

Trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

6

6.1 Esquizofrenias

R. Rodríguez-Jiménez y L. García Fernández



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer el desarrollo histórico del concepto actual de esquizofrenia.
- Reconocer los distintos factores etiopatogénicos implicados en el desarrollo del trastorno.
- Identificar las posibles formas de inicio del trastorno y las principales manifestaciones clínicas.
- Diseñar abordajes terapéuticos en función de las fases o estadios del trastorno.
- Conocer estrategias de prevención y seleccionar e implementar un tratamiento individualizado.

INTRODUCCIÓN

El término *esquizofrenia* agrupa un conjunto de trastornos de etiología heterogénea y manifestaciones clínicas, respuesta terapéutica, curso evolutivo y pronóstico que pueden diferir de unos pacientes a otros, e incluso en un mismo paciente, a lo largo de la evolución del trastorno. Por ello, aunque se habla de *esquizofrenia* como una entidad única, sería más correcto hablar de *esquizofrenias*, pues el plural es más acorde con la heterogeneidad de síntomas clínicos que pueden aparecer. Estos síntomas incluyen, entre otros, cambios en las emociones, la percepción, el pensamiento, el funcionamiento cognitivo y la conducta.

La esquizofrenia afecta a todas las clases sociales y culturas. Aparece característicamente al inicio de la vida adulta y, generalmente, acompaña al paciente a lo largo de su vida ocasionando sufrimiento a las personas que la padecen y a sus familias, así como un importante deterioro en la calidad de vida. Además, acorta la esperanza de vida de las personas afectas en casi 15 años, y se acompaña de una tasa de suicidio que ronda el 5-15 %.

Las repercusiones de la esquizofrenia van más allá de la mera expresión sintomática: genera importantes costes sanitarios, sociales y laborales, con tasas de desempleo que alcanzan en Europa y Estados Unidos el 70-90 % de los pacientes y colocan a este trastorno entre las principales causas de discapacidad. Se considera el más grave de los trastornos mentales.

DESARROLLO HISTÓRICO DEL CONCEPTO DE ESQUIZOFRENIA

La de la esquizofrenia es una historia de términos y conceptos diferentes que se han forjado gracias a varias formas distintas

de entender el funcionamiento del cerebro, el significado de los síntomas mentales y la enfermedad mental. Su desarrollo histórico se ha fundamentado en una serie de aproximaciones paralelas que han hecho hincapié en diferentes aspectos clínicos de una misma entidad nosológica que no es más que la expresión fenotípica de una amalgama de desórdenes mentales con etiologías diversas, manifestaciones clínicas heterogéneas y cambiantes y un curso y un pronóstico variables, que se agrupan en lo que hoy se conoce como *esquizofrenia*.

En 1858, Bénédict Morel acuña por primera vez el término *démence précoce* para referirse a un estado de incompetencia psicosocial relacionado con un trastorno mental del comportamiento observado en adolescentes, sin hacer mención alguna al criterio de irreversibilidad.

Durante la segunda mitad del siglo XIX, Karl Kahlbaum describe la *katatonia*, un trastorno con manifestaciones motoras que incluyen el mutismo, el negativismo, la presencia de estereotipias, la catalepsia y la verbigeración (pone el acento en la mayor importancia de los *signos neuromotores*). Poco después, Ewald Hecker aporta la primera descripción de la *hebefrenia*, un trastorno de inicio en la adolescencia caracterizado por la progresiva desorganización del lenguaje y del comportamiento y, sobre todo, por el afecto embotado, insulso y pueril (pone el acento en los *síntomas*). Pero no es hasta finales de siglo XIX cuando Emil Kraepelin, probablemente ajeno a la definición de Morel, advierte que ambos trastornos, junto con la demencia paranoide que él mismo había descubierto, son manifestaciones de una única enfermedad a la que denominó *dementia praecox*, término que englobaba una serie de trastornos psicóticos caracterizados por el comienzo temprano en la juventud, la existencia de

un núcleo sintomático compartido (alucinaciones y delirios) y una misma evolución, caracterizada por el deterioro cognitivo progresivo e inevitable (así, este autor aporta una *visión longitudinal* del trastorno).

A principios del siglo XX, Eugen Bleuler acuña el término *esquizofrenia* (cuya traducción literal a partir de las raíces griegas es «mente dividida») para referirse al mismo trastorno, pero desde una perspectiva más transversal: hace hincapié en la pérdida de la unidad de la personalidad y en la división de las funciones psíquicas; describe un grupo de trastornos, las esquizofrenias, cuya sintomatología nuclear se caracteriza por la presencia de autismo, ambivalencia, asociaciones laxas y afecto inadecuado; y considera los delirios y las alucinaciones como síntomas secundarios de la enfermedad (**Tabla 6.1-1**).

Durante la década de 1930, Kurt Schneider, considerado por algunos el tercer gran alienista en la historia de la esquizofrenia (junto a Emil Kraepelin y Eugen Bleuler), describió los síntomas de primer rango (como las voces comentadoras de la propia actividad, la sonoridad del pensamiento, las vivencias de influencia corporal, las percepciones delirantes), que consideró patognomónicos de la esquizofrenia en ausencia de un trastorno orgánico cerebral. La propuesta de Schneider, también transversal, no consideraba el criterio temporal para el diagnóstico (v. **Tabla 6.1-1**).

De manera coetánea, Karl Jaspers incorpora el método comprensivo en el diagnóstico y en el tratamiento de los enfermos mentales, introduce los conceptos de *proceso* y *desarrollo* como base para una posible clasificación de los cuadros psicóticos y toma en cuenta la forma de enfermar por encima de las características de los síntomas. Define el proceso que caracteriza la esquizofrenia como algo nuevo, que supone una interrupción del curso biológico natural y genera una ruptura de la unidad de la persona, ruptura no relacionada con desencadenantes externos y capaz de generar una transformación de la personalidad hacia un nuevo estado de forma permanente, según contenidos psíquicos nuevos inexplicables e incomprensibles. Distingue las enfermedades procesuales del concepto de desarrollo, característico del trastorno por ideas delirantes persistentes, que describe una forma de enfermar que supone una continuidad con la biografía, relacionada con las vivencias previas y los factores ambientales.

En 1980, tras la publicación del DSM-III, el concepto de esquizofrenia se dibuja como la distorsión de la realidad, es decir, la dificultad para distinguir las propias experiencias internas de la realidad ambiental. Surgen entonces perspecti-

vas dicotómicas que proponen clasificar a las personas afectadas por este trastorno en función de la preponderancia de los síntomas llamados *positivos* (delirios, alucinaciones y desorganización) o de la de los llamados *negativos* (aplanamiento afectivo, alogia o empobrecimiento del pensamiento y del lenguaje, escaso autocuidado, abulia y retraimiento social). En el primer caso, se planteó la existencia de la *esquizofrenia tipo 1* (definida por Timothy Crow) o *esquizofrenia positiva* (propuesta por Nancy Andreasen). En el caso de predominio de síntomas negativos, se planteó la *esquizofrenia tipo 2* o *esquizofrenia negativa*, caracterizadas por la presencia de mayores alteraciones estructurales en las pruebas de neuroimagen y peor respuesta terapéutica a los fármacos antipsicóticos. Posteriormente, con el objetivo de mejorar la precisión diagnóstica, el DSM-IV, publicado en 1994, aportó una visión sintomática que proporcionó la definición oficial de la esquizofrenia basada en la existencia de falsas creencias, alucinaciones, ideas desorganizadas, asociaciones laxas, ensalada de palabras, ecolalia y trastorno motores.

Las actuales clasificaciones internacionales (CIE-11 y DSM-5-TR) han conseguido establecer una serie de criterios clasificatorios consensuados que han contribuido a mejorar la comunicación entre los profesionales de diferentes países y culturas, con el objetivo aún no logrado de poder identificar marcadores biológicos para la detección precoz, el diagnóstico y el seguimiento evolutivo de la esquizofrenia (**Tabla 6.1-2**).

La CIE-11 incluye todos los trastornos psicóticos dentro del apartado de «Esquizofrenia u otros trastornos psicóticos primarios», e incorpora el trastorno esquizotípico y el trastorno de ideas delirantes. En el del DSM-5-TR, el apartado «Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos» incluye una serie de trastornos caracterizados por la presencia de sintomatología psicótica, entre los que también se incluyen el trastorno de personalidad esquizotípico y el trastorno de ideas delirantes. En todos estos trastornos existen alteraciones en al menos una de las siguientes áreas: síntomas positivos en forma de ideas delirantes, alucinaciones, desorganización de la conducta (incluyendo la catatonía) y síntomas negativos (expresión emocional disminuida, abulia, alogia, anhedonia y disminución de la sociabilidad). Queda la catatonía como síntoma no exclusivo de las esquizofrenias, ubicada en un epígrafe independiente. El DSM-5-TR, además, describe los trastornos psicóticos como síndromes más que como enfermedades. Así, deja a un lado la visión categorial de las

Tabla 6.1-1. Síntomas característicos de la esquizofrenia según Kurt Schneider y Eugen Bleuler

Síntomas de primer y segundo rango de Kurt Schneider		Síntomas nucleares de Eugen Bleuler
Síntomas de primer rango	Síntomas de segundo rango	Las cuatro aes
• Sonoridad del pensamiento • Voces dialogadas • Voces comentadoras de la propia actividad • Vivencias de influencia corporal • Percepción delirante • Intervención del pensamiento • Divulgación del pensamiento • Sentimientos/acciones inferidos o interferidos	• Ocurrencia e intuición delirante • Perplejidad • Empobrecimiento afectivo • Distimia • Engaños sensoriales	• Autismo en pensamiento y conducta • Ambivalencia afectiva • Pérdida de asociaciones • Afectividad inadecuada

Tabla 6.1-2. Criterios diagnósticos de la esquizofrenia según las clasificaciones internacionales

	CIE-11	DSM-5-TR
Ideas delirantes	Incluye ideas delirantes y desorganización en la forma del pensamiento	No distingue entre diferentes tipos de ideas delirantes
Alucinaciones	No distingue entre diferentes tipos de alteraciones de la percepción	No distingue entre diferentes tipos de alteraciones de la percepción
Alteraciones del lenguaje	Incluye el lenguaje desorganizado	Incluye el lenguaje desorganizado
Alteraciones psicomotoras	Incluye la catatonía	Incluye la catatonía
Síntomas negativos	Incluye apatía, empobrecimiento del lenguaje y bloqueo o incongruencia emocional	Incluye aplanamiento afectivo, alogia, abulia, aislamiento social y anhedonia
Duración de los síntomas	Mayor de 1 mes	Mayor de 6 meses

enfermedades mentales e incorpora nuevas dimensiones psicopatológicas para describir la esquizofrenia (distorsión de la realidad, desorganización, síntomas afectivos, síntomas negativos, síntomas motores y deterioro cognitivo).



En la actualidad, la esquizofrenia se ha reformulado y parece haberse extraviado de los límites del sistema nervioso central para pasar a considerarse una enfermedad multisistémica relacionada con procesos inflamatorios generalizados y manifestaciones somáticas que van más allá de las experiencias psicóticas y del deterioro cognitivo, que incluyen alteraciones fisiológicas de tipo metabólico, cardiovascular, endocrinológico y otras relacionadas con la disrupción de los ritmos circadianos, la osteoporosis y la enfermedad renal, cuya relación con la esquizofrenia ya forma parte de las nuevas líneas de investigación en psiquiatría.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Las esquizofrenias constituyen un grupo de trastornos complejos comprensibles desde una perspectiva biopsicosocial.

Tienen los siguientes componentes:

- Un componente biológico, que incluye factores de riesgo genéticos, alteraciones de la estructura encefálica y cambios neuroquímicos y neurofisiológicos.
- Un componente psíquico, que hace referencia a la base temperamental y a las estrategias y habilidades de afrontamiento del estrés.
- Un componente ambiental, que engloba los acontecimientos vitales, el estilo de comunicación familiar y otros factores ambientales de riesgo y protección.

Los síntomas del trastorno se suelen iniciar entre la segunda y la tercera década de la vida, y cursan de manera habitual en forma de episodios psicóticos espaciados en el tiempo, que se acompañan de déficit cognitivo, pérdida de funcionalidad y deterioro sociolaboral.

Clínicamente, la esquizofrenia se caracteriza por la presencia de ideas delirantes, alucinaciones, desorganización del lenguaje y alteraciones de la conducta. En general, está conservada la claridad de la conciencia. El paciente puede llegar a creer que sus pensamientos, sentimientos y conductas son conocidos,

compartidos o manipulados por fuerzas externas, naturales o sobrenaturales. Puede presentar ideas delirantes de perjuicio, persecución, posesión, celos o de tipo hipocondríaco, entre otras. Se puede sentir el centro de todo lo que sucede. Son muy frecuentes las alucinaciones, sobre todo las auditivas, aunque también pueden darse las visuales, las cenestésicas, las olfativas y las gustativas. Este tipo de síntomas son más frecuentes en los momentos iniciales y pierden protagonismo conforme el trastorno avanza; después, predominan la falta de espontaneidad e impulso vital, el empobrecimiento ideoaectivo y el deterioro personal, cognitivo, ocupacional y social.

Los diferentes síndromes clínicos que componen la esquizofrenia y los trastornos relacionados se diferencian entre ellos fundamentalmente por la duración de los síntomas positivos. Según el DSM-5-TR, cuando estos remiten en un plazo de tiempo inferior a 1 mes, se considera un trastorno psicótico breve; cuando persisten entre 1-6 meses, el trastorno se denomina *esquizofreniforme*; y cuando se prolongan durante más de 6 meses, se diagnostica esquizofrenia al paciente.

También hay otras diferencias entre la esquizofrenia y los trastornos relacionados, sobre la base de:

- El perfil sintomático:
 - Presencia de múltiples síntomas que afectan a diferentes áreas psicopatológicas para la esquizofrenia.
 - Únicamente delirios estructurados en el caso del trastorno por ideas delirantes persistentes.
- Su relación con episodios de tristeza o euforia, que pueden acompañar a los delirios y las alucinaciones (constituye lo que se denomina *trastorno esquizoafectivo*).
- Su etiología: puede ser idiopática en la esquizofrenia o deberse al consumo de sustancias, fármacos o condiciones médicas no psiquiátricas.
- El curso y el pronóstico: cronicidad en el caso de la esquizofrenia y remisión en el caso de un trastorno psicótico breve.

Además, hasta las versiones del DSM-IV-TR y CIE-10, se había categorizado la esquizofrenia en función de la expresión sintomática predominante, por lo que se habían establecido diferentes subtipos clínicos de esquizofrenia, con más interés teórico que funcional, que han demostrado contar con una baja estabilidad diagnóstica, un pobre interés pronóstico y la ausencia de respuesta diferencial a tratamientos específicos.

Por eso, han quedado progresivamente en un desuso, a pesar de su pervivencia en el medio clínico.

EPIDEMIOLOGÍA

Tradicionalmente, se ha estimado que la tasa de prevalencia de la esquizofrenia se sitúa entre el 0,7-1 % en la población general, y que presenta una ratio similar en mujeres y varones, sin diferencias de prevalencia. Las revisiones más recientes continúan apoyando esta cifra de prevalencia global, a pesar de las mejoras en los cuidados de salud perinatales, los avances en el tratamiento y el mayor conocimiento del trastorno. Sin embargo, la similar prevalencia entre mujeres y varones se empieza a poner en duda con metaanálisis recientes que reportan tasas más elevadas en los varones (riesgo relativo 1,70; 95 % intervalo de confianza 1,46-1,97). Si, desde una perspectiva dimensional, se incluye el resto de los trastornos relacionados con la esquizofrenia, la prevalencia de este grupo de patologías llega a alcanzar tasas del 2,3-3,5 % de la población general.

El trastorno suele aparecer entre la adolescencia tardía y el inicio de la vida adulta, con un pico de máxima incidencia a los 20 años, que desciende de manera progresiva conforme avanza la edad. Existen diferencias en relación con la edad de inicio, que es casi una década más temprana en los varones (edad media de aparición a los 15-25 años frente a los 25-35 años en las mujeres); y en relación con la curva de incidencia en función de la edad, con una distribución bimodal en las mujeres, que presentan un primer pico menos marcado en la veintena y un segundo pico que ocurre en la mediana edad (se estima que un 3-10 % de las mujeres presentan un inicio del trastorno posterior a los 40 años), a partir de la cual la incidencia comienza a ser mayor en mujeres. El inicio de la esquizofrenia antes de los 10 años o después de los 60 es poco frecuente, y no hay diferencias entre varones y mujeres.

Clásicamente, se han identificado factores relacionados con la estacionalidad del nacimiento, de forma que, entre las personas que desarrollan esquizofrenia, hay una mayor prevalencia de nacimientos durante los meses de invierno o a principios de la primavera en el hemisferio norte, mientras que en el hemisferio sur las personas con esquizofrenia nacen más a menudo entre julio y septiembre. Esto se ha puesto en relación con la llamada *hipótesis vírica de la esquizofrenia*.

También se han identificado factores maternos como posibles predisponentes de la esquizofrenia. La desnutrición materna durante el embarazo, los procesos infecciosos durante la gestación o el parto, las complicaciones obstétricas, así como otras enfermedades, parecen ser factores de riesgo para la esquizofrenia. La edad avanzada del padre al nacimiento del hijo, probablemente en relación con el daño epigenético que ocasiona la edad sobre la espermatogénesis, también se ha considerado un factor de riesgo en comparación con los padres jóvenes.

Las experiencias de vida temprana traumáticas, la negligencia, el acoso y otros tipos de privación durante la infancia se han postulado como potenciales factores de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia. La crianza en entornos urbanos también ha sido referida en varios países como un factor favorecedor de la aparición de este trastorno. La relación parece tener más concordancia con la crianza que con

el nacimiento, y el riesgo aumenta conforme se incrementa la densidad poblacional y el tamaño del núcleo poblacional.

De igual modo, se ha señalado un aumento en la incidencia de la esquizofrenia asociado a la migración, aunque este hecho puede estar relacionado con otros factores estresantes derivados de la adaptación cultural a los que hacen frente estos colectivos. Por otra parte, existen datos que demuestran que, en las culturas en las que este tipo de patología mental no está estigmatizada, el pronóstico de las personas que la padecen es mejor, lo que pone de relieve una vez más la influencia de los factores sociales en el pronóstico del trastorno.

La esquizofrenia se ha descrito con mayor frecuencia entre las personas solteras y en aquellas que pertenecen a estratos socioculturales más bajos; aunque, quizás, estos datos se deben interpretar con precaución, puesto que pueden ser consecuencia del trastorno, en lugar de factores de riesgo. Por otro lado, existe una asociación entre el consumo de cannabis y la psicosis, de manera que el consumo de la sustancia puede aumentar el riesgo de esquizofrenia hasta en un 40 %, particularmente en usuarios regulares, consumidores de cannabis de alta potencia, y también en aquellos que inician el consumo de manera temprana. Por último, los déficits cognitivos también se han considerado un marcador de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia. Investigaciones recientes identifican las alteraciones en el aprendizaje verbal, la memoria y la velocidad de procesamiento como posibles variables predictivas del desarrollo del trastorno.



Las tasas de mortalidad entre las personas diagnosticadas de esquizofrenia son mayores que en la población general: se llega a tener un riesgo de muerte prematura casi tres veces superior y una esperanza de vida 15 años menor que la población general. Los problemas metabólicos y cardiovasculares, el consumo de sustancias, la pérdida de hábitos de vida saludables, el sedentarismo y el suicidio se postulan como las causas principales de este acortamiento de la esperanza de vida en personas con esquizofrenia.



Además de tratar los síntomas propios de la esquizofrenia, es muy importante monitorizar el estado de salud física de los pacientes, así como la posible ideación autolítica.

ETIOPATOGENIA

Aunque sus causas y sus mecanismos específicos son todavía desconocidos, la esquizofrenia se considera un trastorno de etiología poligénica y multifactorial que responde al modelo diátesis y estrés, según el cual su desarrollo es facilitado por un estado de vulnerabilidad o predisposición biológica específica (diátesis), sobre el cual determinados factores de estrés de tipo personal, familiar y social van a precipitar la eclosión de los síntomas (**Fig. 6.1-1**).

Factores genéticos

La esquizofrenia es un trastorno de herencia poligénica y penetrancia incompleta que presenta una gran variabilidad y aparece

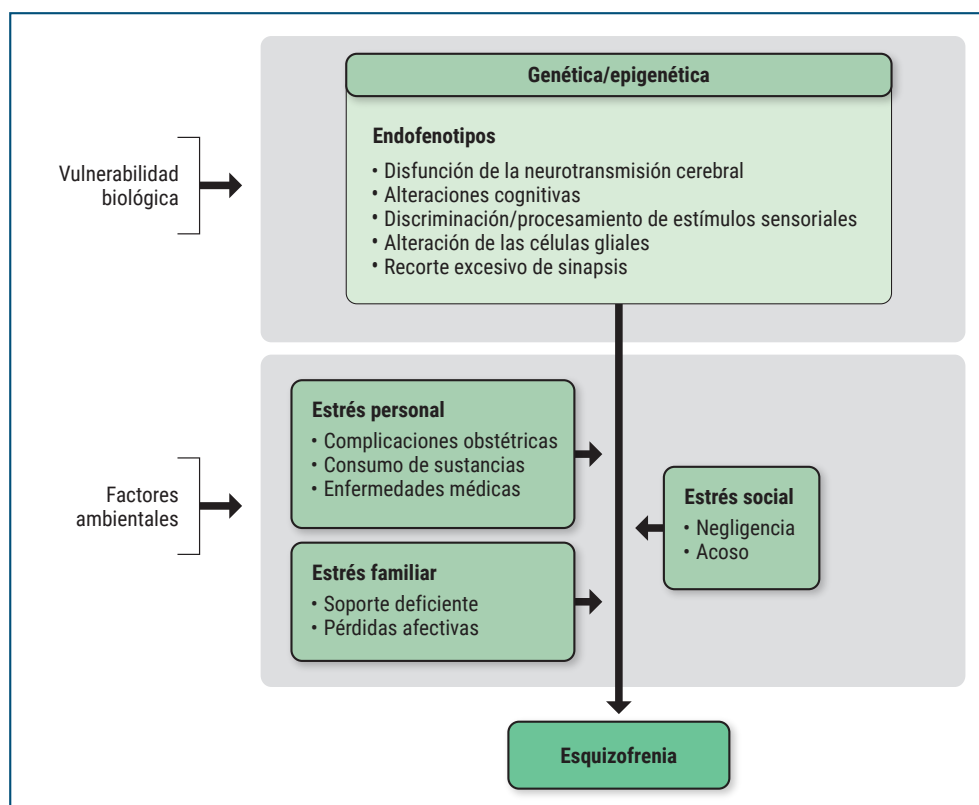


Figura 6.1-1. Modelo diátesis estrés.

también en personas con padres sanos. Aquellos con formas más graves del trastorno cuentan con un número superior de familiares afectos. Del mismo modo, el riesgo de desarrollar esquizofrenia disminuye en la misma proporción en que se reduce el número de genes compartidos con familiares afectos.

La vía de transmisión sigue un modelo poligénico multifactorial, de forma que múltiples variantes genéticas pueden conferir cierta predisposición para el desarrollo del trastorno, y será la interacción de estos rasgos genéticos con los factores ambientales la que lleve al inicio o no de la esquizofrenia. De hecho, algunos autores consideran que esta interacción gen-ambiente es determinante, de forma que diferentes estresores ambientales (acoso escolar, pérdidas afectivas, estrés laboral o consumo de sustancias, por ejemplo) van a facilitar la expresión de determinados genes asociados al trastorno.

Los estudios de agregación familiar llevados a cabo en gemelos y los estudios de adopción apoyan el papel relevante de la transmisión genética, y constatan que existe una correlación entre la cercanía con un pariente afecto y el desarrollo del trastorno. Las tasas de concordancia en gemelos monocigóticos se acercan al 50 %, cifra claramente mayor que la tasa de ocurrencia hallada en gemelos dicigóticos u otros descendientes, que se sitúa en torno al 8-12 % (**Tabla 6.1-3**).

En la misma línea, el hallazgo de una tasa más alta de esquizofrenia entre los parientes biológicos de una persona adoptada que desarrolla el trastorno, en comparación con la de parientes adoptivos no biológicos, constata el peso de la contribución genética en la etiología de la esquizofrenia. Sin embargo, los mismos datos de prevalencia observada en gemelos monocigóticos demuestran que la mitad de las personas genéticamente vulnerables no van a desarrollar la esquizofrenia, por lo que

existen otros factores no genéticos de tipo biológico, o de tipo ambiental, que participan en el desarrollo de la esquizofrenia modificando el riesgo y actuando como elementos favorecedores o protectores en personas genéticamente vulnerables, lo que hace hincapié en la importancia de la epigenética.

El desarrollo científico actual ha revolucionado la investigación genética de la esquizofrenia. El número de variantes genéticas asociadas con el trastorno sigue aumentando de manera importante. Probablemente, algunos sean hallazgos fortuitos, si bien los estudios genéticos de ligamiento y asociación han proporcionado una fuerte evidencia en relación con varios genes candidatos específicos que contribuyen al desarrollo de la esquizofrenia. Estos genes están involucrados en la transmisión sináptica de diferentes receptores de mono-

Tabla 6.1-3. Prevalencia del diagnóstico de esquizofrenia según grado de parentesco

Población y parentesco	Prevalencia de diagnóstico de esquizofrenia
Población general	1 %
Hermano no gemelo	8 %
Gemelo dicigótico de un paciente con esquizofrenia	12 %
Hijo de progenitor con esquizofrenia	12 %
Hijo de dos progenitores con esquizofrenia	40 %
Gemelo monocigótico	47 %

minas, fundamentalmente aquellos implicados en la neurotransmisión dopaminérgica, así como en la glutamatérgica.

Los estudios de variación del número de copias sugieren que hasta un 5 % de la heredabilidad se puede deber a variantes genéticas raras pero altamente penetrantes que incluyen genes involucrados en la regulación de la función sináptica y el neurodesarrollo. Sin embargo, la mayor parte del riesgo genético para desarrollar esquizofrenia parece explicarse por la existencia de variantes genéticas comunes con un efecto pequeño pero acumulativo. Los estudios de asociación del genoma completo han identificado varios *loci* de interés relacionados con la codificación de receptores de dopamina y glutamato, la formación de espinas dendríticas, la poda sináptica y otros aspectos considerados esenciales para el neurodesarrollo. Los estudios genéticos, además, evidencian mutaciones responsables de cambios en la expresión habitual de las proteínas implicadas en la migración neuronal y de células gliales, la proliferación celular, el crecimiento axonal, la sinaptogénesis y la apoptosis o muerte celular programadas que parecen tener un papel en el desarrollo de la esquizofrenia.

Por último, trabajos recientes apuntan hacia una vulnerabilidad genética común entre la esquizofrenia y el trastorno afectivo bipolar, así como entre la esquizofrenia y el trastorno generalizado del desarrollo. Partiendo de esta base de vulnerabilidad genética común, la presencia de factores de vulnerabilidad genética específicos de cada trastorno, así como la interacción con los diferentes estresores y factores de protección ambientales, facilitarán el desarrollo de cada trastorno en concreto.

Factores neurobiológicos

Hay que diferenciar las alteraciones relacionadas con los sistemas de neurotransmisión neuronal de las alteraciones anatómicas.

Alteraciones relacionadas con los sistemas de neurotransmisión neuronal

Dentro de las alteraciones relacionadas con los sistemas de neurotransmisión neuronal, se encuentran la neurotransmisión dopaminérgica, la serotoninérgica, la gabaérgica, la glutamatérgica y la noradrenérgica.

Neurotransmisión dopaminérgica

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia apoya la existencia de una disregulación dopaminérgica cerebral, basada en una hipodopaminergia en las regiones prefrontales y una hiperdopaminergia en las regiones límbicas y subcorticales. La hipodopaminergia en la zona prefrontal se ha relacionado con el déficit cognitivo y la presencia de síntomas negativos. La hiperdopaminergia en regiones subcorticales y límbicas, por el contrario, se ha considerado la principal implicada en la aparición de los síntomas positivos del trastorno.

En la misma línea, los estudios de necropsias y tomografía por emisión de positrones han demostrado que las personas con esquizofrenia presentan una mayor densidad de receptores de dopamina D₂ a nivel subcortical, hecho que sugiere

un aumento en la capacidad de síntesis de dopamina. Estos hallazgos aparecen localizados en el área del cuerpo estriado asociativo, y se han correlacionado con una mayor presencia de síntomas positivos y una mejor respuesta al tratamiento en personas con esquizofrenia.

Diferentes hechos apoyan la disfunción dopaminérgica como un factor etiopatogénico importante en la esquizofrenia. El más evidente es la eficacia de los fármacos antipsicóticos, que bloquean los receptores dopaminérgicos, para el manejo de los síntomas positivos. En esta línea, también supone un apoyo la relación hallada entre la buena respuesta clínica tras la administración de antipsicóticos y el descenso de las concentraciones plasmáticas de ácido homovanílico (principal metabolito de la dopamina). La aparición de síntomas psicóticos positivos tras la administración de sustancias que activan el sistema dopaminérgico (como la cocaína o las anfetaminas) pone también de relieve la importancia de la transmisión dopaminérgica en la etiopatogenia de la esquizofrenia. Finalmente, el hecho de que algunas funciones reguladas por la dopamina, como la inhibición prepulso, se muestren alteradas en personas con esquizofrenia termina de poner evidencia al papel central del sistema de neurotransmisión dopaminérgico en este trastorno. Parte de las anomalías en el sistema dopaminérgico reflejan una disfunción biológica basal predisponente, pues buena parte de ellas preceden a la aparición del trastorno; algunas se han identificado en personas consideradas de alto riesgo para el desarrollo de esquizofrenia.

Neurotransmisión serotoninérgica

Las hipótesis actuales relacionan la disregulación de la activación serotoninérgica tanto con los síntomas positivos como con los negativos. La implicación de este neurotransmisor procede, fundamentalmente, de los estudios donde se han utilizado con éxito los antipsicóticos de segunda generación con un componente de actividad antagonista de receptores de la serotonina subtipo 5HT_{2A} en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia.

Respecto a si existe una hiperactividad o una hipoactividad serotoninérgica cerebral en pacientes con esquizofrenia, los distintos trabajos realizados en esta área no son taxativos, aunque, como en el caso del sistema dopaminérgico, lo más probable es que puedan coexistir ambas situaciones en diferentes regiones o circuitos cerebrales.

Neurotransmisión gabaérgica

Este neurotransmisor inhibitorio también se ha implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia. Los hallazgos coinciden en que algunos pacientes podrían presentar una pérdida de neuronas gabaérgicas con la consiguiente disminución de los niveles de ácido gamma-aminobutírico en el hipocampo. Esta pérdida podría provocar una hiperactividad indirecta de las neuronas tanto dopaminérgicas como noradrenérgicas implicadas en la fisiopatología del trastorno.

Neurotransmisión glutamatérgica

La hipofunción de un tipo de receptor del glutamato (el N-metil-D-aspartato [NMDA]) se ha propuesto como

causa posible para explicar tanto los síntomas positivos de la esquizofrenia como los negativos, ya que los antagonistas de receptores NMDA, como la ketamina o la fenciclidina, mimetizan estos síntomas, mientras que los agonistas de estos receptores, como la glicina y la D-cicloserina, los pueden atenuar. Esta hipofunción altera el balance inhibitorio-excitatorio del sistema nervioso central mediado por el glutamato y la dopamina, además de inducir un efecto neurotóxico directo.

Es más, existen otros mecanismos moleculares que regulan la síntesis y el metabolismo del glutamato que pueden contribuir al aumento de este a nivel sináptico y, como consecuencia, a la aparición de los síntomas del trastorno. Se están realizando actualmente numerosos ensayos clínicos con nuevas moléculas para el tratamiento de la esquizofrenia, cuyo mecanismo de acción principal actúa sobre el sistema glutamatérgico. La mayor parte de estos psicofármacos glutamatérgicos se proponen como tratamiento coadyuvante al tratamiento antipsicótico convencional (que actúa sobre el sistema dopaminérgico) para intentar la mejora de síntomas negativos y cognitivos.

Neurotransmisión noradrenérgica

Ha sido el sistema de neurotransmisión menos implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia, aunque podría desempeñar un importante papel a través de su relación con el estrés. Los estudios *post mortem* en personas con esquizofrenia han demostrado una disminución de receptores muscarínicos y nicotínicos en las áreas de los núcleos caudado y putamen, en el hipocampo y en áreas concretas de la corteza prefrontal. Estos receptores desempeñan un papel en la regulación de sistemas neurotransmisores involucrados en la cognición, que podrían explicar parte de las alteraciones cognitivas observadas en las personas con esquizofrenia.

Alteraciones anatómicas

Hoy en día son muchos los hallazgos anatómicos descritos con mayor frecuencia en personas afectadas, si bien todavía no se ha encontrado una base neuropatológica específica capaz de explicar todos los síntomas y el curso del trastorno (Tabla 6.1-4).

Los hallazgos apuntan a que las alteraciones encontradas en personas con esquizofrenia se adecúan más a un trastorno del neurodesarrollo que a un problema neurodegenerativo, si bien ambas hipótesis pueden coexistir. Las alteraciones del neurodesarrollo podrían activar procesos neurobiológicos relacionados con la toxicidad neuronal susceptibles de favorecer la activación de procesos neurodegenerativos en el sistema nervioso central.

Los estudios de tomografías computarizadas llevadas a cabo en personas con esquizofrenia han mostrado un aumento considerable del tamaño de los ventrículos laterales y el tercer ventrículo, además de una disminución en el volumen cortical global. Esta disminución de la materia gris cortical de predominio prefrontal se ha objetivado ya en las etapas iniciales de la esquizofrenia, y se ha propuesto como un posible marcador de riesgo en personas que todavía no han desarrollado el trastorno.

Tabla 6.1-4. Neuropatología de la esquizofrenia

Hallazgos macroscópicos
Aumento de los ventrículos laterales y el tercer ventrículo
Disminución del volumen cortical
Disminución del volumen del lóbulo temporal
Aumento del volumen de los ganglios basales tras la introducción del tratamiento antipsicótico
Reducción del tamaño de los núcleos talámicos pulvinar y mediodorsal
Reducción del volumen de la amígdala
Anomalías del cuerpo calloso
Reducción del volumen de la sustancia gris de la circunvolución temporal superior
Hallazgos histológicos
Ausencia de gliosis como característica intrínseca
Disminución del tamaño neuronal en corteza e hipocampo
Reducción del número de neuronas en el tálamo dorsal
Otros hallazgos
No existe una mayor prevalencia de enfermedad de Alzheimer en personas diagnosticadas de esquizofrenia

Estas alteraciones anatómicas están en consonancia con los resultados arrojados por los estudios de neuroimagen funcional que apoyan la existencia de una hipofrontalidad, con datos que indican una disminución del flujo sanguíneo cerebral frontal y un descenso de consumo de glucosa en esas regiones. Además, estas alteraciones son apoyadas por la constatación de un aumento de los niveles de dopamina en el cuerpo estriado ventral y de una disminución en la corteza frontal, así como de un aumento de los niveles de glutamato, particularmente en las áreas prefrontal y temporal medial.

Se ha objetivado, además, una reducción de la simetría en varias áreas del cerebro (incluidos los lóbulos temporal, frontal y occipital), que podría haberse instaurado durante el desarrollo fetal y ser indicativa de una interrupción en la lateralización del cerebro durante el neurodesarrollo.

Los estudios *post mortem* también han identificado una reducción de la densidad neuronal de la amígdala, el hipocampo y el giro parahipocampal, datos que están secundados por recientes estudios funcionales que indican que no solo hay una reducción del tamaño, sino también del funcionamiento, como sugiere la alteración de la transmisión de glutamato, que apoya la implicación del sistema límbico y las emociones en la génesis del trastorno.

A nivel talámico también se ha objetivado una reducción del volumen del núcleo dorsal medial del tálamo y, como consecuencia, una alteración de las conexiones recíprocas entre este y la corteza prefrontal, así como una reducción del número total de neuronas, oligodendrocitos y astrocitos no atribuible al uso de fármacos.

Los trastornos de la marcha y del movimiento asociados a la esquizofrenia, que se han descrito incluso en pacientes sin tratamiento antipsicótico, han apoyado la probable implicación del cerebelo y los ganglios basales en la patogénesis del trastorno, con estudios que sugieren la existencia de una reducción del volumen del globo pálido y la sustancia negra.

Por último, los datos que indican si se trata de alteraciones anatómicas estáticas o progresivas son todavía no concluyentes, aunque, dado el elevado número de alteraciones descritas, parece lógico pensar que ambos tipos de situaciones puedan coexistir en diferentes áreas o estructuras encefálicas.

Alteraciones neurofisiológicas

Los estudios electroencefalográficos indican que las personas con esquizofrenia presentan registros anormales, en los que destaca la disminución de la actividad α , el aumento de la actividad θ y δ , una mayor actividad epileptiforme cuando se compara con personas sanas y, posiblemente, más anomalías electrofisiológicas en el hemisferio izquierdo que varían en función de la predominancia de síntomas positivos o negativos.

Además, en el estudio de los potenciales evocados en personas con esquizofrenia, destaca la existencia de alteraciones en varios potenciales evocados (P50, P300, N100 y potencial de disparidad). Las alteraciones en la onda P50 reflejan una sobrecarga sensorial que dificulta discriminar la información importante de la irrelevante. Se ha planteado que este hallazgo podría relacionarse con la aparición de las alucinaciones auditivas. La onda P300 presenta característicamente una disminución de su amplitud. Esta última alteración se ha postulado como marcador de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia, debido a la elevada heredabilidad que presenta (que se sitúa en torno al 70-80 %). Estos datos neurofisiológicos probablemente indican que, aunque los pacientes con esquizofrenia son inusualmente sensibles a los estímulos ambientales (potenciales evocados tempranos más grandes), compensan esa hipersensibilidad interfiriendo con el procesamiento de la información en los niveles corticales superiores (potenciales evocados tardíos más pequeños).

Los déficits de inhibición prepulso indican la existencia de una disfunción de activación sensoriomotora. Por lo general, un prepulso o estímulo débil tiende a disminuir la reacción de sobresalto a un estímulo posterior más potente. Esta característica fisiológica está alterada en personas diagnosticadas de esquizofrenia, así como en familiares de primer grado, así que se postula como un posible marcador de riesgo para el desarrollo del trastorno. Del mismo modo, la presencia de movimientos sacádicos (desplazamientos rápidos de la fijación de la mirada), registrados en el 50-85 % de las personas afectadas se ha propuesto como un marcador de rasgo de esquizofrenia independiente del estado sintomático y del tratamiento farmacológico, hecho que se ha demostrado también en familiares de primer grado sanos.

La coincidencia de estos hallazgos en diferentes trastornos psicóticos (no solo en esquizofrenia) sugiere que diferentes trastornos de la esfera psicótica podrían compartir una base etiopatogénica común; en función de las interacciones genético-ambientales, desarrollarán una determinada expresión

sintomática compatible con una esquizofrenia, con un trastorno esquizoafectivo, con un trastorno bipolar o bien con otros trastornos pertenecientes al grupo de las esquizofrenias y trastornos relacionados.

Alteraciones de neuroimagen

La introducción de las técnicas de neuroimagen en el ámbito de la esquizofrenia ha confirmado la implicación de la vía dopaminérgica en el trastorno, así como la existencia de disfunciones cognitivas y de alteraciones estructurales y en la sustancia blanca. Las técnicas de neuroimagen estructural comenzaron a aplicarse en la esquizofrenia con el propósito de encontrar regiones de interés para la observación de alteraciones estructurales. Estas, la tomografía computarizada y la resonancia magnética objetivan una disminución del volumen cerebral en un 20-30 % de los pacientes con esquizofrenia y una serie hallazgos estructurales que aparecen replicados en los estudios de imagen (v. **Tabla 6.1-4**).

Estudios más exhaustivos mediante técnicas de parcelación del lóbulo frontal con resonancia magnética objetivan alteraciones en el área frontal ventral, la corteza orbitofrontal y la circunvolución recta, tanto en pacientes con primeros episodios psicóticos como en aquellos de evolución crónica; estos estudios relacionan la disminución del volumen de la sustancia blanca de la corteza prefrontal con la presencia de síntomas negativos.

Los estudios de resonancia magnética también han hallado asociaciones entre los síntomas psicóticos positivos y el tamaño del hipocampo, la circunvolución temporal superior y el lóbulo temporal, así como entre la disfunción ejecutiva, los síntomas negativos y el tamaño de la corteza prefrontal.

La imagen mediante tensor de difusión permite cuantificar la difusión del agua en el tejido cerebral, de manera que sus alteraciones indican una reducción en el grado del orden tisular. Estudios realizados en personas con esquizofrenia muestran un incremento en la difusión en el interior de los lóbulos prefrontal y temporal, además de anomalías en los haces de fibras que conectan estas regiones. Algunos estudios han descrito cambios en el cuerpo calloso y anomalías en la difusión de la cápsula interna que se han relacionado con la presencia de alucinaciones auditivas; otros estudios han encontrado alteraciones de la sustancia blanca prefrontal que se han correlacionado con los síntomas negativos, las alteraciones de conducta y la impulsividad.

Las técnicas de neuroimagen funcional proporcionan un mapa de las áreas de activación o de desactivación neuronal en el cerebro, asociadas a una tarea cognitiva determinada, y aportan información sobre la fisiopatología del trastorno *in vivo*.

Tanto la tomografía por emisión de positrones como la tomografía computarizada por emisión de fotón único proporcionan información sobre la actividad neuronal: a través del metabolismo, en caso de la primera; o de la perfusión cerebral regional, en el de la tomografía computarizada por emisión de fotón único. La investigación llevada a cabo con estas técnicas identificó un patrón de hipofrontalidad y de aumento de la actividad del lóbulo temporal.

La resonancia magnética funcional permite localizar las áreas del cerebro que se activan como respuesta a un estímulo

o función cognitiva, ya que obtiene información sobre el nivel relativo de oxigenación del tejido sin la utilización de un trazador radioactivo. Su aplicación ha permitido identificar una menor activación de las áreas corticales sensitivomotoras al realizar tareas motoras, una menor activación de la circunvolución temporal superior en respuesta a los estímulos auditivos durante las alucinaciones auditivas, una menor activación de la corteza prefrontal ante tareas cognitivas complejas y una reducción de la activación de la amígdala ante estímulos emocionales, que se exacerba ante la presencia de sintomatología psicótica positiva. Finalmente, existen otras técnicas, como la espectroscopia por resonancia magnética, que se han empleado para identificar los cambios o alteraciones neuroquímicas en determinadas regiones del cerebro de pacientes con esquizofrenia.

Alteraciones neuroendocrinas

El hallazgo más contrastado es el de la existencia de un estado de hipercortisolemia, con la consiguiente alteración de la prueba de supresión de la dexametasona. Este hallazgo puede ser causa o efecto del trastorno, puesto que el estrés se ha relacionado con el inicio, y las recaídas de los pacientes con esquizofrenia, pero las consecuencias propias del trastorno también pueden generar estrés en el paciente.

Algunos datos más específicos sugieren concentraciones reducidas de la hormona luteinizante y la hormona estimulante del folículo; estas concentraciones se relacionan con la edad de inicio y la duración del trastorno. También se han identificado anomalías en la liberación de prolactina y otros neuropéptidos; se correlacionan con la presencia de síntomas negativos.

Alteraciones neuroinmunitarias

La existencia de enfermedades autoinmunitarias y procesos inflamatorios capaces de causar psicosis (como la encefalitis antirreceptor de NMDA), unida a los datos publicados que reportan una disminución de producción de la interleucina-2, una reducción del número y la capacidad de respuesta de los linfocitos periféricos, una disminución de la reactividad celular y humoral de las neuronas, junto con la presencia de autoanticuerpos en personas con esquizofrenia, apoyan la existencia de un componente autoinmune.

Factores ambientales

Algunos estudios han señalado la influencia de las relaciones familiares y el estilo de comunicación familiar, los acontecimientos vitales estresantes y los procesos ambientales como factores de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia.

La teoría del doble vínculo de Gregory Bateson focalizó, al comienzo de los años 1950, el origen de la esquizofrenia en el estilo de relación y la interdependencia entre los miembros de una familia. El planteamiento de una visión sistémica, donde causas y efectos se interrelacionan de manera circular, supuso un planteamiento innovador respecto a los planteamientos causales unidireccionales propios de la medicina tradicional (y asumidos por las corrientes psicodinámicas y las conductistas

propias de la época). La teoría del doble vínculo y de los sistemas familiares de comunicación alterados surgieron con el objetivo de explicar las causas de la esquizofrenia, que Bateson asociaba con patrones de comunicación familiar inadecuados, concretamente con dilemas comunicativos fruto de la contradicción entre dos mensajes o dos peticiones simultáneas imposibles.

El autor centraba el foco del problema en que, ante la situación de doble vínculo (dos mensajes contradictorios), la imposibilidad de cumplir una demanda sin desobedecer otra sumerge al paciente en un estado de angustia respecto a la relación y de inseguridad sobre su propia realidad que le lleva a escapar a través del delirio y las alteraciones de conducta, pues solo una comunicación y un comportamiento anómalos pueden dar respuesta a una forma comunicacional familiar ambigua. Aunque esta teoría quedó obsoleta con el paso de los años, dio paso a planteamientos que ponen el foco en el estilo comunicacional de las familias con personas afectas de esquizofrenia, pero ya no desde una perspectiva etiológica.

Así, desde una perspectiva puramente descriptiva, el desacuerdo entre los mensajes verbales de afecto y los no verbales de rechazo se encuadra, de manera amplia, dentro del concepto de emoción expresada. Una alta emoción expresada caracterizada por altos niveles de criticismo, hostilidad o sobreimplicación emocional hacia el paciente supone un estado de estrés que se ha asociado con una mayor tasa de recaídas durante la evolución y un peor pronóstico.

Estudios centrados en la identificación de procesos infecciosos o neurotoxicidad vírica han arrojado resultados no concluyentes, si bien es cierto que, desde una perspectiva epidemiológica, continúa existiendo una relación entre las infecciones por el virus de la gripe influenza durante la gestación y en el momento del nacimiento y la mayor prevalencia de la esquizofrenia. Lo anterior puede estar relacionado con los cambios inflamatorios e inmunitarios ocasionados a nivel cerebral que, años después, dificultan que el cerebro responda de manera óptima a las demandas de la vida adulta.

Los déficits nutricionales, la escasez de vitamina D y ácido fólico, el consumo de sustancias durante la gestación, los problemas obstétricos y la patología perinatal se han considerado factores de riesgo tempranos. En la misma dirección, el aislamiento social, el acoso escolar, el trauma infantil, las pérdidas afectivas y la negligencia parental aparecen como posibles favorecedores del desarrollo del trastorno. En la vida adulta, los cambios académicos u ocupacionales, las pérdidas afectivas, el desempleo, la pobreza y la migración se recogen como posibles factores precipitantes.

En el marco de la hipótesis de vulnerabilidad-estrés, estos estresores ambientales pueden actuar interfiriendo en el desarrollo cerebral normal que tiene lugar durante la poda sináptica, o también favoreciendo cambios epigenéticos que van a influir en la transcripción de genes precipitando el inicio del trastorno. También podrían actuar los estresores ambientales a través de la elevación de los niveles de cortisol, desencadenando procesos inflamatorios o mediante la interacción de otros procesos fisiológicos complejos que afectan al sistema nervioso central en personas vulnerables.

Además, la investigación establece una relación directa entre el consumo de sustancias y el desarrollo de la esquizo-

Factores psicológicos

Desde la psiquiatría evolucionista, se han propuesto varias hipótesis para explicar la esquizofrenia. En algunas de ellas, se señala que este trastorno podría ser una consecuencia del desarrollo cerebral de la especie humana, que incluye las funciones del lenguaje. También se ha planteado el papel adaptativo que los rasgos esquizotípicos han podido desempeñar en la evolución de la especie: la aparición de líderes carismáticos con nuevas ideas, que podían llevar a la escisión del grupo inicial, con lo que se crearían nuevos grupos y habría mayor posibilidad de crecimiento poblacional y cultural.

Modelos integradores para explicar la esquizofrenia

La diversidad de datos etiopatogénicos encontrados en los distintos estudios ha generado tres importantes modelos integrativos que permiten comprender la patogenia de este trastorno: el modelo bidireccional, el modelo de vulnerabilidad al estrés y la hipótesis de los dos impactos.

Modelo bidireccional. Postula que la alteración inicial consistiría en una hipofunción dopaminérgica cortical prefrontal, que sería la responsable de los síntomas negativos. La disfunción de esta área provocaría, por la falta de inhibición, una hiperactivación de estructuras subcorticales y límbicas, que serían las responsables de los síntomas positivos. Se considera que una de las principales funciones de la corteza prefrontal es la del filtrado de los diferentes estímulos sensoriales que recibe el sujeto. El circuito mesolímbico, representado por el área tegmental ventral y el núcleo *accumbens*, está relacionado con la atribución de relevancia motivacional a aquellos estímulos que tienen valor de supervivencia. Por último, el hipocampo compara la información recibida con la almacenada, y establece una predicción del significado de esta información. Se considera que estos tres elementos presentan un funcionamiento disfuncional en los pacientes con esquizofrenia. De esta forma, un deficiente filtrado (corteza prefrontal) provoca una inundación de estímulos sensoriales, lo que posibilita la formación de asociaciones aberrantes que no pueden ser ignoradas por el sujeto, ya que han adquirido una importante relevancia motivacional, y se transforman en alucinaciones. El sujeto intenta comparar esta experiencia con las previas y, dada la dificultad de hacerlo, puesto que inicialmente no existía una experiencia similar, comienza a configurar una nueva realidad que intente explicar lo que está vivenciando. Este proceso es el inicio de las ideas delirantes (Fig. 6.1-2).

Modelo de vulnerabilidad al estrés. Es un marco general compatible con lo anterior e integra aspectos biológicos, psicosociales y ambientales. Según este modelo, las alteraciones genéticas y los factores biológicos determinan una vulnerabilidad premórbida (diátesis) específica, que facilita la descompensación por factores estresantes ambientales. Los episodios psicóticos se precipitarán por situaciones de sobreexigencia en individuos predispuestos (v. **Fig. 6.1-1**).

Hipótesis de los dos impactos. Parte también de una vulnerabilidad biológica que ocasiona una disfunción cortical (primer impacto) caracterizada por una excesiva poda

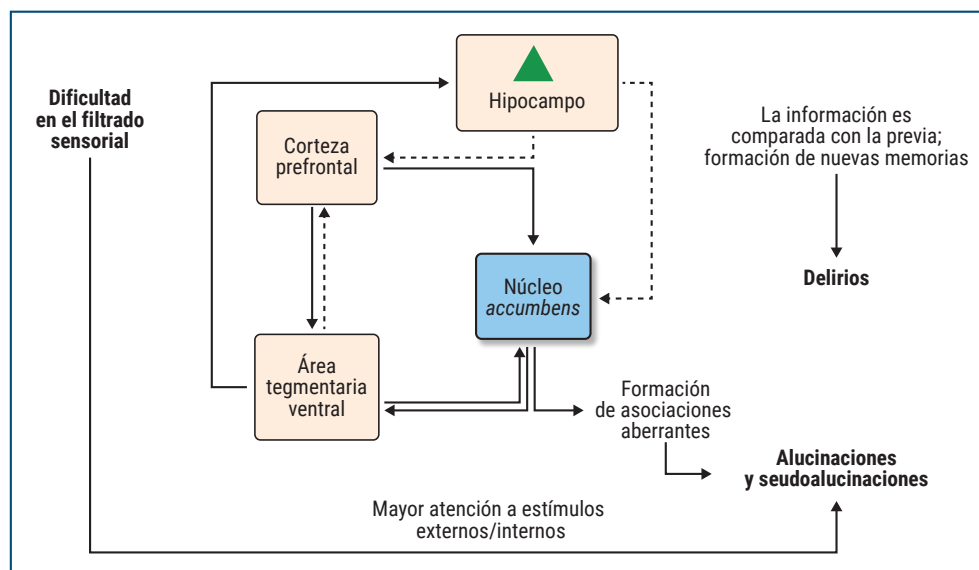


Figura 6.1-2. Modelo bidireccional de etiopatogenia en la esquizofrenia.

neuronal producida durante el neurodesarrollo. Dichas alteraciones conllevan disfunciones en la neurotransmisión glutamatergica (que es excitatoria), por lo que este deficiente control se traduce, ante situaciones de estrés acontecidas durante la adolescencia (segundo impacto), en una sobre-activación de las estructuras subcorticales y límbicas, con el consiguiente estado de hiperdopaminergia que marca el inicio del trastorno. El exceso de dopamina que se produce favorece la sensibilización (sensibilización endógena) de los propios circuitos mesolímbicos, que contribuyen a los procesos de excitotoxicidad y estrés oxidativo, lo que favorece la progresión del trastorno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes con esquizofrenia pueden ser muy variadas, pero, al igual que en la mayoría de las patologías médicas, el clínico debe tener en cuenta que no existe ningún signo o síntoma patognomónico del trastorno. La expresión clínica, además, puede cambiar a lo largo del curso de la esquizofrenia. Es habitual que los síntomas positivos iniciales vayan dejando paso a manifestaciones propias de síndromes deficitarios donde predominan más los déficits cognitivos y los síntomas negativos. Para evitar un error diagnóstico y terapéutico, así como la estigmatización del sujeto, se deberá tener en cuenta la presencia de otras enfermedades o el uso de sustancias de abuso que pudieran explicar los síntomas psicóticos, el nivel intelectual del paciente y las creencias propias de su cultura.

De forma general, los síntomas de esquizofrenia se han dividido en tres grandes grupos: positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos son comportamientos anormales, síntomas no esperados que están presentes; caracterizan el episodio psicótico agudo y son fácilmente identificables por el entorno sociofamiliar e incluso por el propio paciente. Los trastornos de la percepción (o alucinaciones), los trastornos del curso y del contenido del pensamiento (o delirios) y los trastornos de la conducta (o desorganización) constituyen los principales síntomas positivos.

Los síntomas negativos representan una pérdida del funcionamiento normal del cerebro. Durante mucho tiempo han sido reconocidos como los más devastadores entre todas las manifestaciones de la esquizofrenia. Sin embargo, actualmente no se consideran un constructo unitario y deben abordarse desde la existencia de, al menos, dos subdominios diferentes: la expresión disminuida (que incluye la alogia y el afecto embotado) y la motivación-apatía (que se refiere a déficits experienciales, e incluyen la asociabilidad, la abulia y la anhedonia) (Tabla 6.1-5).

Los síntomas negativos están presentes en las etapas prodrómica e inicial de la esquizofrenia, son persistentes, se acentúan con la edad, se comportan independientemente de la cognición o la afectividad, presentan escasa respuesta al tratamiento farmacológico y, lo que es más importante, son los principales determinantes del deterioro de la funcionalidad y la calidad de vida, que en la actualidad se han convertido en las principales dianas terapéuticas en personas con esquizofrenia.

Tabla 6.1-5. Síntomas negativos de la esquizofrenia

Subdominio	Síntoma	Consecuencia
Expresión disminuida	Alogia	Alteración de la comunicación
	Afecto aplanado	Disfunción del afecto
Motivación-apatía	Asociabilidad	Disfunción social
	Anhedonia	Pérdida de la capacidad de sentir o anticipar placer
	Abulia	Ausencia de motivación

Los síntomas cognitivos de la esquizofrenia incluyen:

- La neurocognición:
 - Hace referencia a los procesos atencionales y de procesamiento de la información.
 - Se ha considerado el síntoma central de la esquizofrenia.
- La cognición social:
 - Se refiere a las operaciones mentales que subyacen en las interacciones sociales y que incluyen la habilidad humana de percibir las intenciones y las inclinaciones de los demás.

Tanto la neurocognición como la cognición social están compuestas por diferentes dominios. La iniciativa Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (conocida como MATRICS), del National Institute of Mental Health (Estados Unidos), identificó siete dominios cognitivos alterados en personas con esquizofrenia: la velocidad de procesamiento, la atención/vigilancia, la memoria de trabajo, el aprendizaje y la memoria verbales, la memoria y el aprendizaje visuales, el razonamiento y la resolución de problemas y la cognición social. La cognición social, a su vez, está compuesta por cuatro subdominios descritos de manera más reciente: la percepción emocional, la teoría de la mente, el estilo atribucional y el conocimiento social.

Las personas con esquizofrenia presentan déficit en todos estos dominios cognitivos tanto en el área de la neurocognición como en la cognición social. Estos déficits cognitivos van a determinar el nivel de discapacidad funcional de las personas afectadas, quizás en mayor medida que los síntomas positivos propios del trastorno. Los déficits cognitivos se han descrito en pacientes con esquizofrenia crónica y en aquellos con un primer episodio de esquizofrenia, así como en personas de alto riesgo e incluso en familiares de primer grado sanos. Se detectan antes del primer episodio psicótico, presenta un patrón difuso y heterogéneo que incluye todos los dominios cognitivos y se mantiene estable hasta la sexta década de la vida, cuando progresa, probablemente, en relación con el envejecimiento. Se estima que las personas con esquizofrenia presentan un rendimiento cognitivo entre una y dos desviaciones estándar por debajo de la media cuando se compara con población sana. Esto se ha comprobado tanto en pacientes de larga evolución como en aquellos con un primer episodio psicótico.



No existe ningún signo o síntoma patognomónico de la esquizofrenia. El diagnóstico se realiza sobre la base de la presencia de criterios clínicos.

Alteraciones sensorio perceptivas

Cualquiera de los sentidos puede verse afectado por experiencias alucinatorias en pacientes con esquizofrenia, si bien las alucinaciones auditivas son las más comunes. Estas se suelen presentar como voces amenazantes, obscenas, acusatorias o insultantes. Otras veces son de tipo imperativo (ordenan conductas al sujeto). Las clásicamente más referidas aparecen como voces dialogantes que conversan entre sí o con el propio paciente, o como voces comentadoras de su vida y comportamiento. En ocasiones, su propio pensamiento es percibido como audible para él. Las alucinaciones auditivas en la esquizofrenia, además, pueden ser percibidas en el espacio exterior, las llamadas alucinaciones verdaderas, o bien en el espacio interno, esto es, dentro de la cabeza, las pseudoalucinaciones. Incluso pueden aparecer ambas en un mismo paciente.

Las alucinaciones olfativas y gustativas son más infrecuentes. Como sucede con las auditivas, suelen aparecer acompañando a un delirio. Las alucinaciones cenestésicas o alucinaciones somáticas o viscerales generan la sensación de que existe una alteración en el interior del cuerpo que provoca hormigueo, quemazón o dolor. Las alucinaciones táctiles o hápticas traducen la presencia de sensaciones cutáneas pasivas (el paciente es acariciado, sujetado o quemado) o activas (el propio paciente toca objetos inexistentes). Las alucinaciones visuales son menos frecuentes que las auditivas; su presencia puede apuntar a considerar la posibilidad de un trastorno médico no psiquiátrico o neurológico subyacente.

Alteraciones del pensamiento y del lenguaje

En la esquizofrenia, los trastornos del pensamiento pueden afectar a la forma o el contenido de este (o a ambos). Los trastornos formales del pensamiento reflejan la forma en que los individuos formulan sus ideas a través del lenguaje. Entre los trastornos formales de tipo positivo, se incluyen la incoherencia, el descarrilamiento (o asociaciones laxas), la tangencialidad, la perseverancia y la circunstancialidad. Los trastornos formales de tipo negativo se refieren a la pobreza, tanto en la fluidez verbal como en el contenido del habla (alogia). En la esquizofrenia, pueden aparecer también neologismos y bloqueos del pensamiento.

Los delirios, la manifestación más evidente de los trastornos del contenido del pensamiento, son variados en la esquizofrenia. Pueden cambiar a lo largo de la evolución del trastorno e incorporar diversas temáticas. La más frecuente es la paranoide, con delirios de temática persecutoria.

Otros fenómenos afectan a los límites del yo e incluyen la sensación de que el paciente se ha fusionado físicamente con un objeto externo (un elemento de la naturaleza u otra persona) o que se ha desintegrado y fusionado con todo el universo (identidad cósmica). En ocasiones, hay pensamientos de confusión en relación con el género o a la

identidad sexual. En general, se ha descrito que los delirios suelen tener contenidos bastante inusuales o abigarrados, al contrario que los más propios de los trastornos delirantes crónicos, aunque esta diferenciación clínica no siempre se produce.

Alteraciones de la afectividad

La expresión emocional en las personas con esquizofrenia es también heterogénea y cambiante. En los estadios prodrómicos, ya se pueden observar síntomas ansiosos y depresivos inespecíficos que generan malestar.

Tras la aparición del primer episodio psicótico, son frecuentes las reacciones adaptativas de miedo, preocupación, incertidumbre y perplejidad. Durante las descompensaciones agudas, las emociones pueden traducir estados extremos de afectividad excesivamente activa e inapropiada en forma de ira, pánico, felicidad extática, angustia paralizante, etc. Por el contrario, durante las fases de estabilización y, sobre todo, conforme avanza el trastorno, el afecto se torna ambivalente, indiferente, insulso, plano o embotado, lo que representa estadios avanzados de la esquizofrenia.

Alteraciones de la conducta

Algunos pacientes pueden presentar un comportamiento extravagante, que suele estar relacionado con el contenido de su actividad delirante. También puede ser frecuente que se presenten en la consulta con un aspecto descuidado, debido a la falta de interés por su aseo, propio de las fases intermedias y avanzadas del trastorno, o porque la actividad delirante los tiene tan absortos que desatienden los cuidados básicos (propio de los episodios psicóticos).

Asimismo, las alteraciones motoras son múltiples, y abarcan desde la agitación psicomotora hasta el estupor catatónico. Este, a menudo denominado simplemente *catatonía*, es un estado en el que los pacientes se muestran quietos, inhibidos, mutistas, negativistas y en ocasiones con actitudes de obediencia automática. La torpeza, la rigidez en los movimientos corporales, la bradicinesia, la ecopraxia, las estereotipias, los manierismos y la flexibilidad cética son otras posibles manifestaciones motoras de la esquizofrenia.

Signos neurológicos y cognitivos

Hasta un 50-60 % de las personas diagnosticadas de esquizofrenia presentan signos neurológicos menores que son la expresión de sutiles alteraciones del sistema nervioso que tienen una manifestación mayor durante la infancia. Estos incluyen la disidiadococinesia, la astereognosia, la presencia de reflejos primitivos y la disminución de la destreza, la coordinación motora o el equilibrio. Otros signos neurológicos anormales incluyen tics, estereotipias, muecas, deterioro de las habilidades motoras finas y alteraciones en el parpadeo y en el movimiento del seguimiento ocular.

Además, como se ha señalado, las personas con esquizofrenia presentan déficits en diferentes dominios neurocognitivos y en la cognición social. Estos déficits van a interferir en la funcionalidad psicosocial y en la calidad de vida.

Conciencia de enfermedad

Actualmente, la conciencia de enfermedad se entiende desde una perspectiva multidimensional y continua, más que desde un modelo categórico (existe o no existe conciencia de enfermedad). Incluye la conciencia de padecer síntomas psicopatológicos y un trastorno mental, la conciencia de las consecuencias sociales de la enfermedad mental y la conciencia sobre la necesidad, aceptación y adherencia al tratamiento.

Muchos pacientes con esquizofrenia presentan una adecuada conciencia de enfermedad. Algunos tienen solo conciencia parcial, y en otros casos esta es escasa. En los episodios agudos, suele existir una ausencia o evidente disminución de conciencia de enfermedad; pero, entre episodios, las personas con esquizofrenia pueden presentar un conocimiento adecuado de los síntomas y sus implicaciones.

Dimensiones psicopatológicas en pacientes con esquizofrenia

La gran variedad de síntomas de la esquizofrenia no se presenta por azar: los síntomas se agrupan de forma natural en dimensiones clínicas que constituyen los síndromes básicos postulados por el DSM-5-TR (Tabla 6.1-6).

Estos síndromes clínicos básicos se dividen en seis dominios diferentes: psicótico, desorganizado, psicomotor, afectivo, negativo y cognitivo. Y en cada uno de estos dominios pueden aparecer síntomas, que constituyen la expresión de alteraciones en diferentes áreas psicopatológicas.

Prácticamente todos los pacientes presentan una combinación de más de uno de estos síndromes, que se manifiestan en diferentes grados de expresividad. La existencia de casos puros es excepcional, lo que suele comprobarse cuando se toma en consideración la evolución longitudinal de los sujetos.

Subtipos clínicos

La tradición clínica ha hecho que hasta la CIE-10 y el DSM-IV-TR se mantuvieran los llamados *subtipos de esquizofrenia*. Estos han demostrado tener una baja estabilidad diagnóstica, un dudoso interés pronóstico y una ausencia de respuesta diferencial a un tratamiento específico. En consecuencia, las clasificaciones actuales (DSM-5-TR y CIE-11) no consideran su existencia, aunque se siguen utilizando en el ámbito clínico.

Dado su aún extendido uso en este ámbito, se procede a su descripción en las siguientes líneas.

Esquizofrenia paranoide. Es el subtipo de esquizofrenia más frecuente. Se caracteriza por la presencia de los síntomas positivos de tipo alucinatorio y delirante, generalmente con carácter estructurado. El paciente presenta ideas delirantes de persecución, celos, referencia, o de tener una misión especial que debe cumplir. Las alucinaciones auditivas suelen presentarse en forma de «voces que insultan», «dan órdenes» al paciente o bien comentan entre ellas la conducta de este. A veces, son solo ruidos, risas, murmullos. Las áreas cognitivas y emocionales suelen estar más preservadas que en otros subtipos, sin que predominen los síntomas negativos. Se observa cierta incongruencia afectiva, ira, suspicacia y temor; los trastornos formales del pensamiento no suelen ser los síntomas

Tabla 6.1-6. Síndromes clínicos básicos de la esquizofrenia

Síndromes clínicos básicos	Síntomas psicopatológicos
Psicótico	Alucinaciones
	Distorsión de la realidad
Desorganizado	Trastornos formales del pensamiento
	Afectividad inapropiada
	Trastornos de la conducta
Motor	Hipercinesia/hipocinesia
	Paracinesia
Afectivo	Depresión
	Manía
	Disforia
Negativo	Alogia
	Afecto aplanado
	Asociabilidad
	Anhedonia
	Abulia
Cognitivo	Trastornos de la neurocognición
	Trastornos de la cognición social

más llamativos. El subtipo paranoide es más frecuente en los varones, el inicio es posterior al resto de subtipos clínicos (excepto el residual) y el pronóstico mejora, fundamentalmente por la mejor respuesta terapéutica de los síntomas positivos a los antipsicóticos.

Esquizofrenia hebefrénica o desorganizada. Es un subtipo de aparición temprana en el que existe un predominio de ideas delirantes extravagantes y fragmentadas. Las alteraciones formales del pensamiento son la norma (se observa un lenguaje incoherente, con tendencia a la divagación). La afectividad es inapropiada, pueril, con risas inmotivadas y una grave alteración de la voluntad, con una pérdida marcada de objetivos. Las alucinaciones y las ideas delirantes pueden no ser predominantes. Suele aparecer en adolescentes con rasgos de personalidad caracterizados por la timidez y el retraimiento. Cursan con un gran deterioro global de todas las áreas de la personalidad y en la funcionalidad de la persona afectada.

Esquizofrenia catatónica. La característica esencial y destacada de este tipo de esquizofrenia es la presencia de trastornos psicomotores graves, que pueden ir desde la agitación al estupor, o del negativismo a la flexibilidad cética y la catalepsia (posturas rígidas, extravagantes e inadecuadas mantenidas durante largos períodos). En la actualidad, este tipo es poco frecuente (esta disminución en la frecuencia se pone en relación con el uso de fármacos antipsicóticos).

Esquizofrenia indiferenciada. Se trata de una categoría residual para aquellos cuadros que no cumplen criterios para los subtipos anteriores. En este grupo, la CIE-10 incluía todas las formas atípicas de la esquizofrenia.

Esquizofrenia simple. Se trata de un tipo infrecuente que se caracteriza por un predominio de síntomas negativos desde el inicio del cuadro, sin evidencia de los síntomas positivos en la fase activa. Dada la escasa respuesta al tratamiento antipsicótico, presenta un peor pronóstico, con grave deterioro social y mal funcionamiento en diferentes áreas sociolaborales.

Esquizofrenia residual. Se trata de un cuadro en estado avanzado en el que hay una importante disminución de los síntomas psicóticos positivos, pero persisten los síntomas negativos: aplanamiento afectivo, alergia, falta de iniciativa, empobrecimiento del lenguaje y deterioro del funcionamiento global. Cualquiera de los subtipos previamente expuestos, con el paso del tiempo, puede acabar convirtiéndose en una esquizofrenia residual.

Depresión postesquizofrénica. No se trata realmente de un subtipo de esquizofrenia, sino más bien de una situación clínica caracterizada por un estado depresivo que aparece después de haber sufrido un episodio psicótico. Así, no se puede considerar un subtipo, sino más bien una fase de síntomas depresivos y de retraimiento social que se da al remitir los síntomas psicóticos floridos que caracterizan la fase aguda. En estos casos, aunque pueden coexistir síntomas psicóticos, estos no son los predominantes. Algunos autores consideran que este cuadro no es más que una reacción psicológica adaptativa tras el diagnóstico de esquizofrenia, aunque otros lo han considerado como parte intrínseca del trastorno, que se produce como consecuencia de las alteraciones propias de la esquizofrenia en los sistemas de neurotransmisión.



Las clasificaciones actuales (DSM-5-TR y CIE-11) no consideran la existencia de los clásicos subtipos de esquizofrenia, aunque a nivel clínico se siguen utilizando.

CURSO Y EVOLUCIÓN

En la mayor parte de los pacientes con esquizofrenia, se suelen identificar tres fases o períodos: el prodrómico, el de actividad clínica y el residual, con diferente grado de funcionalidad (Fig. 6.1-3).

Como se ha señalado, la esquizofrenia es un trastorno de inicio en la adolescencia tardía o al comienzo de la vida adulta. Su forma de presentación en forma de síndrome delirante y alucinatorio de instauración brusca no es frecuente, aunque sí característica. El inicio insidioso con síntomas inespecíficos, que en ocasiones pasan desapercibidos, suele marcar el inicio del trastorno, incluso meses antes de la aparición del episodio psicótico.

Estudios descriptivos llevados a cabo en pacientes en fases iniciales evidencian la existencia de síntomas premórbidos previos al inicio de la esquizofrenia. Estos existen antes de que el trastorno sea evidente y aparezca el primer episodio psicótico. Incluyen personalidades tranquilas, reservadas, introvertidas, con una escasa red social y, en ocasiones, aficiones peculiares.

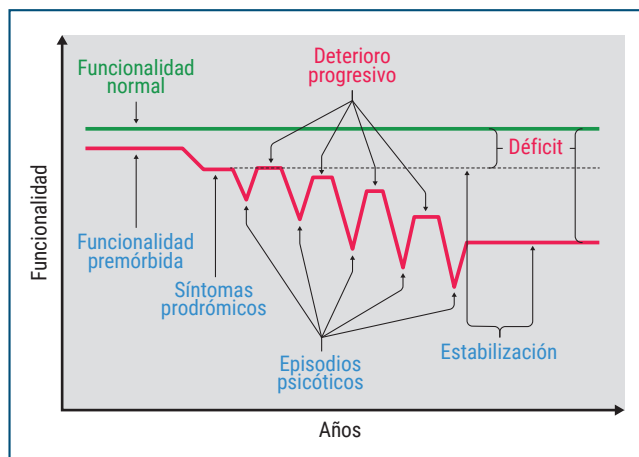


Figura 6.1-3. Curso natural de la esquizofrenia. En verde, se observa una funcionalidad en personas sanas; y en rojo, la funcionalidad en personas con esquizofrenia. Como se aprecia, ya antes del primer episodio psicótico, puede haber un funcionamiento algo por debajo de lo normal, que empeora cuando aparecen los síntomas prodrómicos, y más aún con el primer episodio. Tras este, puede haber una estabilización clínica con una funcionalidad estable (aunque por debajo de lo normal), o bien nuevos episodios psicóticos y un progresivo deterioro en la funcionalidad, hasta llegar a una fase de estabilidad residual.

El inicio habitual o fase prodrómica se caracteriza por la aparición insidiosa de cambios sutiles en el comportamiento, como el aislamiento social, los problemas de rendimiento académico o laboral, la inadecuación afectiva, las explosiones de ira, la tristeza sin motivo y, en ocasiones, la aparición de preocupaciones o intereses nuevos de tipo filosófico, religioso, metafísico o simplemente inusual. Este período de cambios inespecíficos se acompaña en ocasiones de emociones inadecuadas y descontroladas, cambios en la manera de evocar el lenguaje y experiencias perceptivas o ideas extrañas. Su duración puede preceder en meses al inicio de los síntomas psicóticos manifiestos o primer episodio psicótico. Este estado prodrómico es lo que en la actualidad se denomina *estado mental de alto riesgo para el desarrollo de psicosis*, que se ha considerado un período idóneo para la puesta en marcha de acciones de prevención para evitar o disminuir la probabilidad de transición a la siguiente fase de episodio psicótico, como más adelante se explicará.

Tras el período prodrómico, aparece el primer episodio psicótico, fácilmente identificable, pues durante esta fase (fase activa), se desarrollan los síntomas psicóticos positivos propios de la esquizofrenia, como alucinaciones, delirios, discurso inapropiado y conductas desorganizadas. Estos síntomas suelen ceder tras la instauración del tratamiento antipsicótico y pueden reaparecer a lo largo de la evolución del trastorno como nuevos episodios psicóticos (especialmente en pacientes no tratados con antipsicóticos).

El período transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas inespecíficos del trastorno y la instauración del primer tratamiento antipsicótico se conoce como *duración de la enfermedad no tratada* (*duration of untreated illness*) y puede durar meses o incluso años. Por otro lado, el período transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas psicóticos y la instauración del primer tratamiento antipsicótico se conoce como *duración de la psicosis no tratada* (*duration of untreated*).

psychosis) y puede durar semanas o meses. La duración de la psicosis no tratada se ha considerado un factor pronóstico determinante e independiente, de forma que, cuanto menos dure esta, mejor es el curso evolutivo esperable.

Por último, la fase residual de la esquizofrenia hace referencia al estado afectivo, cognitivo y funcional de las personas con esquizofrenia, una vez pasados los primeros años del trastorno. Esta fase se caracteriza por la atenuación de los síntomas positivos, que ya no son prominentes e interfieren en menor medida en la vida del paciente: hay un predominio de la sintomatología negativa y cognitiva.



La evolución de la esquizofrenia es variable y difícil de predecir, ya que depende tanto de factores intrínsecos (por ejemplo, la carga genética del paciente, la adherencia al tratamiento o el consumo de sustancias) como extrínsecos al trastorno (cantidad y calidad de la red social de apoyo, accesibilidad al sistema sanitario, accesibilidad y flexibilidad en el ámbito académico o laboral).

El curso evolutivo está caracterizado por la presencia de exacerbaciones y remisiones de los episodios psicóticos. Se ha señalado que hasta un 25 % de los afectados van a presentar una recuperación completa y duradera, y casi la mitad (40-50 %) van a presentar anomalías residuales leves tras el primer episodio que les permitirán funcionar a nivel personal, social y familiar. Tras el primer episodio psicótico, lo habitual es alcanzar la recuperación de manera gradual y continuar con un funcionamiento subóptimo. Las recaídas son frecuentes, especialmente en pacientes sin tratamiento antipsicótico de mantenimiento. Sin una buena adherencia farmacológica, se ha llegado a describir hasta un 80 % de pacientes con nuevas recaídas, con tan solo un 20 % sin nuevos episodios 5 años después del inicio del trastorno.

Los principales patrones evolutivos descritos son:

- Episodio único con remisión total.
- Episodios repetidos con remisión total interepisódica.
- Episodios recurrentes con síntomas residuales estables.
- Episodios recurrentes con síntomas residuales progresivos.
- Curso crónico.

La prevalencia de estos patrones está en función de los criterios diagnósticos de esquizofrenia o de sistemas nosológicos específicos, aunque se estima que un 10-20 % de los pacientes tienen un único episodio; otro 10-20 %, un curso crónico; y un 40-60 %, un patrón recurrente con nuevos episodios intercalados con períodos libres de síntomas. El patrón evolutivo durante los primeros 5 años después del diagnóstico es un buen indicador de la posterior evolución.

PRONÓSTICO

Tradicionalmente, se ha mantenido que el pronóstico de los pacientes con esquizofrenia sigue la regla de los tercios: un tercio de los pacientes solo tendrá un episodio o escasos episodios psicóticos a lo largo de su vida y presentará un razonable funcionamiento psicosocial; otro tercio presentará un curso caracterizado por varios episodios psicóticos, que remitirán

con ligero deterioro del funcionamiento y repercusión psicosocial; y otro tercio presentará frecuentes episodios o, incluso, un cuadro clínico psicótico positivo de manera continua, con importante deterioro cognitivo y grandes limitaciones en la funcionalidad psicosocial.

El suicidio es la principal causa de muerte prematura entre las personas con esquizofrenia. Hasta un 20-50 % de personas diagnosticadas de esquizofrenia va a realizar un gesto suicida. De estas, un 5-15 % fallecerán por suicidio. La presencia de un episodio depresivo comórbido se ha considerado un importante factor de riesgo de suicidio. La investigación ha identificado factores de riesgo de suicidio en personas con esquizofrenia, entre los que se encuentran la ausencia de síntomas negativos, la ausencia de deterioro cognitivo y la recuperación tras un primer episodio. Los varones jóvenes, aquellos con elevadas expectativas y elevado nivel académico previo al inicio del trastorno presentan mayor riesgo de suicidio. Estos factores, aunque *a priori* pueden parecer contradictorios, se explican por la existencia de una personalidad sana, un conocimiento adecuado del trastorno y sus consecuencias y por las dificultades de adaptación a su situación psicosocial previa. La presencia de episodios de características paranoides y de alucinaciones durante la descompensación, el abuso de sustancias y la existencia de una hospitalización o descompensación recientes (en los últimos 6 meses) también se han asociado a un mayor riesgo suicida.

En relación con el pronóstico, ha de señalarse que el abuso o la dependencia de sustancias, las situaciones de abuso y victimización, así como la estigmatización social y, en ocasiones, la indigencia son complicaciones que también pueden acompañar a las personas con esquizofrenia e interferir negativamente en la evolución del cuadro.

Se han identificado una serie de variables que actúan como factores de buen y mal pronóstico en personas con esquizofrenia (**Tabla 6.1-7**). Algunos tienen relación con la edad, la forma de inicio y la existencia de factores precipitantes, con mejor pronóstico para inicios tardíos del trastorno, con estresores identificables y formas de inicio bruscas; y con pronóstico más desfavorable para aquellos pacientes que comienzan temprano con la esquizofrenia, sin factores de estrés identificables, y en los que los síntomas aparecen de manera insidiosa. El buen ajuste premórbido, la presencia de un cociente intelectual alto, la pertenencia a una minoría étnica y el apoyo familiar y social se encuentran también entre los factores que mejoran el pronóstico. El predominio de síntomas positivos y de sintomatología confusional, así como la existencia de síntomas concomitantes de tipo afectivo, permiten también predecir un mejor pronóstico. El inicio rápido del tratamiento antipsicótico y la existencia de antecedentes familiares de trastornos afectivos también se incluyen entre los factores de buen pronóstico.

DIAGNÓSTICO

Hoy en día, no existen exploraciones complementarias suficientemente sensibles o específicas para diagnosticar la esquizofrenia. Por ello, el diagnóstico continúa siendo clínico y se basa en la existencia de los criterios diagnósticos que exigen las clasificaciones internacionales vigentes. Además, la realización

Tabla 6.1-7. Factores pronósticos en la esquizofrenia

Factores de buen pronóstico	Factores de mal pronóstico
Comienzo agudo	Comienzo insidioso
Comienzo a edad tardía	Inicio a edad temprana
Existencia de factores precipitantes	Ausencia de factores precipitantes
Buen ajuste premórbido	Mal ajuste premórbido
Coeficiente intelectual elevado	Deterioro cognitivo
Estado civil: casado	Estado civil: soltero, separado
Buen apoyo social	Escaso apoyo social
Pertenencia a una minoría étnica	Traumatismo perinatal
Antecedentes familiares de trastornos afectivos	Antecedentes familiares de esquizofrenia
Factores precipitantes identificables	Ausencia de precipitantes
Instauración rápida del tratamiento	Sin remisión tras 3 años
Presencia de síntomas afectivos	Múltiples recaídas
Presencia de síntomas confusionales	Signos neurológicos acompañantes
Presencia de síntomas positivos	Presencia de síntomas negativos
	Comportamiento retraído
	Antecedentes de abuso y maltrato

de una correcta anamnesis que recoja antecedentes de tipo médico, personal y familiar, datos patobiográficos y un registro longitudinal de la historia del trastorno ayudan a orientar el diagnóstico. Del mismo modo, la valoración de la capacidad intelectual y el estudio de los rasgos de personalidad previos al inicio del trastorno pueden ayudar a clarificar el diagnóstico.

La mayoría de las pruebas complementarias se utilizan principalmente para descartar otras causas que pudieran justificar los síntomas clínicos, como el consumo de sustancias o la concurrencia de procesos infecciosos, inflamatorios, nutricionales, metabólicos, tumorales o de cualquier otra índole con repercusión en el funcionamiento cerebral. También se realizan pruebas complementarias para conocer el estado basal del paciente y comprobar si los tratamientos farmacológicos producen alteraciones en los niveles de prolactina, modificaciones del ritmo cardíaco, cambios en el hemograma, etc. Se ha demostrado que el 50 % de las personas con esquizofrenia presentan al menos una patología física o psiquiátrica comórbida. Entre las enfermedades no psiquiátricas más frecuentes destacan las cardiovasculares, metabólicas, endocrinas, neurológicas, infecciosas y los trastornos por abuso o dependencia de sustancias. Por ello, el cuidado de la salud física en las personas con esquizofrenia es un pilar fundamental del abordaje terapéutico integral de estos pacientes.

Existen varias entrevistas diagnósticas y escalas o instrumentos psicométricos capaces de describir el peso de los diferentes síntomas y de medir la gravedad y la repercusión de la esquizofrenia. De hecho, las escalas psicométricas se han convertido en instrumentos esenciales de uso clínico frecuente en cualquier ensayo clínico para el tratamiento de la esquizofrenia.

Entre los instrumentos más utilizados, la Escala del Síndrome Positivo y Negativo para la Esquizofrenia y la Escala Breve de Valoración Psiquiátrica son las más ampliamente difundidas para evaluar la presencia e intensidad de los síntomas. Existen, además, instrumentos capaces de medir aspectos como el rendimiento cognitivo (la MATRICS Consensus Cognitive Battery o la Evaluación Breve de Cognición en Esquizofrenia), el funcionamiento psicosocial (Escala de Funcionamiento Global), la gravedad de la enfermedad y el grado de mejora (Impresión Clínica Global), la actitud hacia la medicación (Inventario de Actitudes hacia la Medicación), la conciencia de enfermedad (Escala de Valoración de la No Conciencia de Trastorno Mental) y la calidad de vida (Escala de Calidad de Vida en la Esquizofrenia).

Existen además escalas aplicadas para monitorizar los efectos secundarios de la medicación (Escala de Efectos Secundarios), los síntomas extrapiramidales (la Escala Simpson Angus), la Escala de Movimiento Involuntario Anormal y la Escala de Acatisia de Barnes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al diagnóstico de esquizofrenia se llega tras haber excluido otras patologías que pudieran justificar los síntomas psicóticos observados en el paciente, como los que a continuación se desarrollan.

Trastornos psicóticos secundarios a enfermedad médica no psiquiátrica o inducidos por sustancias. Las patologías médicas que pueden cursar con síntomas psicóticos son, entre otras, la epilepsia de lóbulo temporal, neoplasias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, traumatismos craneoencefálicos, deterioro cognitivo en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana, déficit de vitamina B₁₂, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Wernicke-Korsakoff y enfermedad de Wilson (Tabla 6.1-8). Las sustancias de abuso también pueden provocar síntomas psicóticos, ya sea durante la intoxicación, como en el caso de la cocaína o el cannabis, o durante el síndrome de abstinencia, como en el caso del alcohol. En estos supuestos, los antecedentes de consumo de sustancias, la presencia de intensas alucinaciones visuales y una rápida respuesta tras iniciar el tratamiento pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial. Cuando se trata de personas sin diagnóstico previo que debutan con síntomas psicóticos en el contexto de estar consumiendo cantidades importantes de sustancias, el diagnóstico de trastorno psicótico inducido frente a esquizofrenia se podrá hacer según persistan o no esos síntomas, una vez que haya cesado el consumo de dichas sustancias.

Trastornos del estado del ánimo. Cuando los episodios depresivos o maníacos cursan con ideas delirantes congruentes con el estado de ánimo (delirios de culpa, ruina o nihilistas en el caso de los cuadros depresivos; y delirios megalomaniacos en el caso de los maníacos), el diagnóstico de un

Tabla 6.1-8. Enfermedades médicas no psiquiátricas que se pueden manifestar con síntomas psicótico

Trastornos neurodegenerativos	Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de Huntington, calcificación de los ganglios basales, esclerosis múltiple, leucodistrofia metacromática
Otros trastornos del SNC	Tumores cerebrales, especialmente del lóbulo temporal y tumores hemisféricos; epilepsia, TCE, anoxia
Enfermedades infecciosas	VIH/sida, encefalitis letárgica, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sífilis, paludismo, encefalitis
Patología vascular	Enfermedad aterosclerótica vascular (especialmente cuando se asocia con lesiones difusas temporoparietales o subcorticales), encefalopatía hipertensiva, hemorragia subaracnoidea, arteritis temporal
Metabopatías	Hipercalcemia, hiponatremia, hipoglucemia, uremia, encefalopatía hepática, porfiria
Endocrinopatías	Enfermedad de Cushing, enfermedad de Addison, hipertiroidismo/hipotiroidismo, panhipopituitarismo
Déficits vitamínicos	Déficit de ácido fólico, B ₁₂ , tiamina, niacina
Fármacos	Corticoides, antibióticos, anticolinérgicos
Sustancias	Cocaína, alucinógenos, anfetaminas, alcohol, cannabis
Toxinas	Mercurio, arsénico, manganeso, talio

SNC: sistema nervioso central; TCE: traumatismo craneoencefálico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

trastorno afectivo bipolar con síntomas psicóticos suele ser más adecuado. Sin embargo, los episodios afectivos unipolares o bipolares con síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo constituyen una de las mayores dificultades en el diagnóstico diferencial de la esquizofrenia. En cualquier caso, la respuesta terapéutica y el curso del trastorno pueden ayudar a distinguir estos trastornos del estado de ánimo de la esquizofrenia.

Trastorno esquizoafectivo. Se diferencia de la esquizofrenia por la coexistencia de síntomas afectivos (ya sea depresivos o de manía) y de tipo esquizofrénico, sin que pueda establecerse una secuencia jerárquica en su aparición. No obstante, el curso del trastorno y la respuesta al tratamiento ayudarán a dilucidar si se trata de uno u otro trastorno.

Trastornos psicóticos agudos y trastorno esquizofreniforme. Se diferencian por su curso temporal, su pronóstico y la duración de los síntomas: en el trastorno psicótico agudo o breve, la duración de los síntomas es superior a 1 día e inferior a 1 mes; y en el trastorno esquizofreniforme, mayor de 1 mes y menor de 6 meses, según el DSM-5-TR.

Trastornos crónicos por ideas delirantes. Antes llamados *paranoia*. A diferencia de la esquizofrenia, las personas con un trastorno de ideas delirantes presentan únicamente uno o varios delirios de al menos 1 mes o más de duración, que suelen presentarse de forma estructurada y sistematizada. Se suele señalar que el contenido de los delirios no suele ser tan extraño como el de los pacientes con esquizofrenia, aunque en la práctica clínica real no siempre es así. Estos sujetos no han presentado alucinaciones auditivas, desorganización ni otros de los síntomas típicos de la esquizofrenia. Además, ni la personalidad ni el comportamiento previos suelen sufrir cambios relevantes con la aparición del cuadro clínico psicótico.

Trastornos de la personalidad (paranoide, esquizoide, esquizotípico, trastorno límite). La diferencia fundamental es que los trastornos de la personalidad son patrones de comportamiento estables y permanentes, en los que la presencia de síntomas psicóticos es esporádica; cuando se presentan, lo

hacen de forma pasajera. Además, no se objetivará la presencia de síntomas negativos o cognitivos; si se objetiva, la intensidad de estos será pequeña.

Simulación o trastorno facticio. Se producen estas situaciones cuando se simulan voluntariamente síntomas psicóticos para conseguir algún tipo de ganancia (de tipo material en la simulación, y de tipo psíquica en el trastorno facticio). Suelen darse en sujetos que o han padecido este tipo de síntomas o los han visto en personas con las que han convivido.

COMORBILIDAD

Durante el curso del trastorno, las personas con esquizofrenia pueden presentar otras patologías médicas tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, así como problemas sociales que aumentan la morbilidad y deterioran su calidad de vida. Los pacientes con esquizofrenia tienen tasas más elevadas de complicaciones médicas en comparación con la población general. El síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares, las arritmias, la resistencia a la insulina, la diabetes, la hipertensión arterial y la obesidad son patologías más prevalentes en estos sujetos que en el resto de la población.

A lo largo del curso de la esquizofrenia, estos individuos también presentan una mayor prevalencia de otros trastornos psiquiátricos, entre los que destacan el abuso o dependencia de sustancias (que alcanza, sin incluir la nicotina, al 40-50 % de los pacientes), los trastornos depresivos, las tentativas de suicidio y algunas conductas disruptivas (que influyen en la estigmatización de estos enfermos). A nivel social, el aislamiento, el desempleo, la estigmatización y la marginación son situaciones frecuentes que también deterioran de manera sustancial la calidad de vida de los pacientes.

PREVENCIÓN

La prevención en la esquizofrenia plantea un reto, puesto que, en la actualidad, no existen marcadores biológicos capaces de

identificar claramente a las personas vulnerables. Por ello, la prevención primaria se centraba en la promoción de la salud, eliminando en lo posible los factores de riesgo asociados a la esquizofrenia.



Desde hace un par de décadas, se ha desarrollado un gran interés en la detección de personas en las denominadas *situaciones de alto riesgo para desarrollar un trastorno psicótico*, y en intentar prevenir el paso o transición a una psicosis. Se han definido diferentes agrupaciones sintomáticas que se consideran situaciones o estados de alto riesgo para el desarrollo de psicosis (que van más allá del estado clásicamente llamado *prodrómico*), como el síndrome psicótico atenuado, el síndrome psicótico breve limitado e intermitente o la vulnerabilidad genética unida al deterioro en la funcionalidad psicosocial.

Se han desarrollado algunas escalas y entrevistas semiestructuradas para la detección clínica de estas situaciones, aunque estas se detectan esencialmente sobre la base de entrevistas y la observación de la persona en estudio, y gracias a la información que puedan aportar los familiares de los pacientes. Además de los síntomas clínicos, en las personas en situación de alto riesgo se han descrito alteraciones cognitivas, neurofisiológicas y en la neuroimagen estructural y funcional. Algunas de estas alteraciones se han propuesto como posibles biomarcadores de la transición a psicosis, aunque hoy en día no existe ningún marcador biológico claramente establecido.

Un 20-30 % de las personas en situación de alto riesgo realizan la transición a un episodio psicótico a los 2-3 años de seguimiento. El objetivo clínico primario de la investigación en este ámbito es el desarrollo de abordajes que disminuyan al máximo la probabilidad de transición a la psicosis; como objetivo secundario, se persigue que disminuyan los síntomas y mejore la funcionalidad en caso de producirse esta transición a psicosis. Los metaanálisis con diferentes tipos de estrategias (tanto farmacológicas como psicoterapéuticas, o mediante la combinación de ambas) han demostrado una reducción en la probabilidad de transición a psicosis a los 12 y 18 meses posteriores. Lo que no ha podido evidenciarse es si alguno de los abordajes es mejor que el resto de las intervenciones. Esta ausencia de diferencias en la eficacia entre los abordajes farmacológico y no farmacológico ha llevado al consenso actual, que consiste en que el tratamiento antipsicótico no sea el de primera elección para las personas en situación de alto riesgo, sino las estrategias no farmacológicas, y, en concreto, la terapia cognitivo-conductual. Son escasos los estudios sobre el coste-efectividad de las intervenciones de prevención en personas en situación de alto riesgo de desarrollar una psicosis, aunque parece que los resultados publicados son favorables.

La prevención secundaria y terciaria de la esquizofrenia se realiza cuando ya se ha presentado clínicamente el trastorno. Sus objetivos son la resolución precoz del episodio psicótico; la prevención de nuevos episodios, de complicaciones médicas, de comorbilidad y del suicidio; y la rehabilitación y el apoyo académico y sociolaboral.



Las situaciones de alto riesgo para el desarrollo de psicosis han de estar en el diagnóstico diferencial de cualquier evaluación a una persona joven. La detección de estas situaciones y su adecuado abordaje puede prevenir el desarrollo de un trastorno psicótico como la esquizofrenia.

TRATAMIENTO

A finales del siglo pasado, probablemente de forma paralela al desarrollo de la investigación en las fases iniciales de las psicosis, se produce un cambio en la forma de entender el abordaje terapéutico en las personas con esquizofrenia. Por un lado, aparecen nuevos fármacos antipsicóticos con eficacia comparable a los iniciales (antipsicóticos de primera generación) y un mejor perfil de tolerabilidad. Por otro, intervenciones psicoterapéuticas dirigidas clásicamente a personas con trastornos no psicóticos comienzan a aplicarse con resultados alentadores en pacientes con esquizofrenia. Para terminar, se produce un cambio en las dianas terapéuticas, que pasan del mero control de los síntomas positivos y las consecuencias inmediatas de estos (recaída y hospitalización) a perseguir la mejora global del paciente y su integración completa en la comunidad, con objetivos terapéuticos como la autonomía, la independencia económica, las relaciones interpersonales plenas, la recuperación funcional y la calidad de vida. Además, se incluye a la familia en la intervención y se aporta una visión más esperanzadora al pronóstico.

Objetivos del tratamiento

A finales del siglo pasado, aparecen tres objetivos terapéuticos operativos y perfectamente definidos (**Tablas 6.1-9 y 6.1-10**):

- La *respuesta terapéutica* hace referencia a un cierto grado de mejoría clínico-psicopatológica y funcional en un paciente con esquizofrenia sometido a tratamiento.

Tabla 6.1-9. Criterios de remisión sintomática

Escala del síndrome positivo y negativo para la esquizofrenia	
Criterio	Ítem
Delirios	P1
Contenidos inusuales del pensamiento	G9
Conducta alucinatoria	P3
Desorganización conceptual	P2
Manierismos, alteración postural	G5
Aplanamiento afectivo	N1
Retraimiento social	N4
Ausencia de espontaneidad	N6

Presencia de síntomas leves o moderados (> 0 = 3) durante al menos 6 meses.

Tabla 6.1-10. Criterios UCLA de recuperación funcional

Cierto nivel de remisión sintomática
Autonomía personal
Funcionamiento ocupacional
Participación en actividades sociales, familiares o recreativas placenteras, al menos una vez por semana, que incluyen la capacidad para manejar la salud propia y/o las finanzas sin supervisión regular
Todos estos criterios han de mantenerse durante un período no inferior a 2 años

UCLA: Universidad de California, Los Ángeles.

- Cuando esa respuesta se mantiene en el tiempo de forma prolongada, se puede hablar de *remisión clínica*, concepto que se ha operativizado basándose en el uso de instrumentos de medida, criterios temporales y reducción de síntomas, sin exigir la ausencia total de estos, pero con una disminución suficiente para no interferir de manera significativa en la conducta de la persona afectada.
- Por último, la *recuperación funcional* supone el objetivo final y describe a una persona que alcanza el estándar óptimo de autonomía funcional y social mantenida en el tiempo y que no depende necesariamente de su estado psicopatológico.

Abordajes terapéuticos en la esquizofrenia

Los tratamientos que se han asociado a la mejora del funcionamiento psicosocial y a la prevención de recaídas son diversos. Los psicofármacos, los programas de control de abuso de sustancias, la psicoeducación, el entrenamiento en habilidades sociales, la terapia cognitivo-conductual, la psicoeducación familiar, la rehabilitación cognitiva, el entrenamiento metacognitivo, el tratamiento comunitario y el empleo con apoyo se sitúan entre los abordajes con mayor evidencia científica. No obstante, el tratamiento farmacológico continúa siendo la piedra angular de un abordaje integral de la esquizofrenia: sin él, la mayoría de los abordajes psicosociales no son posibles. De hecho, los abordajes farmacológicos y psicosociales son complementarios, y su eficacia se refuerza mutuamente.

Bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico antipsicótico

La vía mesolímbica nace en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral del mesencéfalo, se proyecta hacia el sistema límbico y forma parte del circuito cerebral de la recompensa. La hiperactividad dopaminérgica mesolímbica se ha considerado responsable de la aparición de los síntomas positivos en personas con esquizofrenia. El bloqueo farmacológico de los receptores dopaminérgicos D_2 a nivel mesolímbico es el responsable del control de los síntomas positivos, pero la administración de antipsicóticos no actúa de manera específica para esta área cerebral, sino que afecta a otras áreas y circuitos de forma generalizada, lo que ocasiona la aparición de efectos adversos.

La segunda vía implicada, la mesocortical, surge en los cuerpos celulares que proyectan desde el área tegmental ventral hasta diversas zonas de la corteza cerebral, especialmente la corteza prefrontal. Se ha hipotetizado que los síntomas negativos y, posiblemente, ciertos síntomas cognitivos se pueden explicar por una hipoactividad dopaminérgica a nivel mesocortical. Por lo tanto, el fármaco antipsicótico ideal buscaría disminuir el hiperfuncionamiento dopaminérgico en la vía mesolímbica y, al mismo tiempo, aumentar el funcionamiento dopaminérgico deficitario en la vía mesocortical.

También existe una tercera vía dopaminérgica, la vía tuberoinfundibular, que conecta el hipotálamo y la hipófisis anterior. En esta vía, la dopamina inhibe la secreción de prolactina. Por lo tanto, si la actividad dopaminérgica se disminuye con un fármaco antipsicótico, los niveles de prolactina aumentan; de esta forma, se pueden ocasionar efectos indeseables, como galactorrea, ginecomastia, amenorrea y disfunciones sexuales, así como osteoporosis.

Por último, la vía nigroestriada conecta los cuerpos celulares de la sustancia negra del mesencéfalo con los ganglios basales y el estriado, y colabora en el control del movimiento. Como efectos adversos, el bloqueo dopaminérgico en esta vía puede ocasionar distonías, discinesias, acatisia, rigidez, acinesia, bradicinesia y temblores.

Los fármacos antipsicóticos

Los fármacos antipsicóticos, también llamados *neurolepticos* o *tranquilizantes mayores*, son los medicamentos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia. Su mecanismo de acción se centra básicamente en el antagonismo (o también en el agonismo parcial) de los receptores de dopamina D_2 , aunque algunos de ellos muestran afinidad por otros receptores, especialmente los receptores serotoninérgicos $5HT_{2A}$.

Estos fármacos se han mostrado eficaces en el manejo de los síntomas positivos, si bien su eficacia es menor para los síntomas negativos y cognitivos. Además, los antipsicóticos también se han mostrado eficaces en la prevención de recaídas y de nuevos ingresos hospitalarios. De hecho, el tratamiento antipsicótico de mantenimiento, en ocasiones durante toda la vida, es necesario para prevenir recaídas y preservar la calidad de vida de los pacientes.

La llegada de los primeros antipsicóticos supuso una transformación en la vida de las personas con esquizofrenia. Su introducción en los hospitales psiquiátricos a partir de la segunda mitad del siglo pasado produjo un cambio significativo para estos pacientes, al facilitar su integración en la comunidad y atenuar el estigma asociado a la esquizofrenia. A grandes rasgos, se pueden clasificar en dos grandes grupos: antipsicóticos de primera generación (también llamados *típicos*) y antipsicóticos de segunda generación (también llamados *atípicos*).

Los de primera generación son más antiguos, con acción fundamentalmente antagonista D_2 , y eficaces en el control de síntomas psicóticos positivos, aunque tienen escasa eficacia sobre los síntomas negativos. Sus principales efectos adversos son de tipo extrapiramidal (distonías agudas, discinesias, acatisia o rigidez) y endocrinológico (hiperprolactinemia). Se dividen en aquellos de baja potencia, con acción sedante y escasos

efectos de tipo extrapiramidal (como la clorpromacina), y los de alta potencia, que producen una menor sedación y mayores síntomas extrapiramidales (como el haloperidol).

El término *antipsicótico atípico*, en general, se ha utilizado para describir aquellos antipsicóticos desarrollados tras los de primera generación (o típicos), y que tienen menor capacidad para producir efectos adversos de tipo extrapiramidal. Además, se describe una menor afectación de los niveles de prolactina y una posible mayor eficacia para aliviar los síntomas negativos de la esquizofrenia. La clozapina se ha considerado el antipsicótico atípico por excelencia. Los antipsicóticos de segunda generación se caracterizan por bloquear simultáneamente los receptores D₂ y 5HT_{2A} (aunque no todos comparten este mecanismo de acción; por ejemplo, el amisulpride). Globalmente, se asocian con menos síntomas secundarios extrapiramidales y más efectos adversos de tipo metabólico (aumento de niveles de colesterol, glucemia, etc.). Para explicar la menor incidencia de efectos adversos, sobre todo de tipo extrapiramidal, además del bloqueo 5HT_{2A}, se ha hipotetizado que los antipsicóticos de segunda generación poseen índices de disociación más altos que los de primera generación, así como una mayor probabilidad de actuar a nivel cortical y límbico que a nivel nigroestriado.

Desde una perspectiva farmacológica, existe un tercer grupo de antipsicóticos (a veces, llamados *antipsicóticos de tercera generación*) en el que están incluidos fármacos como el aripiprazol, el brexpiprazol y la cariprazina. Estos fármacos son agonistas parciales de los receptores D₂ (y también D₃ en el caso de la cariprazina). Esto facilita que, en circuitos donde hay hiperdopaminergia, actúen como antagonistas y, por el contrario, en los circuitos donde hay hipoactividad, actúen como agonistas. Es un mecanismo más fisiológico y teóricamente ideal en un trastorno donde se combina hiperdopaminergia e hipodopaminergia, como se señaló.

Finalmente, los antipsicóticos pueden bloquear a nivel central otros subtipos de receptores, como los noradrenérgicos, los colinérgicos o los histaminérgicos, lo que produce otras acciones farmacológicas, así como diferentes efectos adversos (hipotensión, alteraciones en la conducción cardíaca [como alargamiento del intervalo QT], somnolencia, etcétera).

Elección del antipsicótico

La elección del antipsicótico debe ser realizada juntamente con el paciente y ha de adecuarse a sus características individuales. El fármaco ideal es aquel que presente un mejor balance beneficio/riesgo, es decir, aquel que permita alcanzar la remisión de los síntomas, que además no presente problemas de tolerabilidad y que facilite el funcionamiento psicosocial óptimo.

Respecto a la elección y el uso de fármacos antipsicóticos, las guías clínicas internacionales señalan las siguientes recomendaciones:

- Los antipsicóticos de segunda generación son considerados de primera elección por su eficacia y por su mejor perfil de efectos secundarios.
- Se consideran pacientes resistentes o refractarios al tratamiento aquellos que no responden a dos fármacos antipsi-

cóticos en dosis adecuadas durante al menos 6 semanas en cada ensayo. Deben iniciar un tratamiento con clozapina.

- Los fármacos antipsicóticos de liberación prolongada se utilizaban clásicamente en pacientes en los que existía un escaso cumplimiento terapéutico. No obstante, tras la aparición de antipsicóticos de segunda generación de liberación prolongada, las recomendaciones clínicas actuales proponen valorar su uso en cualquier fase del trastorno, incluyendo los estadios iniciales, en los que asegurar la adecuada cumplimentación terapéutica se asocia a una reducción en el número de recaídas y hospitalizaciones, y, como consecuencia, a un mejor pronóstico a largo plazo.
- Se recomienda evitar en lo posible la polifarmacia y las combinaciones entre fármacos con similar perfil receptoral.
- Es recomendable monitorizar regularmente la aparición de efectos secundarios extrapiramidales y metabólicos.
- El tratamiento farmacológico debe realizarse en el marco de un abordaje terapéutico integral.
- Las intervenciones psicoterapéuticas deben complementar y enriquecer el tratamiento farmacológico.
- Una vez alcanzada la mejoría clínica con el tratamiento farmacológico empleado, se debe buscar la dosis mínima eficaz para, manteniendo el control sintomático, conseguir la reducción del mayor número de efectos secundarios presentes y mejorar la adherencia terapéutica.
- Los pacientes en estadios iniciales del trastorno suelen requerir dosis bajas de medicación antipsicótica. Por el contrario, las personas con años de evolución requieren dosis más elevadas y, en ocasiones, combinación de fármacos antipsicóticos.

La elección del tratamiento se basa en una cuidadosa anamnesis; el examen del estado mental actual y de los factores personales, familiares y sociales que pueden influir en el seguimiento y en el propio tratamiento. Asimismo, debe evaluarse el riesgo de autólisis y heterólisis, ya que esto puede condicionar el lugar de tratamiento (hospitalario frente a ambulatorio) y el tipo de fármaco utilizado.



La formulación del plan de tratamiento requiere, en primer lugar, establecer una alianza terapéutica con el paciente, de forma que este participe de manera informada de los distintos procedimientos, según su estado psicopatológico permita. El plan terapéutico ha de tener en consideración la fase del trastorno (aguda, en estabilización, estabilizada), las situaciones clínicas específicas (primer episodio, comorbilidad, embarazo, riesgo autolítico o heterolítico, resistencia al tratamiento) y el lugar donde llevarlo a cabo (unidades hospitalarias, hospitales de día, centros ambulatorios de salud mental, centros residenciales).

Duración del tratamiento antipsicótico

Los estudios publicados hasta la fecha recomiendan ser muy cautelosos a la hora de valorar la retirada del tratamiento antipsicótico en personas con esquizofrenia, y adecuar las recomendaciones terapéuticas a las características individuales de cada caso.

De manera general, la literatura científica ha objetivado un beneficio clínico y funcional para el tratamiento de mantenimiento cuando se compara con pautas que incluyen la discontinuación farmacológica, tanto en la reducción de recaídas y nuevas hospitalizaciones como en la adaptación funcional. Por ello, se recomienda prudencia en la valoración de la retirada del tratamiento antipsicótico. En este sentido, se ha señalado que los pacientes con esquizofrenia que abandonan el tratamiento farmacológico tienen recaídas de su trastorno en un porcentaje superior al 70 %, frente al 20-40 % en los pacientes que mantienen una adecuada adherencia.

En pacientes que solo han presentado un episodio psicótico, se recomienda mantener el tratamiento farmacológico un período mínimo de entre 2-5 años. No obstante, hasta un tercio de las personas van a alcanzar la recuperación tras el primer episodio: es en estos casos en los que se puede plantear con el sujeto la valoración de la retirada del tratamiento farmacológico, sabiendo que la probabilidad de recaída aumenta sin el tratamiento de mantenimiento. Es fundamental tener en cuenta la existencia de otros factores clínicos y pronósticos (antecedentes familiares, ajuste premórbido, características del episodio psicótico, respuesta a la medicación) antes de plantear una posible retirada de antipsicótico. La disminución del fármaco se debe llevar a cabo de manera lenta y progresiva, garantizando un seguimiento clínico intensivo del paciente que permita ajustar la dosis al alza en el caso de que se inicie una reactivación de síntomas psicóticos. El paciente y los familiares han de estar prevenidos ante la posible reactivación psicótica, con el fin de actuar de manera precoz si se produjera. Si no es posible realizar un seguimiento clínico intensivo, no parece prudente la retirada de antipsicóticos.

Otros tratamientos biológicos

La terapia electroconvulsiva se ha utilizado en pacientes con episodios psicóticos refractarios al tratamiento farmacológico o en los que la mala tolerabilidad no permite alcanzar dosis clínicamente útiles de antipsicótico. Estudios recientes apuntan que la estimulación cerebral puede mejorar los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia. Concretamente, algunas técnicas de neuromodulación, como la estimulación magnética transcraneal y la estimulación transcraneal por corriente directa, han mostrado cierta eficacia en el abordaje de las alucinaciones y de los síntomas negativos.

Tratamientos psicosociales

Los objetivos de estos abordajes son mejorar diferentes aspectos de la esquizofrenia (como la adherencia al tratamiento, el manejo de los síntomas, la identificación y prevención de recaídas, el afrontamiento del estrés, la mejora de las funciones cognitivas, etc.) y potenciar el funcionamiento personal, familiar, académico-laboral y social. El tipo de abordaje psicosocial estará en función del estado clínico, de las características y necesidades individuales y del grado de cronicidad de los pacientes. A veces es necesaria la realización de más de un abordaje, bien de forma simultánea o consecutiva.

Las principales intervenciones no farmacológicas que se han mostrado eficaces en personas con esquizofrenia incluyen:

- **Psicoeducación:**
 - Se puede realizar tanto en formato individual como grupal.
 - Existen grupos específicos para pacientes, para familias e intervenciones conjuntas.
 - Su finalidad es que los pacientes aumenten su conocimiento y comprensión de:
 - Los síntomas del trastorno.
 - Su vulnerabilidad a presentar nuevos episodios psicóticos.
 - Los posibles desencadenantes.
 - La detección precoz.
 - La necesidad y los efectos del tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico.
- **Terapia cognitivo-conductual**, que ayuda a:
 - Tomar conciencia de la existencia del trastorno.
 - Normalizar los patrones de pensamiento.
 - Mejorar las distorsiones cognitivas.
 - Corregir los errores de interpretación.
 - Potenciar estrategias para manejar los síntomas.
- **Terapia familiar.** Su objetivo es mejorar el estilo de comunicación intrafamiliar y aportar estrategias para enfrentarse a la esquizofrenia, como identificar síntomas de recaída.
- **Entrenamiento en habilidades sociales.** Su finalidad es adquirir técnicas para mejorar la comunicación social (mejora del contacto visual, de la forma del lenguaje, de la empatía, etc.) y las interacciones sociales.
- **Entrevista motivacional.** Se suele orientar a atenuar o prevenir el consumo de sustancias.
- **Rehabilitación cognitiva.** Su objetivo es mejorar el funcionamiento cognitivo tanto neurocognitivo como de la cognición social y la metacognición, mediante ejercicios para entrenar y fortalecer estas capacidades. Se pretende que dicha mejora cognitiva se acompañe de una mejora funcional.
- **Rehabilitación vocacional, apoyo ocupacional y empleo protegido.** Estas intervenciones van dirigidas a preparar a las personas con esquizofrenia a conseguir y mantener una ocupación laboral.
- **Tratamiento asertivo comunitario.** Se trata de un abordaje orientado a pacientes con esquizofrenia que focaliza el tratamiento en el paciente y en su entorno social más próximo.
- **Prevención de complicaciones médicas y fomento de hábitos de vida saludables.** Su objetivo es evitar las complicaciones médicas comórbidas frecuentes en las personas con esquizofrenia.



Aunque el tratamiento farmacológico es la piedra angular de un abordaje integral de la esquizofrenia, sin el cual la mayoría de los abordajes psicosociales no son posibles, los abordajes farmacológicos y psicosociales son complementarios, y su eficacia se refuerza mutuamente.



PUNTOS CLAVE

- La esquizofrenia es uno de los trastornos principales de la psiquiatría como especialidad médica.
- Afecta en torno al 0,7-1 % de la población general, y se considera que es la patología psiquiátrica más grave, asociada a un gran coste y sufrimiento personales, familiares y sociales.
- Los diferentes conocimientos científicos actuales han acercado mucho una explicación fisiopatológica del desarrollo de la esquizofrenia, lo que ha abierto puertas a nuevas dianas e intervenciones terapéuticas y de prevención.
- No existe ningún signo o síntoma patognomónico del trastorno, así como tampoco marcadores biológicos que permitan el diagnóstico de la esquizofrenia. Este diagnóstico es clínico y se basa en la presencia de una serie de criterios definidos en el DSM-5-TR o la CIE-11.
- El pronóstico de la esquizofrenia se aleja mucho de las primeras descripciones pesimistas del trastorno. Los actuales tratamientos antipsicóticos, así como las intervenciones psicoterapéuticas complementarias, han hecho de la esquizofrenia un trastorno tratable y con el que muchas personas pueden llegar a recuperar su funcionalidad premórbida. El tratamiento precoz de los primeros síntomas e incluso su prevención primaria son parte fundamental de esta visión actual más optimista.
- Aunque el tratamiento farmacológico antipsicótico es la base de todo tratamiento integral de la esquizofrenia, los diferentes abordajes psicosociales desarrollados, y de eficacia demostrada, potencian y complementan la eficacia de los fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5-TR. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2023.
- Bınbay T, Ergül C, Van Os J. Symptomatic remission along the clinical psychosis spectrum: a historical and conceptual review. *Noro Psikiyatr Ars.* 2021;58(supl 1):S3-S6.
- Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olsson M, Calloway SM et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(supl 3):1-24.
- Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Quigley H et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(5):427-436.
- Guloksuz S, Van Os J. Renaming schizophrenia: 5 × 5. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;28(3):254-257.
- Meshulam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology.* 2009;23(3):315-36.
- Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE-11 [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2023 [consulta el 5 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es>.
- Remington G, Hahn MK, Agarwal SM, Chintoh A, Agid O. Schizophrenia: antipsychotics and drug development. *Behav Brain Res.* 2021;414:113507.
- Saiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP; Grupo de Trabajo sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr.* 2008;36(5):251-264.
- Vita A, Barlati S. Recovery from schizophrenia: is it possible? *Curr Opin Psychiatry.* 2018;31(3):246-255.