que reposa sobre la suposición de una línea divisoria precisa entre lo que se considera enfermedad mental (que satisface los criterios diagnósticos) y sanidad mental (que no los satisface). Diversos autores han argumentado que esta división precisa tiene poco sentido, en la medida que existen muchas personas normales que tienen experiencias psicóticas o ideas cuasi delirantes sin que esto les signifique algún tipo de problema, incapacidad o que sean diagnosticados por el sistema categorial (tal vez porque interpretan sus experiencias de un modo positivo, o tienen creencias más pragmáticas y comunes). De particular importancia es que la decisión de si un síntoma se encuentra presente es una decisión subjetiva que toma quien hace el diagnóstico, o se basa en una definición de escasa consistencia (por ejemplo, véase la controversia sobre lo que constituye delirio o trastorno del pensar). Más recientemente se ha discutido que los síntomas psicóticos no forman una buena base para realizar un diagnóstico de esquizofrenia, dado que “la psicosis es la ‘fiebre’ de la enfermedad mental—un indicador grave pero impreciso” (Tsuang et al., 2000). Algunos estudios han demostrado que la tasa de consistencia entre dos psiquiatras enfrentados al diagnóstico de esquizofrenia llega al 65% en el mejor de los casos. Estos elementos han llevado a algunos críticos a sugerir que el diagnóstico de esquizofrenia debería abandonarse. En 2004 Japón abolió el diagnóstico de esquizofrenia y lo reemplazó por “trastorno de la integración” (Sato, 2004). Véase la misma proposición de Marconi (1970) de definirla como una psicosis cognitiva escindida.

Otros autores han propuesto un nuevo modo de aproximación al trastorno basado en las deficiencias neurocognitivas específicas, generalmente atención, funciones ejecutivas y resolución de problemas. Estas deficiencias causan la mayor parte de la discapacidad de la esquizofrenia y no tanto los síntomas psicóticos (que se pueden controlar de modo más o menos efectivo con la medicación). Sin embargo, este argumento todavía es novedoso y es difícil que el método de diagnóstico varíe en el corto plazo.

pensamiento, del afecto, ambivalencia y autismo) son menos resaltantes en una primera aproximación, pero son los de peor pronóstico, ya que indican una mayor desorganización de la persona.

KARL JASPERS: psiquiatra y filósofo, iniciador de la psicopatología moderna, consideró que la esquizofrenia era un “proceso” y no un “desarrollo”, como en la paranoia, apuntando a que era *incomprensible desde la vivencia* del sujeto con un elemento de irreversibilidad. Esto significó entre otras cosas que se le diera más importancia a la forma que adoptan los síntomas, y mucho menos al contenido.

KURT SCHNEIDER: Seguidor de Jaspers, le dio importancia a las vivencias del “yo”, a las vivencias de los pacientes y el sentido de pertenencia de los propios actos. Esto es lo llamado en general fenomenología. Destacó algunos síntomas para el diagnóstico de esquizofrenia que llamó síntomas de primer orden y sugirió los criterios diagnósticos.

Síntomas de primer orden (Schneider)

- Delirio primario
- Sonorización del pensamiento
- Oír voces que dialogan entre sí
- Oír voces que comentan los propios actos
- Robo y otras influencias sobre el pensamiento
- Divulgación del pensamiento
- Percepciones delirantes
- Influencia corporal (todo lo vivido como hecho o influenciado por otros)

Su principal ventaja es la de mejorar la precisión y confiabilidad diagnóstica sin llegar a un reduccionismo objetivizante como algunos lo interpretaron. De hecho constituyen hasta la fecha las bases del DSM.

TIMOTHY CROW: Propuso la distinción entre esquizofrenia tipo I y tipo II para facilitar el estudio, el abordaje etiológico y la patogenia de la enfermedad.

Tipo I: muestran síntomas positivos, son potencialmente reversibles, tienen buena respuesta a los antipsicóticos, se asocian a disfunción dopaminérgica.

Tipo II: muestran síntomas negativos, son irreversibles, no responden bien a los antipsicóticos.

WILLIAM CARPENTER: Se refiere a los síntomas deficitarios, como aquellos síntomas negativos que no son explicados por depresión, ansiedad, secundario a los fármacos o por institucionalización.

Etiopatogenia

La etiología de la esquizofrenia es aun desconocida y existe un permanente debate en torno a los factores que contribuyen a generar sus particulares síntomas. Parte del debate se debe a las dificultades de realizar diagnósticos confiables, y a la ausencia de rasgos fenotípicos discretos (como una lesión anatómica, o alguna conducta en particular) lo que a su vez impide estimar con certeza el efecto de los genes y del ambiente. Sin embargo, se ha ido validando un modelo multifactorial, en el que la vulnerabilidad genética interactúa con estresores ambientales para provocar el trastorno. El grado y la participación concreta de cada uno de estos factores es controversial. La esquizofrenia tiene, probablemente, un tipo de herencia bastante complejo, con una serie de genes actuando separadamente o en forma simultánea.

Factores genéticos

La heredabilidad de la esquizofrenia, sin embargo, es un hecho más o menos aceptado. Los principales estudios son de riesgo familiar, de gemelos mono y dicigóticos, y estudios de adopción.

- 1. Estudios de riesgo familiar** de pacientes con esquizofrenia. Si en la población general el riesgo mórbido es un poco menos de 1%, en los hermanos de un esquizofrénico el riesgo aumenta a un 10 a 15%, en los hijos de un padre esquizofrénico el riesgo es también de entre un 10 a 15%, y si ambos padres son esquizofrénicos el riesgo llega hasta un 40%.
- 2. Estudios de gemelaridad.** Entre los gemelos univitelinos la tasa de concordancia llega a un 40% (es decir, cuántos hermanos univitelinos de un esquizofrénico son

también esquizofrénicos). En los gemelos bivitelinos, en cambio, la tasa de concordancia es de un 10 a 15%.

- 3. Estudios de adopción.** En hijos de padres esquizofrénicos que han sido criados por familias que no tienen el trastorno, la incidencia sigue siendo similar a la de aquellos hijos de esquizofrénicos criados por sus padres biológicos.

A pesar de todo aun no se conoce con exactitud el papel de los factores genéticos ni el tipo de herencia. Pero es claro que este no constituye un factor único y suficiente para desarrollar la enfermedad. Considérese, por ejemplo, que si en el caso de los gemelos univitelinos casi la mitad de los hermanos de un esquizofrénico van a desarrollar el trastorno, no es menos cierto que la otra mitad no lo hará, a pesar de que la carga genética es idéntica. Por otro lado hay autores que han criticado la metodología de los estudios de gemelos y han llegado a sostener que la base genética de la esquizofrenia todavía es pobremente comprendida.

Estudios en genética molecular han tratado de identificar los genes que incrementan el riesgo de tener el trastorno. Una revisión de Harrison y Owen (2003) propone siete genes involucrados, y otras revisiones actuales (Riley y Kendler, 2006) dan como candidatos al gen dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1), al neuregulín NRG1 y varios otros. La tendencia es a considerar la acción simultánea de varios genes, y estos en permanente modulación con el ambiente.

Factores ambientales

Los factores ambientales podrían predisponer al trastorno, precipitarlo y/o mantenerlo, como en todos los trastornos psiquiátricos.

En su mayoría estos factores son más bien controversiales y se está muy lejos todavía de tener un cuadro acabado de su epigénesis. Sin embargo, a diferencia de lo que se sostenía hasta hace algunos años, el ambiente sí tiene una incidencia clara sobre la presentación del trastorno.

Factores asociados al embarazo y parto, como rotura precoz de membranas, infecciones (en especial la toxoplasmosis materna), partos distócicos, hipoxia y bajo peso de nacimiento se han asociado al desarrollo del trastorno. También se ha observado una correlación con padres (varones) mayores de 30 años, probablemente debido a mutaciones en su material genético, con desnutrición materna, con nacimientos en invierno-primavera, con nacimientos en latitudes terrestres extremas. Estos últimos factores probablemente estén asociados a deficiencias en vitamina D que en modelos animales provocan cambios cerebrales asociados a la esquizofrenia (aumento del tamaño ventricular, disrupción de las vías dopamina/glutamato, atrofia cortical).

Existe una cierta correlación entre clases sociales bajas y esquizofrenia, aunque esto puede ser considerado tanto causa como consecuencia del deterioro que causa el trastorno ("social drift").

Un hallazgo constante es la asociación entre la vida en ambientes urbanos y la esquizofrenia, lo que se mantiene incluso cuando se controlan otros factores de riesgo o confundentes.

Factores precipitantes del trastorno están típicamente asociados a las exigencias del paso de la adolescencia a la vida adulta (trabajo, independencia social, estudios de nivel superior, noviazgo). Una carga genética interactúa con el ambiente aumentando el riesgo de desarrollar el trastorno, sea a través de deficiencias neuropsicológicas globales, ambientes familiares deteriorados o conductas escolares disruptivas, escasa vinculación con pares y carencia de competencias sociales.

Pueden considerarse también como factores precipitantes el consumo de sustancias. Se ha postulado que el típico consumo de marihuana en la adolescencia que, aunque normalmente no tiene mayor incidencia psicopatológica, podría en sujetos en riesgo adelantar un brote esquizofrénico.

Hay considerable evidencia de que los eventos biográficos estresantes son capaces de gatillar la esquizofrenia. El abuso y los traumas infantiles son factores de alto riesgo.

Existe evidencia consistente de que las actitudes negativas de la familia hacia el esquizofrénico (o futuro esquizofrénico) son un importante factor de riesgo o precipitante del trastorno. A esto se le ha llamado 'alta expresión emocional', y es especialmente relevante la actitud de crítica, o comentarios hostiles o descalificadores, aunque no es claro si se trata de un factor causal o precipitante. Es importante destacar que esta actitud también se observa en el personal de salud, y también puede constituir un factor de riesgo.

Se postuló también que ciertos tipos de crianza podían predisponer o gatillar un brote del trastorno, pero estas hipótesis hasta ahora no han logrado tener suficiente base de demostración empírica. Se llegó a hablar de la "madre esquizofrénica" en la literatura de los años 50 y 60, pero estas ideas nunca tuvieron mayor fundamento.

Esquizofrenia y hormonas femeninas

Es indudable que la esquizofrenia cursa de una manera diferente en hombres y mujeres. La edad de aparición más tardía, el aumento de incidencia en la década de los 40 años para la mujer, y la habitual evolución más deteriorante en los hombres, confirmarían investigaciones animales donde se ha documentado un rol tanto neurotrófico como neuromodulatorio de los estrógenos (Grigoriadis y Seeman, 2002). También hay que considerar que los síntomas en las mujeres suelen variar con el ciclo menstrual, empeorando durante la fase con menores estrógenos. El embarazo suele ser el momento en que las mujeres presentan menores síntomas (aunque no siempre), pero las recaídas son frecuentes en el puerperio. Hay estudios que sugieren que durante la juventud las mujeres necesitarían menores dosis de antipsicóticos que los hombres, pero luego de la menopausia los requerimientos de medicación aumentan. Se han utilizado estrógenos como un eficaz tratamiento

coadyuvante, y hay investigadores que sugieren su uso concomitante. Autores sugieren que la evaluación sintomática y el diagnóstico de esquizofrenia en mujeres deberían tomar en cuenta el estado hormonal, incluso modulando las dosis de antipsicóticos según el ciclo menstrual y una dosificación cuidadosa durante el embarazo.

Neurofisiología

Desde el descubrimiento en los años 50 de que ciertos medicamentos provocaban una mejoría en los síntomas esquizofrénicos (sobre todo en los llamados "positivos", como delirio y alucinaciones), se hizo evidente que existía una base neurofisiológica en el trastorno. Sin embargo, aunque se han postulado una serie de mecanismos que involucran diversos neurotransmisores, no se ha llegado a una idea unitaria de la neurofisiología de la esquizofrenia.

Dado que los antipsicóticos neurolépticos clásicos bloquean los receptores dopaminérgicos (DA), y que la amfetamina, que provoca un aumento del metabolismo y disponibilidad sináptica de la dopamina, es capaz de provocar una psicosis muy similar a la esquizofrenia, se ha postulado que este neurotransmisor podría ser fundamental en la génesis del trastorno, pero hasta ahora no ha existido una prueba directa de la vinculación de la dopamina con la esquizofrenia. Hay que resaltar que los antipsicóticos bloqueadores de los receptores DA también ejercen su acción sobre síntomas psicóticos que aparecen en otros trastornos, como en el delirium, la demencia y la depresión.

La actividad DA en todo caso no parece homogénea, sino más bien diferenciada en diferentes áreas cerebrales. Mientras existe una hiperactividad DA subcortical (que se asocia a síntomas positivos como el delirio y las alucinaciones), simultáneamente existe una hipoactividad DA prefrontal (asociada a síntomas negativos, en especial síntomas cognitivos que son similares a los de pacientes con lesiones de la región prefrontal). Una hipersensibilidad de receptores D2 ha sido propuesta como mecanismo común de varias condiciones que provocan síntomas similares a una psicosis, como abuso de sustancias, depresión psicótica o delirium.

Hallazgos post mortem de disminución de los receptores NMDA en sujetos esquizofrénicos han motivado la búsqueda de una relación entre la esquizofrenia y el sistema glutamatérgico que utiliza receptores NMDA. La fenciclidina (PCP), una droga de abuso cuyo mecanismo es por antagonismo no competitivo de receptores NMDA, provoca síntomas muy similares a la esquizofrenia incluyendo delirio, alucinaciones y, lo más notable, también es capaz de provocar síntomas negativos como el aplanamiento afectivo.

El hecho de que la función glutamatérgica disminuida esté asociada a una merma en las pruebas neuropsicológicas que requieren la participación del lóbulo frontal y el hipocampo, y el hecho de que el glutamato puede afectar la función dopaminérgica, sugieren un importante rol mediador (y tal vez causal) del glutamato. Contribuyen a

esta idea los resultados de ensayos preliminares que sugieren la eficacia de co-agonistas del complejo receptor NMDA en reducir algunos síntomas de esquizofrenia.

En la actualidad hay interés en los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico, y de hecho los nuevos antipsicóticos (llamados “atípicos” para diferenciarlos de los neurolepticos) tienen una importante acción antagonista de receptores serotoninérgicos, menos actividad bloqueadora de receptores DA, con gran actividad antipsicótica y menos efectos extrapiramidales.

Otras anomalías biológicas y hallazgos anatómicos

Se ha demostrado una serie de anomalías biológicas, anatómicas, histológicas y funcionales en el cerebro de los esquizofrénicos. Los primeros estudios revelaron un aumento del tamaño de los ventrículos asociado a síntomas negativos (Johnston et al., 1976). Sin embargo estos hallazgos podían tener relación con el tratamiento con drogas antipsicóticas, y no con el trastorno mismo. Además se encuentran considerables variaciones entre individuos.

Varias otras diferencias se han encontrado en cerebros de esquizofrénicos, pero siguen también el patrón de gran variabilidad interindividual, lo que no ha permitido hasta ahora encontrar un modelo de variación común, o que permita asociarlo con el diagnóstico individual específico.

Algunas de estas alteraciones son:

- Aumento del tamaño ventricular.
- Aumento de los surcos corticales.
- Reducción bilateral de los lóbulos temporales, amígdala, hipocampo, *globus pallidum* y cerebelo.
- Disminución del tamaño global del cerebro.
- Alteración de la densidad neuronal y desorganización en segmentos prefrontales.
- Frecuente disfunción del hemisferio izquierdo.

Estos hallazgos sugieren una alteración de la migración neuronal durante el desarrollo. Sin embargo los hallazgos son más bien epidemiológicos y de amplia variabilidad en los sujetos individuales, lo que dificulta sugerir una base neuroanatómica común en la esquizofrenia.

Información adicional. Neuropsicología de la esquizofrenia.

Las deficiencias neurocognitivas en la esquizofrenia fueron detectadas ya por Bleuler (1908), pero no ha sido sino hasta hace poco tiempo que se validaron y cuantificaron (Green, 1996). Estudios con pruebas neuropsicológicas y tecnologías de imágenes cerebrales como el fMRI y PET han logrado demostrar una actividad alterada en lóbulos frontales, hipocampo y lóbulos temporales. Estas alteraciones se encuentran fuertemente vinculadas a deficiencias neurocognitivas presentes en la esquizofrenia, en especial en memoria declarativa, atención sostenida y memoria de trabajo (Barrera, 2006). En particular se han detectado alteraciones en las funciones ejecutivas asociadas a las áreas prefrontales y sus conexiones con la amígdala e hipocampo, que permiten planificar, realizar tareas dirigidas a un objetivo, conservar el objetivo a pesar de los distractores, mantener una memoria de trabajo que lleve la cuenta de lo que se ha hecho y lo que falta por hacer, evaluar permanentemente el avance del trabajo. Esta alteración de funciones ejecutivas es similar a las que muestran pacientes con tumores, hemorragia o traumatismos de las regiones prefrontales.

Otras deficiencias cognitivas incluyen dificultad en diferenciar el discurso interno del externo, sacar conclusiones precipitadas al enfrentar información limitada o contradictoria, dificultades en adaptar el discurso al oyente (lo que revelaría una alteración en la teoría de la mente*), distractibilidad. Estas deficiencias cognitivas están presentes en familiares de esquizofrénicos que no presentan los síntomas del trastorno.

Estudios con EEG han revelado que los esquizofrénicos muestran patrones anormales de sincronía de fases en la banda gamma, lo que puede revelar dificultades en la emergencia de ensamblajes neurales. Aunque las Gestalt visuales son capaces de provocar en los esquizofrénicos sincronía de fases asociada al estímulo, lo que permitiría la percepción conciente de este, la gama de frecuencia de estas sincronías es menor que en los controles. El grado de correlación de fase se asocia con alucinaciones y trastornos del pensamiento. Estos datos apoyan la hipótesis de que en la esquizofrenia existirían circuitos neurales disfuncionales y una escasa integración de redes neurales.

*Teoría de la mente

La teoría de la mente son las suposiciones que hace cada persona acerca de lo que está pensando otra. Es decir, cada persona, enfrentada a una relación, elabora una “teoría de la mente” del interlocutor, lo que permite adaptarse dinámicamente a la comunicación. Hay estudios en primates no humanos que sugieren que estos son capaces de formarse una teoría de la mente de los demás. Por ejemplo, saber si un tercero está en conocimiento o no de lo que se está haciendo, saber si se está siendo imitado por otro, conocer la intención de un movimiento. Es claro que entre los seres humanos la teoría de la mente se desarrolló de manera excepcional y ha demostrado un alto valor adaptativo. Se ha sugerido que este es un déficit crítico en la persona esquizofrénica.

Hipótesis del neurodesarrollo anormal (encefalopatía del neurodesarrollo)

Esta es una hipótesis comprensiva de la enfermedad, que sugiere que existe una alteración en el programa que regula la formación normal de las sinapsis y la migración neuronal durante la formación del cerebro y sus conexiones en el periodo prenatal y en los primeros años de la infancia.

Durante el desarrollo existe un sistema de “selección neuronal” mediante un mecanismo de apoptosis (muerte neuronal programada) que permite la eliminación de neuronas desechadas, permaneciendo las conexiones sinápticas más eficientes (se le ha llamado “poda sináptica”). Esto es importante en la etapa de la adolescencia postulándose que en este trastorno habría una “poda” más crítica o apoptosis inapropiada quedando conexiones aberrantes, que no procesan bien la información.

Diversos hallazgos clínicos, anatomo-histológicos y de imágenes, fundamentan la hipótesis de una encefalopatía del neurodesarrollo.

Por ejemplo, los hallazgos de neuroimágenes que revelan una disminución global del tamaño cerebral, y que parecen correlacionarse bastante bien con síntomas negativos y déficits de pruebas neurofisiológicas, no serían progresivos en el tiempo, lo que revelaría que se trata de alteraciones ocurridas durante el desarrollo. Sin embargo estos estudios no son concluyentes, dado que hay investigaciones que sugieren que las alteraciones sí serían progresivas.

Por otro lado, los estudios post-mortem no han encontrado signos de gliosis, lo que también revela que se trataría de alteraciones ocurridas en etapas muy tempranas de la vida.

Vulnerabilidad y estrés

El trastorno ocurriría en sujetos particularmente vulnerables enfrentados a situaciones de estrés. Cuando el estrés sobrepasa el umbral de vulnerabilidad aparece el brote de esquizofrenia. El estrés desestabiliza el funcionamiento cognitivo y surge la psicosis.

Características de los sujetos en riesgo

- hiperreactivos al estrés
- "desconectados"
- malhumorados
- ansiosos
- excitables
- fácilmente frustrables
- más aislados, no participan, con permanente ansiedad.
- capacidad disminuida de placer

Tratamiento

Aunque no se tiene ningún tratamiento que pueda curar la esquizofrenia, sí es posible tener un buen manejo de ella y llegar a niveles de remisión compatibles con cualquier actividad social. Recientemente se han propuesto algunos criterios de remisión (van Os et al., 2006; Andreasen et al., 2005) que sugieren la posibilidad de que la esquizofrenia sí puede ser curada. Los antipsicóticos constituyen la primera línea de tratamiento, pero sólo proporcionan una mejoría sintomática, y no se ha demostrado que cambien sustancialmente las bases neurobiológicas o cognitivas del trastorno. Debe considerarse que el tratamiento de la esquizofrenia es *integral*, es decir, no es puramente farmacológico, ni psicológico, ni social, sino más bien una

Información adicional. La perspectiva evolucionista.

La perspectiva evolutiva se hace necesaria ya que la esquizofrenia proporciona algunas contradicciones epidemiológicas. Aunque la esquizofrenia tiene un claro componente genético, los sujetos esquizofrénicos y sus familiares tienen tasas reproductivas menores que la población general. Esto hace pensar que, si fuera un rasgo fenotípico inadecuado, evolutivamente habría desaparecido.

Las explicaciones propuestas son que en la base de la esquizofrenia existiría un polimorfismo balanceado o una ventaja heterocigota, es decir, que hay genes que causan la esquizofrenia, pero que en familiares cercanos del paciente, donde los genes no se han expresado por completo o son heterocigotos, otorgan una serie de ventajas (como liderazgo, creatividad, "genio") o bien protección a infecciones o al estrés.

Crow, por otra parte, propuso que la esquizofrenia está ligada al origen de la asimetría hemisférica cerebral, que a su vez posibilitó el lenguaje, por lo que considera que la esquizofrenia sería "el precio que ha pagado el ser humano por tener lenguaje".

Las investigaciones más recientes no han logrado probar ninguna de estas teorías: definitivamente los pacientes y sus familiares tienden a tener una menor tasa reproductiva por lo que no existe ventaja evolutiva, y la asimetría se ha demostrado en la mayoría de las especies de primates no humanos.

Una idea que se ha estado desarrollando en los últimos años liga la esquizofrenia con el "cerebro social". El cerebro social es un grupo de estructuras cerebrales anatómicas y funcionales que se habría desarrollado debido a la presión evolutiva por adaptarse a la vida social a través de relaciones sociales saludables y alta conectividad, de las que dependen a su vez el bienestar psicológico y emocional de los individuos. Los individuos tendrían dos impulsos básicos: ser parte del grupo (lo que trae seguridad, compañía, oportunidades de apareamiento, y mayor acceso a recursos), al mismo tiempo que requieren ser cada uno más exitoso que el resto en alcanzar estos mismos objetivos. La vida social requiere el desarrollo de una potente habilidad para detectar, interpretar y responder de manera óptima a las motivaciones del resto. Las estructuras involucradas son principalmente la corteza frontal dorsolateral, la corteza orbitofrontal, y la corteza cingulada anterior en los lóbulos frontales; las cortezas asociativas en lóbulos occipitales y parietales; el surco y el giro temporal superior; y el sistema límbico. En estas estructuras se encuentran las neuronas espejadoras, que son células que se activan al ver conductas intencionales en otros individuos, y también se activan con conductas intencionales del propio individuo. En las psicosis funcionales, principalmente en la esquizofrenia, se ha demostrado de manera constante alteraciones tanto funcionales como anatómicas en el cerebro social, es decir, en los circuitos frontotemporales y frontoparietales, por lo que algunos autores proponen que se las denomine "trastornos del cerebro social". La esquizofrenia sería así un "costoso derivado de la evolución del cerebro social en el *Homo sapiens*" (Burns, 2006) y no derivaría de genes específicos, sino de una expresión especial de genes normales.

combinación balanceada de todos ellos, cada uno con un propósito. La esquizofrenia es una condición compleja, cada paciente es diferente, y el tratamiento debe tomar en cuenta estos hechos.

Antes de decidir el tratamiento hay que evaluar una serie de parámetros, tales como:

- Estado actual del paciente (¿requiere de manejo ambulatorio en consultorio o en un servicio especializado, necesita hospitalización diurna o completa?, etc.)
- Estado evolutivo (¿es un primer brote, es una fase residual? etc.)
- Subtipo de esquizofrenia y patología concomitante, por ejemplo, consumo de drogas (patología dual).
- Tratamientos anteriores y respuesta a estos.
- Redes del paciente (apoyo familiar, educacional, laboral)
- Disponibilidad de recursos terapéuticos.

La hospitalización está indicada ante la sintomatología más florida y los trastornos conductuales que puedan poner

en riesgo al propio paciente o a su entorno, como suicidio, agitación, agresividad o estupor catatónico. Sin embargo, hoy se acepta que la hospitalización debe ser lo más breve posible, sólo para obtener la compensación conductual y el inicio del tratamiento farmacológico (o su ajuste) y psicológico. La tendencia es reinsertar al paciente lo más rápidamente posible a su entorno social, o en instituciones de cuidado abierto, como hogares protegidos, hospitales diurnos o talleres protegidos. La hospitalización prolongada puede dificultar la reinserción social de los pacientes.

Objetivos del Tratamiento

- Mejoría de todos los síntomas positivos y negativos.
- Prevención de la hospitalización.
- Capacidad de vivir independiente.
- Capacidad de establecer y perseguir objetivos ocupacionales.
- Ausencia de efectos relacionados con los medicamentos.
- Adecuada calidad de vida en general e interacción social.

Fármacos

Sin duda que son los fármacos antipsicóticos la principal herramienta terapéutica para el tratamiento de los esquizofrénicos. En la década de los 50 se introdujeron los primeros antipsicóticos que fueron llamados “neurolepticos” por su capacidad para provocar una indiferencia afectiva. Entre estos está la clorpromazina, el sulpiride, tioridazina y el haloperidol. El hecho más relevante es que por primera vez se tenía un tratamiento efectivo que disminuía o suprimía por completo los síntomas psicóticos agudos positivos, constituyendo una verdadera revolución en la clínica psiquiátrica.

Sin embargo los neurolepticos, además de esta indiferencia afectiva, provocaban diversos efectos secundarios como un síndrome extrapiramidal (temblor, acatisia y distonía) difícil de manejar. A largo plazo el problema mayor es la capacidad de provocar un síndrome conocido como disquinesia tardía, consistente en movimientos estereotipados persistentes, a veces muy incapacitantes y prácticamente inmanejables. Por lo demás los neurolepticos casi no tienen efecto sobre los síntomas negativos. Ocasionalmente los neurolepticos pueden provocar un síndrome neuroleptico maligno (SNM) que puede colocar en riesgo la vida de una persona. El SNM tiene como principales síntomas un nivel de conciencia fluctuante, hipertermia, rigidez muscular y alteraciones neurovegetativas (presión arterial inestable, taquicardia, diaforesis) y de laboratorio (leucocitosis, aumento de creatinina, aumento de la CPK). Puede llevar a shock cardiovascular, tromboembolismo e insuficiencia renal. No hay manera de saber *a priori* quién puede ser afectado por el síndrome, pero su ocurrencia es muy baja.

En los últimos 15 años se empezaron a desarrollar nuevas drogas antipsicóticas conocidas como

“antipsicóticos atípicos” (entre ellos la quetiapina, olanzapina, risperidona y la siprazidona) que tienen como principal característica los menores efectos secundarios, y su acción demostrada ante síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos. El más potente de ellos, la clozapina, sin embargo, tiene un alto riesgo de toxicidad hematológica por lo que se reserva para los fracasos de otras terapias farmacológicas. Un efecto más o menos frecuente en los antipsicóticos atípicos, en especial la olanzapina y la clozapina, es la ganancia de peso y la inducción de un síndrome metabólico en los pacientes, lo que obliga a una monitorización constante del peso y de parámetros metabólicos (como insulinemia). No es claro si pueden provocar también un SNM.

Por todos estos motivos, en la actualidad los antipsicóticos atípicos son las drogas de elección.

El tiempo de evaluación de un antipsicótico varía entre 4 y 6 semanas a dosis adecuadas. Debe asegurarse la adhesión al tratamiento. Un tratamiento farmacológico bien llevado tiene efectos positivos y le permite al paciente seguir una rehabilitación psicosocial.

El tiempo de uso de un antipsicótico es variable, pero siempre hay que considerar que sea para toda la vida. Esto suele traer problemas de adherencia con los pacientes, que pueden sentir que, dado que se encuentran sanos, con buen ánimo, sin síntomas, incluso trabajando y haciendo una vida más o menos normal, no requieren tomar más el medicamento, que les coloca una etiqueta de “enfermo” que no siempre es fácil de tolerar.

Fármacos antipsicóticos de uso frecuente

Convencional	dosis	Atípico	dosis
Haloperidol	2 – 15	Risperidona	1 - 6
Clorpromazina	100 - 1000	Olanzapina	5 - 20
Tioridazina	100 - 600	Quetiapina	200 - 500
Sulpiride	400 – 800	Clozapina	100 - 800

Terapia electro convulsiva

Por último, siempre hay que considerar el uso de la terapia electroconvulsiva, procedimiento que, realizado en buenas condiciones clínicas (con anestesia general), es efectivo y causa problemas secundarios no mayores que los de los medicamentos. Actualmente tiende a llamársela “terapia eléctrica”, ya que bajo anestesia no hay convulsiones.

Psicoterapia y otros métodos de apoyo

Los pacientes pueden participar de diversas modalidades de psicoterapia, las que favorecen y potencian los resultados del tratamiento psicofarmacológico. Una de las más utilizadas es la modalidad cognitivo-conductual, que parece tener un efecto importante sobre los síntomas psicóticos. Una reciente revisión parece confirmar la efectividad de

esta forma de psicoterapia sobre la esquizofrenia (Zimmermann et al., 2005).

Recientemente se ha probado una terapia dirigida a mejorar las deficiencias neurocognitivas de la esquizofrenia, a la que se ha llamado terapia de mejoramiento cognitivo (cognitive remediation psychotherapy) (Wykes et al., 2002).

Así mismo deben considerarse el apoyo en hospital diurno, el entrenamiento en habilidades sociales, que muchas veces es causa de las grandes dishabilidades en los esquizofrénicos.

La psicoterapia busca en términos generales que el paciente reconozca y pueda adaptarse a su psicopatología, y eventualmente mejore algunas de las deficiencias neuropsicológicas.

La terapia familiar busca que la familia pueda adaptarse de un buen modo al paciente, que coopere con la mantención del tratamiento, pero sobre todo que limite la expresión emocional, en especial las conductas descalificadoras que pueden agravar la sintomatología. Por lo general, una vez de alta hospitalaria, los pacientes que vuelven a vivir con su familia tienen peor pronóstico que aquellos que viven en hogares protegidos. Como ya fue analizado, la recaída es más frecuente en familias con una gran expresión de hostilidad, donde existen comentarios críticos hacia el paciente o existe una sobreimplicación emocional. Por ese motivo la participación del paciente en Hospitales Diurnos puede ser de mejor pronóstico, dado que sólo permanecen con su familia por la tarde y el fin de semana.

Pronóstico

En la actualidad y sobre todo luego de la introducción de los antipsicóticos atípicos y de la tendencia mundial a la desinstitutionalización de los pacientes (esto es, a evitar en todo lo posible las hospitalizaciones, y si son necesarias, sólo por el tiempo más breve, dado el claro efecto deletéreo probado con las hospitalizaciones prolongadas), a un enfoque más psicosocial en que hay mayores redes sociales de apoyo (como hogares protegidos en caso de que no exista una familia capaz de hacerse cargo del paciente, o que agrave sus síntomas por conductas hostiles, talleres protegidos para mejorar sus capacidades sociales y laborales), al trabajo en hospitales diurnos, al apoyo psicoterapéutico, terapia familiar y ocupacional, el pronóstico de la esquizofrenia ha mejorado ostensiblemente. En un seguimiento a mediano plazo, Robinson et al. (2004) observaron un 56,7% de remisión de síntomas, un 25,5% de funcionamiento social normal y un 13,7% de remisión total por más de dos años a los 5 años de seguimiento. Sin embargo, el pronóstico real está influenciado por una serie de factores. De ellos uno no menor es la falta de una definición consensual sobre lo que se va a considerar "remisión", por lo que las tasas entre diferentes estudios no son siempre comparables.

La OMS ha realizado estudios amplios multiregionales (Hopper & Wanderling, 2000), y ha podido establecer que las tasas de recuperación son mejores en países menos desarrollados (Nigeria, Colombia, India), que en países desarrollados (Irlanda, Reino Unido, Estados Unidos, Dinamarca, República Checa, Eslovaquia, Japón y Rusia), y esto aún considerando que los nuevos antipsicóticos no están fácilmente disponibles en países menos desarrollados.

El pronóstico también depende de varios otros factores. Como ya fue comentado, un inicio agudo con síntomas floridos tiene un mejor pronóstico que un inicio insidioso con síntomas más desestructurantes. Las mujeres tienen mejor pronóstico que los hombres, siempre que el inicio del trastorno haya ocurrido después de la menarquia, probablemente por un efecto protector estrogénico. El funcionamiento premórbido también podría tener efectos sobre el pronóstico. En un estudio realizado en Suecia, la expectativa de vida de los esquizofrénicos fue de un 80 a 85% de aquella de la población general, siendo algo mejor en las mujeres (Hannerz et al., 2001). En este mismo estudio, el diagnóstico de esquizofrenia tuvo una mayor expectativa de vida que la asociada a trastornos de personalidad, abuso de sustancias, infarto al miocardio y enfermedades cerebrovasculares.

La esquizofrenia tiene una alta tasa de suicidio. Algunos estudios llegan a observar un 30% de intentos de suicidio (Randsky et al., 1999) con un éxito letal de un 10% en personas con el diagnóstico de esquizofrenia (Caldwell & Gottesman, 1990).

Trastorno delirante

El trastorno delirante es un cuadro psicótico bastante más escaso que la esquizofrenia. Forma parte de las psicosis cognitivas para Marconi, que denomina unitarias porque su característica única o más destacada es que muestran ideas delirantes consolidadas que abarcan un tema único durante bastante tiempo. La OMS las considera un grupo de trastornos (y no sólo uno), y propone que el diagnóstico se plantee ante ideas delirantes que no pueden ser clasificadas como orgánicas, afectivas ni esquizofrénicas. Las relaciones con la esquizofrenia no son del todo claras, pero faltan numerosos signos que son más característicos de esta (por ejemplo, falta el aplanamiento afectivo, la disgregación del pensar, etc.).

El trastorno delirante se caracteriza por presentar un único tema delirante, o un sistema de ideas delirantes que están todas relacionadas entre sí. Normalmente son muy persistentes y podrían afectar toda la vida de un sujeto. Suele comenzar en la adultez y puede prolongarse durante el resto de la vida. El contenido delirante es muy variado. Puede ser de persecución, de grandeza, hipocondríaco, pero también de celos, de litigio, o sobre alteraciones anatómicas y otros. No se acompaña de alucinaciones, o a lo más de

algunas pseudoalucinaciones catatímicas breves (psudopercepciones que surgen desde un afecto intenso, como rabia o tristeza). El delirio es comprensible, no absurdo (de contenido posible), y, sobre todo al comienzo, parece lógico. El delirio en estos pacientes tiene la característica de ser interpretativo, es decir, se hace en base a inferencias antojadizas a partir de hechos reales. De hecho, durante un tiempo el entorno del paciente puede creer en el delirio (por ejemplo, que efectivamente hay alguien que desea dañarlo), pero con el tiempo se hacen evidentes las características de todo delirio: su incorregibilidad a pesar de demostrar el error, o las pruebas de su imposibilidad.

El paciente es proselitista, es decir, procura convencer al interlocutor de que está en lo correcto, puede acumular "pruebas", como diversos documentos oficiales, con membretes, que luego del examen se revelan insustanciales y sólo lejanamente relacionados con el tema delirante.

El contenido temático y el momento en que aparecen suele guardar relación con eventos biográficos significativos (por ejemplo, delirio de persecución en miembros de minorías sociales).

Fuera del delirio, estos pacientes se comportan como personas normales. Toda su funcionalidad psíquica aparece normal: están bien orientados, con un afecto congruente, variado y bien modulado, con un pensamiento organizado. Se puede conversar con ellos sin problemas, a menos que se toque el tema delirante. Entonces el paciente procurará demostrar la validez de su argumento.

Referencias

- Asylum. CASL. Support the Campaign for Abolition of the Schizophrenia Label. Disponible en <http://www.asylumonline.net/>
- Barrera A. Los trastornos cognitivos de la esquizofrenia. *Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 2006;44(3):215-221.
- BBC News Online. (9 de octubre de 2006). Schizophrenia term use invalid. Disponible en: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/6033013.stm>
- Bleuler, E. Demencia precoz. El grupo de las esquizofrenias. Ed. Hormé. Buenos Aires. 1960 (ed. original 1908).
- Burns, JK. Psychosis: A costly by-product of social brain evolution in *Homo sapiens*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006 Jul;30(5):797-814.
- Cooper B. Immigration and schizophrenia: the social causation hypothesis revisited. *Br J Psychiatry.* 2005 May;186:361-3.
- Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2003;29:587-593.
- Degenhardt L, Hall W. Is cannabis use a contributory cause of psychosis? *Can J Psychiatry.* 2006 Aug;51(9):556-65.
- Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry.* 1996; 153:321-30.
- Grigoriadis S, Seeman MV. The role of estrogen in schizophrenia: implications for schizophrenia practice guidelines for women. *Can J Psychiatry.* 2002;47(5):437-42.
- Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet.* 2003; 361(9355): 417-9.
- Honig A, Romme MA, Ensink BJ, Escher SD, Pennings MH, de Vries MW. Auditory hallucinations: a comparison between patients and nonpatients. *J Nerv Dis.* 1998; 189(10): 646-51.
- Hopper K, Wanderling J. Revisiting the developed versus developing country distinction in course and outcome in schizophrenia: results from ISoS, the WHO collaborative followup project. International Study of Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2000. 26(4):835-46.
- Johns LC, van Os J. The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clinical Psychology Review,* 2001; 21 (8):1125-41.
- Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Tarrant J, Lloyd T, Holloway J, Hutchinson G, Leff JP, Mallett RM, Harrison GL, Murray RM, Jones PB. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:250-258.
- Lieberman JA. Neurobiology and the natural history of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2006 Oct;67(10):e14.
- Marconi, J. Una teoría psicopatológica estructural de las psicosis. *Acta Psiquiát Psicol. Amér Lat.* 1970;16:5-31.
- Marconi, J. Un modelo teórico de la conciencia normal de realidad. *Rev Chil Neuro Psiquiat.* 2001. 39(2):158-164.
- Marom S, Munitz H, Jones PB, Weizman A, Hermesh H. Expressed emotion: relevance to rehospitalization in schizophrenia over 7 years. *Schizophr Bull.* 2005 Jul;31(3):751-8.

- McGrath, J. The surprising rich contours of schizophrenia epidemiology. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:14-16.
- Mintz LI, Liberman RP, Miklowitz DJ, Mintz J. Expressed emotion: a call for partnership among relatives, patients, and professionals. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):227-35.
- Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005 Jan;10(1):79-104.
- Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, Andersen PK, Melbye M. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*. 1999; 340:603-608.
- Murray CJ, Lopez AD. Evidence-Based health policy. Lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*. 1996;274:740-743.
- Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Schizophrenia: genes at last? *Trends in Genetics*, 2005; 21(9): 518-25.
- Saha S, Chant DC, Welham JL, McGrath JJ. The incidence and prevalence of schizophrenia varies with latitude. *Acta Psychiatr Scand*. 2006; 114:36-39.
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005 May;2(5):e141.
- Sato M. Renaming schizophrenia: a Japanese perspective. *World Psychiatry*. 2004;5(1): 53-5.
- Stitskoorn mm, aleman A, Ebisch SJ, Appels MC, Kahn RS. Cognitive deficits in relatives of patients with achizophrenia: a meta-analysys. *Schizophr Res*. 2004; 71(2-3):285-95.
- Symond MP, Harris AW, Gordon E, Williams LM. "Gamma synchrony" in first-episode schizophrenia: a disorder of temporal connectivity? *Am J Psychiatry*. 2005 Mar;162(3):459-65.
- Tanaka S. Dopaminergic control of working memory and its relevance to schizophrenia. *Neuroscience*. 2006. pr 28;139(1):153-71.
- Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Toward reformulating the diagnosis of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2000;157(7): 1041-1050.
- Ustun TB, Rehm J, Chatterji S, Saxena S, Trotter R, Room R, Bickenbach J, and the WHO/NIH Joint Project CAR Study Group. Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries. *Lancet*. 1999; 354(9173):111-115.
- van Humbeeck G, van Audenhove C. Expressed emotion of professionals towards mental health patients. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 2003; 12(4): 232-235. Disponible: http://www.psychiatry.univr.it/page_eps/docs/2003_4_humbeeck.pdf.
- van Os J. Does the urban environment cause psychosis? *Br J Psychiatry*. 2004; 184 (4), 287-288.
- van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Ravelli A. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res*. 2000;45:11-20.
- Verdoux H, van Os J. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophr Res*. 2002; 54(1-2): 59-65.
- Vicente B, Rioseco P, Saldivia S et al. Estudio chileno de prevalencia de patología psiquiátrica (DSM-III-R/CIDI) (ECPPI). *Rev Méd Chile*. 2002;130(5):527-536.
- World Health Organization. World Health Report 2001. Mental health: New understanding, new hope. Geneva: World Health Organization. Disponible: http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_en.pdf.
- Wykes T, Brammer M, Mellers J, Bray P, Reeder C, Williams C, Corner j. Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. 2002. *Br J Psychiatry*. 2002;181:144-52
- Zimmermann G, Favrod J, Trieu VH, Pomini V. The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005;77: 1-9.

Juan M. Pérez F. (*)

Marta Graber M. (*)

(*) Médico psiquiatra.

Departamento de Psiquiatría y Salud Mental.

Campus Sur.

Universidad de Chile.

Apuntes para uso exclusivo de docencia.

2008.