

C

apítulo 14

Esquizofrenia

J. M. Montes Rodríguez, J. Saiz Ruiz

La esquizofrenia es la enfermedad mental por antonomasia y también la más paradigmática. El trastorno psiquiátrico más devastador y el que tiene más capacidad estigmatizante. En el lenguaje coloquial el término “esquizofrénico” se aplica, no pocas veces, con una intención peyorativa, intercambiable o aumentadora del apelativo igualmente descalificador de “loco”. Tan lamentable estereotipo tiene mucho que ver con la evolución de los enfermos más graves o de aquellos que no reciben tratamiento, cuya cronicidad, dificultad de adaptación y trastornos de conducta –que en casos excepcionales llegan a la comisión de delitos con enorme repercusión mediática y alarma social–, configuran un típico prejuicio compuesto por la incurabilidad, impredecibilidad, peligrosidad, etc. y conduce a las actitudes de exclusión y rechazo.

Además, la enfermedad se inicia típicamente en edades tempranas, en un período crítico para el desarrollo personal y profesional, obligando en muchos casos a estos pacientes a abandonar su formación o actividad laboral. De esta forma, la esquizofrenia implica también una incalculable pérdida de productividad junto con el incuantificable sufrimiento del sujeto y de su entorno. Su repercusión tanto a nivel individual como familiar es enorme, generando un importante coste económico a la sociedad. Se ha estimado que entre un 3 a un 5% del total de gasto sanitario en países como Estados Unidos o el Reino Unido

son atribuibles a la esquizofrenia. Este gasto contrasta con la prevalencia de la enfermedad que se encuentra en torno al 1%, aproximadamente diez veces menor que para los trastornos afectivos o de ansiedad.

Lógicamente un problema de tanta envergadura ha formado parte esencial de la psiquiatría, que lo ha considerado como un trastorno nuclear de la acción humana (Colodrón, 1995) y ha dedicado numerosos estudios (Barcia [1997] ha efectuado una interesante recopilación histórica de autores españoles recientes, que puede muy bien servir de ejemplo) al intento de desvelar los enigmas que la interpretación de la enfermedad, su origen, fisiopatología, psicopatología, manejo, tratamiento y rehabilitación plantean. Desgraciadamente, el conocimiento disponible es aún insuficiente y persiste la necesidad de proseguir una investigación muy activa y promover una atención integral (Hernández Monsalve, 1999) y de calidad sobre estos enfermos. También preocupa que la esquizofrenia deje de ser una enfermedad que estigmatice a la persona que la padece. En este sentido la Asociación Mundial de Psiquiatría impulsa una campaña internacional para la modificación de actitudes y mejor información de afectados, parientes, personal sanitario y toda la comunidad. La importancia de la psicoeducación dentro de los programas de tratamiento, entra dentro de este mismo ámbito.

Desde la aparición de los neurolépticos como primer tratamiento eficaz para la esquizofrenia, permitiendo realizarse el proceso de desinstitucionalización, que sustituyó la reclusión de los afectados en los antiguos manicomios por la orientación comunitaria de la asistencia, se ha avanzado mucho tanto en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad como en la terapéutica. La introducción de nuevas técnicas de neuroimagen y neuroquímicas han supuesto una revolución en la investigación de su etiopatogenia, permitiendo postular nuevas hipótesis más allá de la teoría clásica del estado hiperdopaminérgico. Por otra parte, la aparición de los nuevos antipsicóticos con una mayor eficacia, pero sobre todo una mejor tolerancia, han permitido aumentar la adhesión al tratamiento y, en consecuencia, un menor índice de recaídas.

En definitiva, y aunque la esquizofrenia no haya todavía revelado sus enigmas, las probabilidades de progreso en esta área y los avances ya disponibles nos permiten contemplar el futuro con esperanza.

CONCEPTO HISTÓRICO

La esquizofrenia representa el paradigma de lo que clásicamente se consideró como la locura, encontrándose descripciones e interpretaciones de la misma desde la Grecia antigua. Pero no es hasta el siglo XVIII cuando se la empieza a considerar como una enfermedad médica con entidad propia. En 1850 el psiquiatra francés Morel utiliza el término *démence précoce* para describir la aparición de síntomas de deterioro mental en un joven previamente sin perturbación. Durante el siglo XIX se van a describir diversos trastornos que podrían ser calificados como psicóticos, pero no se realiza una adecuada distinción entre ellos. Kahlbaum describe la parafrenia, la catatonía y la heboidofrenia, mientras que su discípulo Hecker comienza a utilizar el término hebefrenia para aludir a un debilitamiento mental producido en la adolescencia.

Emil Kraepelin (1856-1926) fue el artífice de la delimitación de la *dementia praecox* frente a otros síndromes con deterioro cognitivo de aparición tardía, como la enfermedad de Alzheimer y, sobre todo, frente al grupo de la psicosis maniaco-depresiva. A ello contribuyó el descubrimiento de que la parálisis general progresiva era causada por la infección de espiroquetas, permitiendo adoptar un modelo de enfermedad mental con unidad de causa, curso y pronóstico.

La descripción sintomatológica fue de enorme importancia en la obra de Kraepelin, subclasificando a los pacientes con *dementia praecox* en hebefrénicos, catatónicos y paranoides y separándolos de la parafrenia que no producía un deterioro de la personalidad.

El término esquizofrenia fue acuñado por Eugen Bleuler (1857-1939). Este psiquiatra suizo enfatizó la descripción transversal de los síntomas frente a la menor importancia del curso y evolución de la enfermedad, el cual, no necesariamente conducía a la demencia. Pensaba que el trastorno del pensamiento era lo primario en la esquizofrenia, produciéndose una escisión de este que conlleva la fragmentación de las capacidades mentales. Así, define los síntomas fundamentales o primarios conocidos como las 4 "Aes": Asociaciones anormales, Autismo, Afectividad inadecuada y Ambivalencia. Los otros síntomas tales como los delirios o las alucinaciones serían accesorios e inconstantes. Además introduce un nuevo subgrupo de esquizofrenia denominada simple en la que no aparecerían síntomas accesorios.

Tras la publicación de su libro "Demencia precoz o el grupo de las Esquizofrenias", las ideas de Bleuler crecieron en aceptación e influencia tanto en Europa como en Estados Unidos, imponiendo un modelo dimensional de la esquizofrenia que se encontraría en un *continuum* con la normalidad. Esto permitió la generación de conceptos como la esquizofrenia latente o pseudoneurótica y de los más recientes Trastorno esquizoide y esquizotípico de la personalidad.

Otro autor que ha tenido una gran influencia sobre el concepto actual de esquizofrenia ha sido Kurt Schneider (1887-1967). Este autor definió una serie de síntomas de primer orden que permitieran realizar el diagnóstico con la aparición de tan solo uno de ellos, mientras que los de segundo orden, aunque frecuentes, no serían específicos.

El estudio (EE.UU.-U.K.: Estados Unidos-Reino Unido) realizado por Cooper y cols. (1972) en el que se observó que un mismo paciente era diagnosticado de esquizofrenia o psicosis maniaco-depresiva según se encontrara en Londres o Nueva York, —además de dar origen a una broma consistente en que el mejor tratamiento para la esquizofrenia era un billete de avión Nueva York-Londres—, puso de manifiesto la necesidad de utilizar unos criterios diagnósticos operativos comunes. Surgen así los criterios de St. Louis (Feighner y cols. 1972) y posteriormente las clasificaciones DSM de la Asociación Americana de Psiquiatría y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), en las que convergen los diversos puntos de vista sostenidos por los autores más destacados en el desarrollo del concepto de esquizofrenia, en los que tendrían mayor peso los derivados de la psiquiatría centro-europea.

EPIDEMIOLOGÍA

La esquizofrenia fue el primer trastorno psiquiátrico que centró la atención de los estudios epidemiológicos, si bien esto fue debido más al interés en conocer la situación en que vivían los enfermos mentales y poder distribuir adecuadamente los recursos que a

motivos puramente de investigación. En los últimos 20 años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha dirigido 3 estudios en diversos países del mundo que han confirmado la distribución universal de la esquizofrenia en todas las sociedades y áreas geográficas. Así se ha podido calcular que la incidencia de la enfermedad (número de casos nuevos detectados en una población durante un período de tiempo) es de entre 0,2-0,6 por mil habitantes al año (Jablensky y cols. 1992). Al ser difícil poder delimitar el momento de comienzo de una enfermedad de inicio generalmente insidioso, como es la esquizofrenia, se utiliza como aproximación el primer contacto que se establece con salud mental.

La prevalencia refleja el número de casos de una enfermedad existentes en una población en un período de tiempo determinado. Si se considera esta cifra a lo largo de la vida de una persona (prevalencia vida) se aproxima mucho esta cifra al riesgo de enfermar, que se ha establecido clásicamente para la esquizofrenia en torno al 1%. El estudio ECA (*Epidemiological Catchment Area*) realizado en Estados Unidos obtuvo unas cifras que oscilaron entre el 1-1,9%. Una revisión de los 40 estudios epidemiológicos llevados a cabo en varios países entre 1931 y 1983 (Eaton 1986) mostró un rango de prevalencia entre 0,6-9,5 por mil habitantes. Eaton concluye que esta discrepancia en las cifras se debe a la utilización de diferentes criterios diagnósticos más que a una variación real.

A continuación se analizan diversas variables epidemiológicas de interés en la esquizofrenia.

SEXO

La moderna epidemiología ha permitido determinar que hombres y mujeres tienen un riesgo equivalente de padecer la enfermedad. Sin embargo, existe diferencia en cuanto a la edad de comienzo, siendo esta más temprana en los varones, con un pico de mayor frecuencia de presentación entre los 15 y los 25 años, siendo entre los 25-35 años para las mujeres (Lewine y cols. 1981). La esquizofrenia de aparición tardía, que supone un 28% del total, sería un subgrupo compuesto fundamentalmente por mujeres (Loranger 1984).

DISTRIBUCIÓN SOCIAL

Durante muchos años diversos estudios epidemiológicos han mostrado una mayor incidencia y prevalencia de la esquizofrenia en estratos sociales bajos. Esto llevó a formular una teoría en torno a la posible sociogénesis de la enfermedad, centrada en la desventaja social, que determinaría la existencia de diversos factores adversos potencialmente causales. Entre ellos un mayor riesgo de complicaciones obs-

tétricas, exposición a infecciones o toxinas, peor nutrición, estrés o desestructuración familiar.

Posteriormente se ha podido comprobar que la incidencia de la esquizofrenia no varía con el estrato social, sino que es la propia enfermedad la que lleva a los que la padecen a quedar atrapados en una situación social desfavorable (Eaton 1986).

ETNIAS

A pesar de las dificultades para poder realizar estudios transculturales que permitan obtener unos resultados válidos, en los últimos años la OMS ha puesto todo su interés en ello, pudiendo concluirse que la afectación de la esquizofrenia es similar en los diversos países, culturas y razas. El estudio ECA ha mostrado también que no existirían diferencias entre las diversas etnias que habitan los Estados Unidos (Robins y Regier 1991).

Sólo en dos lugares de Europa se ha registrado una prevalencia de la esquizofrenia por encima de la media: Croacia (Crocetti y cols. 1971) y los condados del oeste de Irlanda (Walsh 1969). Estos hallazgos han sido interpretados como consecuencia de la masiva emigración sufrida por estas zonas, permaneciendo la población menos favorecida genéticamente.

Nivel de desarrollo

El estudio de seguimiento realizado por la OMS (*The International Pilot Study of Schizophrenia*) mostró una diferencia significativa en cuanto al pronóstico y curso de la enfermedad entre los países industrializados y los que están en vías de desarrollo. En estos últimos países el trastorno sería menos grave y presentaría una evolución menos crónica (Jablensky y cols. 1992). Las explicaciones que se han dado para estas diferencias han sido varias. Se ha considerado desde el papel más protector de la sociedad y la familia en los países subdesarrollados hasta la mayor mortalidad que existe en estas zonas, lo que impediría llegar a adultos a la población con riesgo para la esquizofrenia (Cooper y Sartorius 1977).

Época del año de nacimiento

Se producen aproximadamente un 10% más de nacimientos en los meses de invierno y principios de la primavera entre los pacientes esquizofrénicos en relación a la población general. Este fenómeno se observa también en el hemisferio sur, coincidiendo en que el índice de nacimientos es mayor en la época del año más fría. Se han barajado diversas hipótesis explicativas de este fenómeno: mayor resistencia del feto con riesgo para esquizofrenia, ya que la mor-

talidad es mayor en esta época en el resto de la población; desconocidas alteraciones hormonales que determinan esta distribución de concepciones; factores biológicos, como infecciones virales que inciden con más facilidad en los meses fríos; etc.

Comorbilidad y mortalidad

La esquizofrenia se asoció tradicionalmente con la tuberculosis y esta mayor incidencia no podía ser atribuida a las condiciones insalubres de los nosocomios, ya que en otros enfermos mentales no se producía esta asociación (Baldwin 1979). Por otra parte, hay un cierto número de enfermedades que se presentan con una menor frecuencia en los esquizofrénicos. Entre ellas se encuentran la artritis reumatoide y otras enfermedades reumáticas (Osternberg 1978). Esta disminución del riesgo de padecer estas enfermedades se hace extensiva a los familiares, y explicaría el mantenimiento de una incidencia invariable de la esquizofrenia a lo largo del tiempo a pesar de tener una mortalidad del doble que el resto de la población y una capacidad reproductiva muy inferior.

Aproximadamente un 10% de la mortalidad en los pacientes esquizofrénicos es atribuible al suicidio, pero también tienen un mayor riesgo de muertes súbitas por enfermedad coronaria (Baldwin 1979).

ETIOLOGÍA

En la actualidad se desconoce la causa de la esquizofrenia. Sin embargo, cada día se profundiza en el conocimiento de los distintos factores que pueden influir en la aparición de la enfermedad, así como en su fisiopatología y neuroanatomía. La opinión de la mayoría de los expertos es la de considerar a la esquizofrenia como un trastorno en el que múltiples agentes causales pueden dar lugar a diversos subtipos clínicos.

Los estudios realizados con familias, gemelos y de adopción proporcionan una información inequívoca respecto a su carácter hereditario. Pero esta predisposición genética necesita de la intervención de otros factores, no sólo psicológicos, sino también biológicos, como infecciones intrauterinas, complicaciones obstétricas, etc. Permanece por aclarar si estos factores causales inciden sobre estadios tempranos del desarrollo cerebral o bien se produce una alteración sobre un cerebro plenamente constituido. Es decir, si se trata de una enfermedad del neurodesarrollo o neurodegenerativa. Aunque existen algunos estudios realizados sobre cerebros post-mortem que encuentran gliosis indicando la posibilidad de una respuesta cerebral a un proceso degenerativo, la gran mayoría de las investigaciones son consistentes con una alteración del neurodesarrollo. Pero no sólo

los estudios morfológicos, sino también las alteraciones neuropsicológicas y de neuroimagen, que no sufren modificación entre los primeros episodios de la enfermedad y los casos más crónicos, apoyarían esta última posibilidad.

A continuación se examinan los principales factores etiológicos que se han considerado en la esquizofrenia.

GENÉTICA

La probabilidad de padecer la enfermedad en individuos con algún familiar de primer grado afectado es aproximadamente 10 veces mayor que en aquellos que no tienen ningún familiar afectado (Kendler y Diehl 1993). El primer estudio de asociación familiar realizado en la esquizofrenia fue publicado por Rudin en 1916. Se encontró que la *dementia praecox* era más frecuente entre los hermanos de los afectados que en la población general. Los estudios realizados posteriormente vinieron a confirmar este hecho.

Esta mayor prevalencia entre familiares se hace también extensiva a otros trastornos relacionados con la esquizofrenia como el trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme, y los trastornos esquizoides y esquizotípicos de la personalidad, sugiriendo la existencia de una base común para todos ellos (Baron y cols. 1985).

Los estudios de adopción resultan fundamentales para esclarecer el papel jugado por la genética frente a otros factores ambientales en la asociación familiar de un trastorno. Heston (1966) realizó el primero de ellos con los hijos dados en adopción de 47 madres esquizofrénicas. El riesgo de padecer esquizofrenia fue del 16% después de realizar la corrección de edad frente al 0% de la muestra que se utilizó como control.

En Dinamarca, Rosenthal (1971) realizó un estudio similar con la diferencia de que los hijos eran dados en adopción antes del primer episodio de la madre o del padre, y alrededor de un tercio de los afectados eran los padres y no las madres, lo que permitía controlar otros posibles factores causales. Se encontró un 18,8% de hijos con algún trastorno del espectro esquizofrénico frente a un 10,1% en los controles.

Otro tipo de estudios consiste en utilizar como probandos individuos dados en adopción y que posteriormente desarrollan la esquizofrenia. Kety y cols. (1976) encuentran que un 20,3% de los padres biológicos presentaban algún trastorno del espectro de la esquizofrenia frente a 5,8% entre los padres adoptivos. Además, no parece que el riesgo aumente entre los hijos donde uno de los padres adoptivos desarrolla la enfermedad con posterioridad a la adopción (Wender y cols. 1974).

Los estudios realizados con gemelos muestran una tasa de concordancia para la esquizofrenia en mono-

zigotos de aproximadamente 46% de media frente al 14% en dizigotos (Portin y Alanen 1997). Aunque estos resultados suponen una prueba del importante componente genético de la esquizofrenia, el hecho de que la concordancia entre gemelos monozigotos, que comparten el 100% del material genético, no sea superior al 50%, sugiere que otros factores pueden estar influyendo en la aparición de la enfermedad.

Se ha especulado con la posibilidad de que la mayor tasa de concordancia en monozigotos sea consecuencia de la mayor probabilidad de que ocurran en estos complicaciones perinatales o que compartan el mismo ambiente. Un interesante estudio viene a reafirmar el papel de la genética al obtener un riesgo similar de tener hijos afectados tanto para el gemelo monozigoto con la enfermedad como para el que no la padece, mientras que es muy inferior el riesgo entre los hijos del gemelo dizigoto no afectado que entre los del afectado (Gottesman y Bertelson 1989).

No se cuenta con un modelo de transmisión de la enfermedad, lo cual dificulta enormemente la posibilidad de encontrar los genes implicados. Ni el modelo monogénico, ni oligo o poligénico la explican de forma satisfactoria. Es posible que diversos factores puedan estar influyendo en la irregularidad de los patrones observados. Uno de ellos puede ser la expresividad variable del trastorno que conlleva cambios en el fenotipo y, en consecuencia, excluir de los estudios pacientes que debieran haber estado. Un segundo fenómeno es el de penetrancia incompleta, por el que determinados individuos con el genotipo no desarrollarían la enfermedad. La epistasis supone también la existencia de una posible interacción en la expresividad entre dos genes. Por último, la escasa estabilidad diagnóstica determina la posible existencia de falsos positivos o negativos entre los pacientes seleccionados para la investigación. En conjunto, la esquizofrenia constituye un buen ejemplo de enfermedad con una transmisión genética compleja, constituida por la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales, biológicos y psicosociales, de los que ninguno sería necesario ni suficiente y con un peso etiopatogénico variable en cada individuo (Ibáñez, 1999).

Las dos estrategias utilizadas para localizar los genes de una enfermedad son los estudios de ligamiento (*linkage*) y los de asociación. Los primeros tratan de calcular la probabilidad de ligamiento entre dos genes (*lod score*). Necesita varias familias con varios miembros afectados, a diferencia de los estudios de asociación que estudian las frecuencias y distribuciones alélicas de marcadores genéticos polimorfos entre una población de afectados no interrelacionados entre sí y de controles (Fañanás y Saiz, 2000).

Hasta la fecha no se ha podido replicar ningún ligamiento genético o de asociación en la esquizofrenia. Los primeros estudios realizados con el HLA parecían ser prometedores. Sin embargo, los hallazgos

no pudieron ser replicados posteriormente. En 1988 Bassett y cols. describen una trisomía del brazo largo (q) del cromosoma 5 debido a una translocación. La posibilidad de un locus de susceptibilidad en esta región fue descartada con posterioridad (Kennedy y cols. 1988).

Otras zonas que se han estudiado sin encontrar resultados positivos han sido el brazo largo del cromosoma 11 (11q), el cromosoma 21, la región pseudoautosómica del cromosoma X y el brazo largo del cromosoma 3, donde se ubica el gen para el receptor D₃. Existe una interesante línea de investigación que trata de usar determinados fenotipos para los estudios de ligamiento tales como el déficit de inhibición de la onda P50 tras repetidos estímulos auditivos (Adle y cols. 1999), encontrándose un ligamiento en la región del cromosoma 15q14 donde se encuentra el receptor nicotínico alfa-7 que media la inhibición de esta respuesta.

HIPÓTESIS VÍRICA

El aumento del número de casos de esquizofrenia entre la población nacida durante las epidemias de influenza, así como una mayor representatividad de nacimientos durante los meses de invierno entre los enfermos con esquizofrenia, con una mayor probabilidad de infecciones virales durante este tiempo, constituyen los dos hechos sobre los que se sustenta la hipótesis vírica en la etiología de la esquizofrenia. Sin embargo, hasta la fecha, no existen evidencias que confirmen la existencia de una infección viral.

Otras posibilidades incluyen la infección por un retrovirus con neurotropismo como el Bornavirus que pudieran incluirse en el genoma y alterar la expresión genotípica tanto del huésped como de su descendencia. La existencia de una reactivación periódica de un virus, presente de forma latente en condiciones normales en el cerebro, en determinados individuos con una inadecuada respuesta inmune también se ha considerado. Por último, una infección viral también podría inducir una respuesta autoinmune y provocar una destrucción de receptores con la consiguiente alteración en la neurotransmisión.

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

Numerosos estudios recogen la alta frecuencia de complicaciones durante el embarazo y parto de enfermos con esquizofrenia. Esta relación puede ser la consecuencia de una vulnerabilidad genética o el efecto de otros factores adversos que producen una alteración en la embriogénesis y, por lo tanto, un riesgo mayor para complicaciones perinatales, o que la hipoxemia perinatal puede producir un daño cerebral en zonas susceptibles como el hipocampo generando la clínica de la esquizofrenia.

FISIOPATOLOGÍA

La afirmación de que la esquizofrenia es una enfermedad debida a una alteración a nivel cerebral bien electroquímica, citoarquitectural o anatómica, es incuestionable hoy en día. Alguna de las modificaciones a los niveles anteriormente mencionados van a producir una serie de funcionamientos anómalos en el procesamiento de la información que determinarán las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia.

La relación con determinadas áreas cerebrales como los lóbulos frontal y parietal ya fue sugerida por Kraepelin, mientras que Alzheimer diferenció los cambios histopatológicos de los enfermos con demencia precoz de los que padecían demencia senil. Las nuevas técnicas de neuroimagen han permitido avanzar notablemente en el conocimiento de la neuroanatomía y neurofuncionalidad existentes en la esquizofrenia. Por último, la utilización de los neurolépticos permitió formular la existencia de una hiperdopaminergia en la fisiopatología de la enfermedad, aunque posteriormente se ha podido comprobar que esta teoría no explica satisfactoriamente muchos de sus aspectos.

En este apartado se revisan los principales hallazgos estructurales y bioquímicos obtenidos hasta la fecha, que permiten aproximarse a la fisiopatología de la esquizofrenia.

NEUROANATOMÍA

El hallazgo morfológico más consistente y constante, confirmado en más de 50 estudios que han utilizado Tomografía Axial Computarizada (TAC) y Resonancia Magnética (RM), es la dilatación ventricular (Pahl y cols. 1990). Este aumento de tamaño hay que entenderlo correctamente, ya que no significa que al realizar un TAC craneal a un enfermo con esquizofrenia vaya a aparecer una dilatación visualizada groseramente –de hecho, en la mayoría de los casos está dentro de los límites de la normalidad– sino que existe una tendencia a presentar un aumento estadísticamente significativo en relación a sujetos control. La significación de este hallazgo permanece por aclarar, no habiendo podido probarse de forma rotunda que se asocie a los casos más graves o resistentes al tratamiento. Pese a todo, establecer una relación con ciertos subtipos clínicos resulta muy tentadora. En algunos casos se observa además una reducción de tamaño cerebral concomitante, lo que sugiere la existencia de una atrofia, mientras que en otros se produce una disminución tanto de masa cerebral como de volumen de LCR, pudiendo pensarse entonces en una distrofia. Por otra parte, se puede afirmar que no se produce una progresión de esta dilatación, lo que permite excluir un proceso neurodegenerativo.

Una de las estructuras más relacionadas con la esquizofrenia ha sido el sistema límbico, y especialmente el hipocampo, la amígdala, la corteza entorrinal y el cíngulo anterior. A las tres primeras zonas alcanza toda la información sensorial, constituyendo un filtro para estos estímulos. Además constituyen la base para la expresión emocional y la interacción social. Se ha encontrado una disminución de volumen en áreas del hipocampo y amígdala en imágenes obtenidas mediante RM. Se ha encontrado también una reducción del número y del tamaño celular así como alteraciones en la citoarquitectura en hipocampo y corteza entorrinal. Es significativo el hecho de encontrar hallazgos similares en hipocampo y corteza entorrinal, zonas cuyas neuronas proceden de un mismo núcleo embrionario y migran en el mismo momento.

En el hipocampo izquierdo y posteriormente también en el derecho, se han encontrado también defectos en la interfase entre las capas CA3/CA4, que se han interpretado como consecuencia de una alteración en la migración celular (Kovelman y Scheibel 1984; Conrad y cols. 1991). En la corteza cingular también se encuentran modificaciones de la citoarquitectura, como aumento del número de axones verticales y disminución del número de las interneuronas pequeñas (Benes y cols. 1991). La corteza prefrontal constituye el sustrato para las funciones superiores más sofisticadas, siendo aproximadamente un tercio del total del área cortical. Integra la información del resto de la corteza y de regiones subcorticales y representa la base para la memoria de trabajo. La zona orbital está implicada también en la expresividad emocional, observándose en algunos estudios una reducción del volumen de esta zona (Breier y cols. 1992).

Los primeros estudios con neuroimagen funcional (Tomografía de Emisión de Positrones [PET] y Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único [SPECT]) mostraron un patrón de hipofrontalidad, es decir, una disminución de la actividad en esta área de la corteza, indicada por una disminución del flujo sanguíneo y de la utilización de glucosa en relación a las otras regiones corticales (Ingvar y Franzen 1974). Los resultados posteriormente han sido contradictorios, no pudiendo observar todos este patrón. Estas diferencias pueden deberse no sólo a los distintos estados clínicos de los pacientes y al efecto de la medicación, sino también a variaciones metodológicas que impiden saber si se están comparando siempre las mismas regiones (de la Fuente y Bobes, 1999).

Se han buscado otras alternativas ante la posibilidad de que la imagen obtenida durante el reposo de la actividad cerebral esté influida por la sintomatología. De esta forma se ha intentado obtener imágenes durante la realización de una prueba neuropsicológica. Weinberger y cols. (1986) demostraron que durante la realización de una prueba que mide el rendi-

miento cognitivo frontal como el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) se producía una activación menor de la corteza dorsolateral prefrontal en esquizofrénicos no medicados con respecto a controles. Además, existía una correlación entre el rendimiento en la prueba y el flujo sanguíneo cerebral en esta área. Permanece por aclarar si estos hallazgos, replicados con posterioridad, reflejan un déficit frontal primario o secundario a otros factores como falta de motivación, atención o incluso deterioro cognitivo causado por alteraciones en otras regiones cerebrales (Weinberger y Berman 1988). Un interesante estudio llevado a cabo por Liddle y cols. (1994) demostró que la activación frontal con la generación de palabras, en esquizofrénicos con pobreza de lenguaje, se produce en la misma magnitud en sujetos normales emitiendo palabras con la misma cadencia, mientras que se producía también una activación anormal en corteza temporal y parietal. Este resultado sugiere que la hipofrontalidad no es una alteración primaria, sino consecuencia de una inadecuada interrelación tiempo-frontal. Algunos estudios postmortem también han encontrado una reducción del grosor de la corteza orbitofrontal, pérdida de neuronas piramidales y de las interneuronas, así como modificaciones en la citoarquitectura que pueden ser causadas por un fracaso de la migración.

El tálamo también es otra región importante, ya que en condiciones normales desempeña un papel de filtro de la información sensorial, pudiendo explicar una alteración a este nivel gran parte de la sintomatología de la esquizofrenia. Se ha encontrado un menor número de neuronas en el núcleo mediodorsal así como una reducción global de su volumen, en estudios postmortem en esquizofrénicos en relación a controles (Pakkenberg 1990).

Un aumento bilateral del volumen de las estructuras estriatales (caudado, putamen y globo pálido) se ha observado mediante RM en pacientes con exposición crónica de neurolepticos, no observándose estos cambios en primeros episodios no medicados (Chakos y cols. 1993).

Se puede decir que la mayoría de las alteraciones morfológicas observadas en la esquizofrenia hablan a favor de una alteración del desarrollo más que de un proceso degenerativo:

—Ausencia de gliosis en las regiones más afectadas como el sistema límbico o el tálamo.

—Alteraciones en la arquitectura celular tales como las de la interfase CA3/CA4 en el hipocampo, menor densidad neuronal de la capa VI de la corteza prefrontal, de la V en el cíngulo y de la III de la corteza motora (Benes y cols. 1986).

—Ausencia de la normal lateralización hemisférica en áreas como la cisura de Silvio (Falkai y cols. 1992), corteza prefrontal (Bilder y cols. 1993) y en hipocampo (Bogerts y cols. 1990).

—Ausencia de progresión de la dilatación ventricular.

NEUROQUÍMICA

Dopamina

La teoría dopaminérgica ha sido la más extendida durante muchos años, postulando la existencia de una hiperfunción del sistema de neurotransmisión mediado por la dopamina (DA). La acción común de todos los neurolepticos antagonizando los receptores D_2 y la exacerbación e incluso inducción de síntomas psicóticos con agonistas de la DA fueron los pilares fundamentales donde se asentó esta hipótesis. La búsqueda de una evidencia de ello se centró en un primer momento en la determinación de las concentraciones de DA y sus metabolitos en orina, plasma, líquido céfalo-raquídeo (LCR) o tejido cerebral.

La mayoría de los estudios que han determinado en plasma ácido homovanílico (HVA), el principal metabolito de la DA, han encontrado niveles elevados en enfermos con esquizofrenia no medicados, produciéndose una disminución con la mejoría clínica. Sin embargo, es bastante dudoso que las concentraciones de HVA en plasma reflejen la actividad en áreas como el sistema límbico, sino más bien de regiones subcorticales (Pickar y cols. 1990). La determinación de HVA en LCR no ha aportado evidencia de un aumento del turnover de la DA en la esquizofrenia (Berger y cols. 1980). Algunos estudios realizados con enfermos no medicados han encontrado una correlación negativa entre estos niveles y los síntomas negativos y la dilatación ventricular, sugiriendo la existencia de una hipoactividad dopaminérgica prefrontal e hiperactividad subcortical (Lindström 1985). Los estudios postmortem han encontrado aumentos de DA en núcleo accumbens (Bird y cols. 1977) y caudado (Owen y cols. 1978) sin observar diferencias en HVA con respecto a controles. Es bastante posible que las elevaciones del HVA encontradas en algunos estudios sean consecuencia de la exposición crónica a neurolepticos ya que en pacientes no medicados no se ha podido observar (Bacopoulos y cols. 1979).

El hallazgo de un aumento en la densidad de receptores D_2 en el estriado es también uno de los más contrastados en la esquizofrenia, sin embargo, permanece por aclarar si es enteramente debido al tratamiento neuroleptico o puede estar relacionado con el proceso de la enfermedad. Las modernas técnicas de neuroimagen permiten evaluar el estado de estos receptores *in vivo*, si bien los resultados han sido contradictorios. Una de las posibles razones puede estar en la utilización de diferentes ligandos que presentan una afinidad distinta por los subtipos de receptores de la DA. Un estudio postmortem realizado por Seeman y cols. (1993) viene a confirmar esta posibilidad al utilizar dos ligandos distintos: emanopride, con afinidad D_2 , D_3 y D_4 y raclopride con baja afinidad por el D_4 . Los resultados fueron muy distintos, deduciendo la existencia de un au-

mento de la densidad de los receptores D_4 en la esquizofrenia.

Así, el receptor D_4 , presente en abundancia en el neocórtex y regiones límbicas, puede jugar un importante papel en la fisiopatología de la esquizofrenia, sobre todo teniendo en cuenta la alta afinidad que presenta por este receptor la clozapina. Por el contrario, los antagonistas del receptor D_4 no han podido demostrar su eficacia.

Otro candidato es el receptor D_3 , el cual se ha relacionado con los síntomas negativos al observarse una cierta estimulación de la conducta con fármacos antagonistas.

Se puede concluir diciendo que la teoría dopaminérgica hoy en día no puede ser sostenida de la misma forma en que fue formulada hace años. Un nuevo enfoque de la misma establecería una hipoactividad de la DA en la corteza prefrontal, responsable de los síntomas negativos, y una hiperactividad dopaminérgica mesolímbica que provocaría los síntomas positivos.

Serotonina

La implicación de la serotonina (5-HT) en la esquizofrenia fue postulada en los años 50 tras observar que la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) inducía síntomas psicóticos. Posteriormente esta teoría fue abandonada ante la supremacía dopaminérgica, para ser reconsiderada tras la aparición de los nuevos antipsicóticos atípicos que presentan una acción antagonista sobre los receptores 5-HT.

Sin embargo, ensayos con sustancias como la cianserina que tienen acción antagonista 5-HT no han sido eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia (Holden y cols. 1971), aunque la ritanserina (potente antagonista 5-HT₂) reduce los síntomas negativos.

Los estudios que han tratado de valorar el estado funcional serotoninérgico mediante la determinación de la misma y sus metabolitos en LCR, plasma o plaquetas han sido poco concluyentes. Los más consistentes han sido los obtenidos en estudios postmortem referidos a un aumento de los niveles de 5-HT en putamen y globo pálido (Crow y cols. 1979; Korpi y cols. 1986), así como una disminución de la densidad de receptores 5-HT_{2A} en corteza prefrontal (Arora y Maeltzer 1991; Mita y cols. 1986; Laruelle y cols. 1993). Laruelle y cols. también determinaron la recaptación de 5-HT utilizando ³H-paroxetina como ligando, encontrando una disminución de la misma en la corteza frontal.

A la vista de estos hallazgos se puede decir que existe una alteración de la 5-HT en la esquizofrenia, si bien no se puede concluir si es compensatoria a otras alteraciones y la ventaja de los antipsicóticos atípicos sobre los clásicos, únicamente debida a la menor inducción de extrapiramidalismo o por el contrario puede residir en una mayor implicación de

este sistema de neurotransmisión en la fisiopatología de la esquizofrenia.

Glutamato

El ácido glutámico es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro y, por lo tanto, de las neuronas piramidales de la corteza, creando fibras glutamatérgicas de asociación córtico-corticales y de proyección hacia los ganglios basales y estructuras límbicas. Existen varios receptores para los aminoácidos excitadores, siendo el N-metil-D-aspartato (NMDA) el de mayor interés en la esquizofrenia, ya que la fenciclidina (PCP), que actúa como antagonista, produce tras su administración aguda en sujetos predispuestos una sintomatología similar a la observada en esta enfermedad, incluidos los síntomas negativos, y exacerba la de esquizofrénicos estabilizados (Luby y cols. 1959).

Los primeros estudios que evaluaron el estado glutamatérgico encontraron niveles reducidos de glutámico en LCR en esquizofrénicos crónicos, sin embargo posteriormente no se han podido replicar estos resultados. Sólo el trabajo realizado por Sherman y cols. (1991) ha encontrado una reducción en la liberación de glutámico en sinapsis corticales. Este resultado es compatible con una reducción de fibras glutamatérgicas en corteza de enfermos con esquizofrenia.

Los estudios que han evaluado el estado de los receptores NMDA han encontrado un aumento de los mismos en corteza prefrontal (Simpson y cols. 1992) y una disminución en la corteza temporal izquierda, amígdala izquierda y bilateralmente en el hipocampo (Deakin y cols. 1990). Otras evidencias de una alteración de la transmisión glutamatérgica en el hipocampo es una reducción en la expresión del RNAm para la transcripción de un receptor glutámico no-NMDA (Harrison y cols. 1991).

Al margen de estos hallazgos, existe una interesante interacción entre el sistema DA y glutámico en el estriado y núcleo accumbens con un mecanismo de control recíproco en esta área. Las fibras glutamatérgicas del córtex pueden producir un efecto inhibitorio o estimulador de la conducta, actuando sobre el estriado, dependiendo de si predomina la conexión de este con el tálamo a través de una ruta indirecta o directa respectivamente. De esta forma, una hipotética disminución de la función glutamatérgica podría causar tanto los síntomas positivos como negativos en función del balance dopaminérgico en esta área (Carlsson 1995).

Noradrenalina

Los estudios que han evaluado el estado funcional del sistema noradrenérgico, que utiliza como neuro-

transmisor a la noradrenalina (NA), mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas o en LCR de NA o sus metabolitos, han sido contradictorios, así como los realizados postmortem, incluyendo la evaluación de los receptores noradrenérgicos. Se puede decir, por lo tanto, que no existen datos firmes que permitan establecer una posible asociación entre una alteración de la NA y la esquizofrenia.

GABA

El ácido gamma-amino-butírico (GABA) es principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro. Se han encontrado disminuciones en las concentraciones de GABA en núcleo accumbens y tálamo en estudios postmortem en cerebro de esquizofrénicos (Perry y cols. 1979), así como disminuciones de la glutamato descarboxilasa –enzima que cataliza el paso de glutamato a GABA– en accumbens, putamen, amígdala e hipocampo (Bird y cols. 1977). También se han encontrado pérdidas de neuronas gabaérgicas en hipocampo izquierdo fundamentalmente (Reynolds y cols. 1990) que podría causar una desinhibición del sistema DA en límbico.

Hay que tener en cuenta que el GABA juega un papel importante en las conexiones estriato-pálido-talámicas, anteriormente mencionadas, con respecto al papel del glutamato.

Neuropéptidos

Existe un número no inferior a cuarenta de péptidos neuroactivos. Los opioides han sido los que han centrado la atención de los estudios realizados con esquizofrénicos. Los intentos de encontrar alteraciones de estos neuropéptidos han arrojado resultados contradictorios. Asimismo, la utilización, presuntamente terapéutica, de naloxona para corregir un hipotético aumento del sistema opioide no ha sido concluyente (Mackay 1979).

Otros neuropéptidos que se han estudiado han sido la colecistoquinina (CCK) y la neurotensina. La CCK se encuentra en las neuronas mesolímbicas junto con la DA, produciendo en animales de experimentación una inhibición de la actividad DA a este nivel. Sin embargo, su administración a pacientes con esquizofrenia no ha permitido observar unos efectos beneficiosos claros (Nair y cols. 1985). Se ha encontrado una disminución de las concentraciones de CCK en corteza temporal, hipocampo y amígdala en pacientes con sintomatología negativa (Ferrier y cols. 1983), así como de sus receptores y del RNA_m que transcribe al péptido (Virgo y cols. 1994).

La neurotensina existe también en las neuronas DA y parece tener un cierto efecto antipsicótico,

produciendo la administración de estos fármacos un aumento de sus niveles (Bisette y cols. 1988). Se han encontrado también reducciones de este neuropéptido en varias regiones cerebrales y en LCR, mientras que se ha observado un aumento de sus receptores en la sustancia negra (Farmery y cols. 1986) aunque este efecto podría ser debido a la acción crónica de los neurolépticos.

CLÍNICA

La psicopatología producida por la esquizofrenia ha permitido dividir tradicionalmente en dos subgrupos a los enfermos con este trastorno: ya fuera la distinción histórica entre los que presentaban ideación paranoide frente a los no paranoides, lo reactivo *vs.* lo procesual, o de buen pronóstico y mal pronóstico. Crow distinguió dos formas sindrómicas: la esquizofrenia tipo I, con predominio de síntomas positivos, de inicio agudo y buen pronóstico; y la tipo II, con predominio de síntomas negativos y alteraciones cognitivas, curso crónico y pobre respuesta a los neurolépticos.

De esta forma se volvió a utilizar la terminología de síntomas positivos y negativos que fuera propuesta por Reynolds y Jackson en el siglo XIX para referirse a los síntomas de las enfermedades cerebrales, como consecuencia de un aumento funcional por desinhibición o una disminución por disolución de los procesos corticales respectivamente.

Sin embargo, el intento por establecer una agrupación sintomática en pacientes con esquizofrenia no ha producido como resultado la distinción de dos subtipos, sino tres grupos dimensionales: un primer grupo con síntomas psicóticos como alucinaciones y delirios; un segundo con desorganización del pensamiento, conducta bizarra y afecto inapropiado; y un tercero con síntomas negativos (Andreasen y cols. 1995). Además, se ha podido comprobar que las dos primeras agrupaciones fluctúan entre sí a lo largo de la evolución del trastorno, permaneciendo más estables los síntomas negativos (Arndt y cols. 1995).

Además, se debe distinguir entre los síntomas negativos primarios o deficitarios, de los secundarios que pueden estar condicionados por efectos indeseables de la medicación, depresión, escasa estimulación o como respuesta a los síntomas positivos (Carpenter y cols. 1985). En cualquier caso hay que entender que todos estos síntomas y signos representan sólo una manifestación parcial de la esquizofrenia, la cual muy probablemente esté originando una alteración más compleja de los procesos mentales que resulta difícil de sistematizar.

Con fines didácticos describiremos los síntomas denominados positivos como las alucinaciones y los delirios, los negativos como el afecto aplanado y los déficits psicológicos.

TRASTORNOS SENSO PERCEPTIVOS

Aunque el fenómeno más característico en la esquizofrenia sean las alucinaciones, existen otra serie de fenómenos que pueden experimentar estos pacientes. Se puede hipotetizar que todos ellos son debidos a una sobrestimulación sensorial que estaría presente en este trastorno.

Las experiencias anormales se refieren a distorsiones de una percepción real que modifican la cualidad del objeto. Las más frecuentes suelen ser variaciones en el color o brillo de determinadas percepciones, en la expresión de las caras o pequeños cambios de la cualidad de los lugares.

La alucinación es la percepción de algo que no existe en el campo perceptivo. Una línea de pensamiento (Hare 1973) considera que en la esquizofrenia existirían pseudoalucinaciones, ya que no se vivencian como irreales. Al margen de esta disquisición teórica las predominantes en la esquizofrenia serían las auditivas, típicamente en forma de voces que se dirigen al enfermo o comentan entre ellas sobre actividades del paciente. Suelen disminuir cuando el paciente percibe una conversación real alrededor. Las alucinaciones visuales, más características de trastornos inducidos por sustancias o como consecuencia de una enfermedad médica, son menos frecuentes y con un patrón de presentación más irregular.

Las alucinaciones cenestésicas en forma de sensaciones de quemazón en genitales o alteración de órganos internos también son frecuentes.

DELIRIOS

Los delirios son creencias falsas que se muestran con una convicción irreductible al razonamiento lógico. Ocurren en más del 90% de los esquizofrénicos y suelen ser de persecución, con la creencia de que personas o fuerzas extrañas controlan al paciente o sus acciones mediante, por ejemplo, telepátia. En la esquizofrenia los delirios suelen ser bizarros y poco comprensibles a diferencia de los que aparecen en los trastornos delirantes, si bien pueden tener, en ciertos casos, un contenido más estructurado. También son frecuentes las ideas de referencia por las que el paciente piensa que todo está en relación a él. Otros delirios son los de grandiosidad, religioso-místicos o somáticos. Este tema es tratado más extensamente en otra parte de esta misma obra.

Aunque Schneider consideró determinadas temáticas delirantes como síntomas de primer orden, otorgándolas una connotación cercana a lo patognomónico, también pueden aparecer en la manía u otras psicosis. Estos son los relativos a fenómenos del pensamiento como la difusión, robo o inserción del mismo.

TRASTORNOS DEL PENSAMIENTO

Estos son la pérdida de asociaciones, el pensamiento concreto, la alogia y la sobreinclusión. Todos estos trastornos reflejan la peculiar lógica y razonamiento que se produce en el mundo del esquizofrénico.

La pérdida de asociaciones se refiere a la falta de conexiones lógicas entre las ideas. Desde el punto de vista del lenguaje se traduce en el descarrilamiento del discurso. El pensamiento concreto es la tendencia a seleccionar un aspecto único de un concepto u objeto sin tener en cuenta su significación global. La alogia se traduce en la interpretación extraña fuera de la lógica universal de determinados acontecimientos. Se puede observar en las conclusiones absurdas que los esquizofrénicos obtienen ante ciertos silogismos. La sobreinclusión alude a la introducción de hechos o conceptos irrelevantes en una explicación sobre un hecho. En el lenguaje se traduce en la circunstancialidad. Estaría en relación con la imposibilidad de filtrar manteniendo focalizada la atención, situación que se hipotetiza puede existir en la esquizofrenia.

ALTERACIONES DEL LENGUAJE

El lenguaje peculiar que se encuentra en la esquizofrenia está en estrecha relación con los trastornos del pensamiento, como en el caso de la sobreinclusión que se traduce en un lenguaje circunstancial o la pérdida de un hilo conductor producida por la pérdida de asociaciones. Las interrupciones bruscas del discurso también reflejarían los bloqueos del pensamiento en relación con la aparición de alucinaciones auditivas o por sustracción del pensamiento.

En ocasiones el lenguaje puede ser totalmente desorganizado e incluso mostrando alteraciones en la estructura gramatical (incoherencia). También puede producirse la repetición de las palabras del interlocutor (ecolalia) o la repetición de una misma palabra sin sentido durante varios días (verbigeración). Estas últimas son hoy día poco frecuentes, apareciendo sólo en enfermos crónicos muy institucionalizados.

Otras alteraciones del lenguaje como la disminución del mismo o la pobreza en su contenido con una reducción en el número de ideas expresadas, aunque con una adecuada fluidez, enlazan con los síntomas negativos. El tono puede carecer en ocasiones de entonación con escasas inflexiones, resultando un discurso monocorde.

TRASTORNOS DE LA MOTRICIDAD

Durante el estado agudo suele haber un estado de hipermotricidad, si bien en los estados crónicos predomina la reducción de energía, espontaneidad y fal-

ta de naturalidad en los movimientos. Los esquizofrénicos pueden tener movimientos peculiares o manierismos así como esterotipias o movimientos repetitivos de una parte del cuerpo sin un fin concreto.

En la esquizofrenia catatónica, de forma característica, aparecen alteraciones motoras, si bien están disminuyendo en frecuencia con la aplicación de los tratamientos actuales. Puede aparecer desde una inmovilidad total, en un estado estuporoso (catalepsia) con flexibilidad cérica, o por el contrario con extrema rigidez que impide la movilización.

TRASTORNOS DE LA AFECTIVIDAD

A excepción de la afectividad inapropiada o expresión de emociones inadecuadas para una determinada situación, considerada como un síntoma positivo, el resto de los trastornos de la afectividad representarían las más características manifestaciones de la sintomatología negativa.

La pérdida de la capacidad para experimentar placer (anhedonia), a diferencia de la que se experimenta en los trastornos depresivos, puede adquirir en la esquizofrenia tal dimensión que el paciente se siente incapaz de imaginar estas sensaciones, encontrándose con un continuo vacío afectivo. Es más frecuente en pacientes crónicos y conlleva a su aislamiento social por la pérdida de interés en las relaciones interpersonales.

La sintomatología depresiva en la esquizofrenia aparece con una frecuencia variable en función de la metodología de los estudios utilizados para su detección. Su relación con la esquizofrenia es una cuestión que permanece por aclarar, habiéndose dado diversas explicaciones en cuanto a su posible etiología: reacción vivencial ante la enfermedad, yatrogenia por los neurolepticos, manifestación de los síntomas negativos, o incluso trastorno con entidad propia (Saiz Ruiz y Díaz Marsá, 1999). En cualquier caso, siempre que aparece se le debe prestar la atención y evaluación más adecuadas para su tratamiento y así prevenir el riesgo de suicidio que lleva asociada.

El aplanamiento afectivo, presente en más del 50% de los casos, tanto agudos como crónicos, alude a la reducción de las respuestas emocionales que se puede poner de manifiesto en la pobreza de la expresión facial y gestual, de la inflexión verbal, de los movimientos espontáneos, escaso contacto visual y aumento de la latencia de las respuestas (Andreasen 1979).

Otro síntoma negativo muy característico de la esquizofrenia y que supone el principal obstáculo para realizar los procesos de rehabilitación es la apatía, abulia o incapacidad para iniciar o mantener actividades y, en definitiva, proyectar, planificar y desarrollar un proyecto vital. Kraepelin consideró este síntoma como el problema psicológico esencial en estos enfermos.

TRASTORNOS COGNITIVOS

La existencia de alteraciones neurocognitivas en la esquizofrenia ha sido motivo de consideración desde las primeras descripciones de Kraepelin, atribuyéndole por ello el término de *dementia praecox*. A finales de los años 70, coincidiendo con los hallazgos de dilatación ventricular observados mediante la TAC, se realizaron diversos estudios neuropsicológicos en los que se concluía que los esquizofrénicos obtenían resultados intermedios entre los pacientes que sufrían daño cerebral y los controles (Goldstein 1978; Heaton y cols. 1978; Malec 1978). A partir de ese momento se comenzó a profundizar en el estudio de la esquizofrenia desde el punto de vista neuropsicológico obteniendo resultados muy interesantes. Una de las primeras cuestiones que se plantearon fue la de si la sintomatología tan variada y disruptiva podría condicionar el rendimiento cognitivo. No parece que fuera así ya que el tratamiento antipsicótico, con una disminución considerable de los síntomas no modificaba las alteraciones neuropsicológicas (Goldberg y cols. 1993). Así, aunque evidentemente pueda influir en el rendimiento la presencia de síntomas, existen otra serie de alteraciones neuropsicológicas que permanecen inmodificables.

Otra posible explicación de estas alteraciones observadas en los pacientes esquizofrénicos podría ser la falta de motivación y cooperación. Esta cuestión ha sido abordada en un estudio en el que se daba a los pacientes instrucciones e información sobre cómo realizar las pruebas (sobre todo el WCST), de tal forma que los pacientes mejoraban su rendimiento puntualmente, demostrando que tenían interés en aprender, si bien, cuando se dejaban de dar las instrucciones se volvía a la situación basal (Goldberg y cols. 1987).

Los esquizofrénicos tienen un rendimiento más pobre que los sujetos control en diversas áreas neuropsicológicas y no exclusivamente en pruebas que miden una misma función. Además, la riqueza de los síntomas presentes en la esquizofrenia sugiere que no debe existir una única región cerebral implicada, sino varias de ellas. Las áreas en las que se han observado alteraciones son la atención, memoria y función ejecutiva. Existirían en un 40-60% de los pacientes sin aumentar de forma significativa durante el curso de la enfermedad como ya fue observado por Kraepelin.

ATENCIÓN

De la observación clínica se puede inferir que los esquizofrénicos no son capaces de centrar adecuadamente la atención, pareciendo estar absortos en su mundo interior y distrayéndose con facilidad ante cualquier estímulo irrelevante. En diversos paradigmas que detectan dificultades de atención, los esqui-

zofrénicos tienen problemas para mantenerla o incluso fijarla durante la realización de una sencilla prueba de rendimiento (Asarnow y cols. 1991). Sin embargo, los intentos para aclarar y delimitar con mayor precisión la naturaleza de este defecto atencional han fracasado.

La prueba más utilizada en la esquizofrenia es el Test de Rendimiento Continuo (*Continuous Performance Test*, CPT) que mide la atención sostenida o vigilancia. Consiste en presentar una secuencia de estímulos diana y no diana a un ritmo fijo de entre 1-2 segundos durante un corto período de alrededor de 0,1 segundos, de tal manera que se debe captar la presencia del estímulo diana. Entre nosotros, Obiols y cols. (1993) han obtenido diferencias significativas en el rendimiento entre jóvenes esquizofrénicos y sujetos control.

El enmascaramiento retroactivo (*backward masking*) consiste en presentar un estímulo visual con una duración tan corta como 5 o 10 milisegundos y posteriormente otro objeto que ocupa el mismo área y lo enmascara. El intervalo de presentación entre los dos puede ser manipulado y según sea menor o mayor, el rendimiento para visualizar el objeto reflejará el procesamiento de la percepción visual en sus estadios más tempranos o la susceptibilidad para perder la capacidad de atención respectivamente. En los enfermos con esquizofrenia se observa un aumento en el efecto de enmascaramiento en relación a controles, no provocado por los neurolépticos, que por el contrario mejoran el rendimiento en esta prueba. Los familiares también presentan alteraciones en esta prueba, pero sólo en el procesamiento visual, lo que indicaría que la alteración atencional no es alteración principal indicativa de vulnerabilidad para la esquizofrenia (Green y Nuechterlein 1999).

MEMORIA

Los estudios que han tratado de detectar alteraciones en la memoria de los esquizofrénicos han obtenido resultados muy diversos, de tal forma que algunos encuentran diferencias con respecto a controles mientras que otros no las pueden detectar. La razón de estas discrepancias probablemente estriben en que la mayoría de ellos no distingue entre los distintos subtipos de memoria, así como tampoco controlan respecto a la presencia de síntomas y la medicación (Goldberg y Gold 1995). Cuando se ha tratado de controlar estas variables, parece que los esquizofrénicos tienen dificultades en recordar episodios previos en relación a determinados contextos espacio-temporales, como demuestra un estudio realizado por Goldberg y cols. (1993) en el que estudia a gemelos monoigotos discordantes para la esquizofrenia observando que el gemelo afectado presentó más dificultades para el recuerdo de historias, aprendizaje asociado y memoria visual.

Permanece por aclarar si existen alteraciones en la memoria implícita u operativa ya que los resultados han sido contradictorios.

FUNCIONES EJECUTIVAS

También se puede deducir de la experiencia clínica que los esquizofrénicos tienen dificultades para resolver problemas que impliquen la utilización del pensamiento abstracto para diseñar una estrategia de actuación. Desde el punto de vista neuropsicológico esto significa que existe un defecto de la función ejecutiva, es decir de utilizar la información adecuadamente más que de un problema de su procesamiento. Se considera que existen cuatro componentes: a) formulación de metas, b) planificación, c) adecuación y conversión de los planes para lograr los objetivos y d) ejecución.

EL WCST es quizás la prueba más utilizada para la evaluación de las funciones ejecutivas. Se compone de 128 tarjetas que se van agrupando según diversos criterios, que se van modificando sin advertir al sujeto, aunque sí se le informa si su respuesta es correcta o no. La corteza prefrontal dorsolateral es la región cerebral que se ha asociado mediante los estudios de neuroimagen a la realización de esta prueba. Los pacientes muestran dificultad no sólo para determinar el criterio de ordenación, sino también perseveran en su respuesta pese a informarles de la incorrección. Algunos autores consideran que lo realmente específico y discriminativo de la esquizofrenia es la perseveración, encontrándose diferencias en este sentido entre pacientes del espectro esquizofrénico como los esquizotípicos y sujetos normales (Battaglia y cols. 1994).

El concepto de memoria operativa (*working memory*) alude a la capacidad de mantener la información durante cortos períodos de tiempo, mientras que esa información se transforma o se coordina con otras funciones mentales. Goldman-Rakic (1994) ha diseñado una teoría según la cual la principal alteración presente en la esquizofrenia sería la dificultad para mantener y manejar estímulos o conceptos no presentes, es decir utilizar representaciones abstractas. Esta hipótesis explicaría el rendimiento en el WCST y el comportamiento esquizofrénico conducido por la estimulación externa inmediata y sin capacidad para coordinar la información actual y pasada.

El concepto de vulnerabilidad-estrés fue propuesto por Moehl en 1962, postulando que determinados factores genéticos y/o ambientales desconocidos producirían una susceptibilidad del cerebro designada como esquizoataxia. Esta tendría como manifestación ciertos déficits cognitivos que producirían los síntomas fundamentales de Bleuler. Los síntomas psicóticos aparecerían como resultado de una descompensación debida a la aparición de factores ambientales. Este concepto ha estimulado la búsqueda

de modelos cognitivos que explicarían la esquizofrenia desde la existencia de una alteración cognitiva como defecto fundamental. Uno de estos modelos es el anteriormente aludido de Goldman-Rakic, si bien existen otros que se exponen a continuación sumariamente.

Para Frith (1992) existiría un desorden de la autoconciencia o de la capacidad para reflexionar sobre el propio comportamiento derivado de un defecto para pensar con meta-representaciones que son las representaciones de los diversos estados mentales.

La hipótesis de que existe un inadecuado procesamiento de la información de tal forma que no pueden discernir entre los estímulos relevantes y los irrelevantes, se basó en los estudios de potenciales evocados y en la observación clínica de que los pacientes se quejaban de recibir muchos estímulos que no podían interpretar.

Andreasen y cols. (1996) han propuesto la existencia de una disimetría cognitiva que produce una inadecuada coordinación de las actividades mentales como la percepción, ubicación de recuerdos, expresión de experiencias o ideas, lo que conlleva una confusión entre los procesos externos y los internos. Estaría causada por una inadecuada asociación en las conexiones fronto-cerebelo-talámicas.

DIAGNÓSTICO

Como se comentó en la revisión histórica, la necesidad de establecer diagnósticos más fiables derivó en la creación de los criterios de St. Louis por el grupo de Feighner (Feighner y cols. 1972). Se incluían una serie de signos y síntomas que debían estar presentes durante un mínimo de 6 meses en ausencia de un trastorno del ánimo. Los criterios diagnósticos para la investigación (*Research Diagnostic Criteria*, RDC) introdujeron muchos de los síntomas de Schneider dividiendo la esquizofrenia en tres grupos según la duración: aguda (2 semanas a 6 meses), subaguda (6 meses a 2 años) y crónica (más de 2 años). El diagnóstico puede realizarse según los criterios RDC con una duración de los síntomas de tan sólo 2 semanas.

Tanto los criterios de St. Louis como los RDC influyeron en el concepto de esquizofrenia de la tercera (1980) y tercera edición revisada (1987) de las clasificaciones DSM. En ambas versiones se requerían un mínimo de 6 meses de duración de una lista de criterios de inspiración schneideriana y de una semana para la fase activa en el DSM-III-R.

En 1992 aparece la 10ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) y en 1994 el DSM-IV, estableciendo unos criterios diagnósticos más próximos entre sí y extendiendo el período sintomático activo a un mínimo de un mes. La duración mínima total del trastorno permanece en los 6 meses, reservándose el diagnóstico de Trastor-

no Esquizofreniforme si no alcanza esta duración. Los criterios DSM-IV aparecen en la Tabla I.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una de las causas principales de diagnóstico erróneo de esquizofrenia es atribuir este trastorno a cualquier psicosis en la que aparecen delirios o alucinaciones. Por lo tanto, habrá que realizar un adecuado diagnóstico diferencial con todas estas entidades en las que aparecen estas alteraciones psicopatológicas.

Con respecto al trastorno esquizofreniforme, el único criterio que lo diferencia de la esquizofrenia es el temporal, estableciendo este diagnóstico cuando los síntomas no exceden los 6 meses, no existiendo además una disminución del nivel de funcionamiento. Cuando existen alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento o del lenguaje, conducta catatónica o desorganizada por un tiempo inferior a 1 mes se establece el diagnóstico de psicosis reactiva breve.

Síntomas psicóticos también pueden aparecer inducidos por enfermedades médicas, si bien se suelen presentar con un estrechamiento de la conciencia. Además, la atipicidad de los síntomas y el inicio agudo en edad tardía obligarán a excluir esta posibilidad, realizando determinaciones analíticas de la función renal, hepática y tiroidea, pruebas serológicas, evaluación del LCR, e incluso técnicas de neuroimagen como la TAC o RM. Un EEG puede ser útil para detectar un foco epiléptico temporal que pudiera generar síntomas esquizofreniformes.

El abuso de diversas sustancias de forma mantenida (alucinógenos, anfetaminas, cocaína) o su abstinencia (alcohol) pueden cursar con alucinaciones o delirios. Como ya se comentó previamente la fenciclidina puede producir un síndrome comparable a la esquizofrenia con síntomas positivos y negativos. La historia clínica o la detección de estas sustancias en orina pueden ayudar a delimitar el diagnóstico. La intoxicación por medicamentos de uso habitual (levodopa, anticolinérgicos) también puede causar síntomas psicóticos.

Durante un episodio maníaco pueden aparecer alucinaciones y delirios así como alteraciones de la conducta que remeden un episodio esquizofrénico agudo. Esta dificultad en el diagnóstico es la que llevó a que las cifras de esquizofrenia a uno y otro lado del Atlántico fueran muy distintas antes de la aplicación de criterios diagnósticos (Cooper y cols. 1972). El componente anímico con predominio hacia la euforia, irritabilidad, exaltación o expansividad, en ausencia de afectividad inadecuada o aplanada y de alteraciones cualitativas de las asociaciones permitirán el diagnóstico de manía.

El trastorno esquizoafectivo ha supuesto una enorme controversia desde los tiempos de Kraepelin. Los criterios para su diagnóstico han ido cambiando a lo

Tabla I
Criterios DSM-IV para el diagnóstico de esquizofrenia

A. SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito): ideas delirantes (2) alucinaciones (3) lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia) (4) comportamiento catatónico o gravemente desorganizado (5) síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia.

Nota: Sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.

B. DISFUNCIÓN SOCIAL/LABORAL: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

C. DURACIÓN: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

D. EXCLUSIÓN DE LOS TRASTORNOS ESQUIZOAFECTIVO Y DEL ESTADO DE ÁNIMO: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.

E. EXCLUSIÓN DE CONSUMO DE SUSTANCIAS Y DE ENFERMEDAD MÉDICA: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

F. RELACIÓN CON UN TRASTORNO GENERALIZADO DEL DESARROLLO: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

Clasificación del curso longitudinal:

- Episódico con síntomas residuales interepisódicos (los episodios están determinados por la reaparición de síntomas psicóticos destacados): especificar también si: con síntomas negativos acusados.
- Episódico sin síntomas residuales interepisódicos.
- Continuo (existencia de claros síntomas psicóticos a lo largo del período de observación); especificar también si: con síntomas negativos acusados.
- Episodio único en remisión parcial; especificar también si: con síntomas negativos acusados.
- Episodio único en remisión total.
- Otro patrón o no especificado.
- Menos de 1 año desde el inicio de los primeros síntomas de fase activa.

El DSM-IV distingue 5 subtipos de esquizofrenia según la sintomatología clínica: paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada y residual. La CIE-10 distingue las formas paranoide, hebefrénica (coincide con la desorganizada), catatónica, indiferenciada, simple y residual. Incluye también otras esquizofrenias, sin especificación y la depresión postesquizofrénica.

El subtipo catatónico se caracteriza por presentar durante la fase aguda alteraciones motoras como retardo que puede llegar al estupor, o por el contrario extrema agitación psicomotriz, adopción de posturas bizarras, manierismos, rigidez postural, flexibilidad cética o esterotipias. El subtipo paranoide se caracteriza por la presencia de alucinaciones y delirios que predominan sobre el resto de los síntomas. En el desorganizado o hebefrénico aparece una desorganización conductual y del pensamiento y lenguaje así como un afecto inapropiado. Estos pacientes suelen tener un inicio más temprano, peor pronóstico y mayor número de alteraciones neurocognitivas. En la esquizofrenia residual, aunque no existen síntomas positivos activos, se puede constatar su existencia en el pasado, permaneciendo ciertas alteraciones del pensamiento alogia, pérdida de las asociaciones, retraimiento social y aplanamiento afectivo. En el subtipo indiferenciado existen síntomas esquizofrénicos pero no se puede clasificar en ninguno de los subtipos anteriores. Está en estrecha relación con el concepto bleuleriano de esquizofrenia simple que aparece como otro subtipo en la clasificación CIE-10. Se caracteriza por un deterioro gradual e insidioso en diversos aspectos de la personalidad como pérdida de intereses, iniciativa, indiferencia afectiva y aislamiento social. No existen alucinaciones auditivas ni delirios o son poco duraderos.

No existe ninguna prueba de laboratorio o neuroimagen que permita realizar el diagnóstico de esquizofrenia, el cual está basado en la clínica. Para ello hay que realizar una adecuada evaluación del estado mental y una pormenorizada anamnesis donde se recoja la historia de los síntomas, presencia de otras enfermedades, tratamientos médicos o abuso de sustancias. El examen físico sólo permite detectar otras enfermedades médicas, si bien algunos pacientes presentan signos neurológicos blandos como alteraciones inespecíficas en los reflejos, grafestesia, esteroagnosia o respuesta pupilar, así como en el tono muscular.

largo del tiempo, pero manteniendo el de incluir a pacientes que presentan de forma concurrente características de la esquizofrenia y de los trastornos afectivos. Los más utilizados han sido los RDC y actualmente los DSM-IV, compartiendo ambos la necesidad de que los síntomas psicóticos persistan (durante al menos dos semanas para el DSM-IV) en ausencia de alteraciones del humor. En consecuencia, al menos teóricamente, su delimitación frente a la esquizofrenia permanece sujeta a este criterio.

La depresión con síntomas psicóticos presenta ideación delirante de ruina, culpa o hipocondríaca de forma característica, si bien en ocasiones puede ser incongruente con el estado de ánimo y aparecer ideación paranoide. En estos casos el predominio de un ánimo depresivo sin otros trastornos del pensamiento o de la afectividad característicos de la esquizofrenia permitirán excluirla.

El trastorno delirante que cursa con ideación paranoide suele estar estructurada, a diferencia de la que aparece en la esquizofrenia que puede ser bastante bizarra. Las alucinaciones, si aparecen en este trastorno, no predominan en el cuadro clínico, estando también ausentes otros trastornos del pensamiento y de la afectividad.

La distinción entre la esquizofrenia y los trastornos de la personalidad esquizoide, esquizotípico o paranoide puede presentar cierta dificultad. En el esquizoide predomina la indiferencia hacia las relaciones sociales con restricción de las manifestaciones afectivas, careciendo de otras alteraciones típicas de la esquizofrenia. La distinción entre la esquizofrenia simple y la personalidad esquizotípica es bastante difícil, habiendo demostrado los estudios de asociación familiar que se encuentran ambos en un continuum dentro del espectro esquizofrénico. En el trastorno paranoide de la personalidad aparece suspicacia e hipervigilancia, pero sin conducta desorganizada ni otras alteraciones.

En el trastorno obsesivo-compulsivo de larga evolución, que no ha recibido tratamiento, pueden aparecer conductas bizarras generadas por los rituales encaminados a aliviar la ansiedad. También puede existir aislamiento social. Complica aún más el diagnóstico diferencial el hecho de que los síntomas obsesivos sean también frecuentes durante el curso de la esquizofrenia.

La desrealización que aparece en el trastorno de pánico puede hacer ver con extrañeza el entorno, si bien manteniendo una adecuada conciencia de enfermedad.

CURSO Y PRONÓSTICO

La esquizofrenia puede iniciarse de forma insidiosa o aguda, si bien generalmente se puede reconocer un período prodrómico de meses a años de evolución en el que aparece cierto aislamiento social o al-

teraciones conductuales. Es posible que durante la infancia se haya observado en algunos casos cierto retraimiento emocional, menor socialización y retraso escolar.

La fase activa típicamente aparece al final de la adolescencia o en el inicio de la edad adulta en el varón, mientras que se retrasa un poco en la mujer. En esta fase predominan los síntomas psicóticos como las alucinaciones y los delirios, con pérdida del sentido de realidad, motivando el primer contacto psiquiátrico. Con el tratamiento antipsicótico se produce una resolución de la fase activa, si bien los síntomas pueden permanecer en cierto grado con una menor intensidad, pudiendo volver a reaparecer en el futuro con una frecuencia difícil de predecir. La fase residual prosigue al episodio agudo en algunos casos y se caracteriza por la presencia en mayor o menor medida de los síntomas negativos y una disminución del nivel de funcionamiento en relación al estado previo al inicio de la enfermedad.

La esquizofrenia, tal como fue concebida por Kraepelin, implica una evolución similar a las demencias, con tendencia al empeoramiento a lo largo del tiempo. Posteriormente, estudios epidemiológicos con períodos de seguimiento superiores a los 20 años han logrado cambiar el modelo kraepeliniano, observando que el curso y pronóstico de la enfermedad puede seguir muy diversos patrones.

Bleuler (1972) obtiene un 20% de remisiones completas al cabo de más de 20 años de seguimiento de 208 pacientes, mientras que el 33% sólo fue considerado como levemente enfermos, el 24% moderadamente y 24% marcadamente enfermos. Establece una tipología del curso clínico que divide en lineal o progresiva con inicio agudo o insidioso y tendencia al deterioro, y ondulante o fluctuante con progresión al deterioro o con remisión completa.

Se han realizado otros intentos para clasificar el curso de la esquizofrenia. Destaca el realizado por Watt y cols. (1983) de la siguiente forma: 1) Episodio único sin deterioro (16%). 2) Varios episodios sin o con mínimo deterioro (32%). 3) Varios episodios con deterioro constante (9%). 4) Varios episodios con deterioro progresivo (43%).

Hay que tener en cuenta que los porcentajes en relación al curso van a sufrir variaciones según la amplitud de los criterios utilizados para la inclusión de los pacientes, lo mismo que los usados para definir la remisión completa.

Tomando como medida de la evolución de la enfermedad el nivel de funcionamiento, se han realizado varios estudios (Tsuang y cols. 1979; McGlashan 1984). Hasta un 37% de los pacientes tenían que vivir en hospital o entorno protegido, mientras que sólo 28% eran independientes en el estudio de McGlashan (1984), y en el de Tsuang y cols. (1979) el 35% eran productivos económicamente. Hasta un 41% eran considerados incapacitados para el trabajo y el 58% nunca habían logrado trabajar.

En lo relativo al pronóstico, en general se puede decir que cuanto más tarde debute la enfermedad, menos insidioso sea su comienzo, se puedan detectar precipitantes, menor duración tenga el episodio, mejor el ajuste premórbido y con mejor apoyo social, mejor será el pronóstico.

Se ha intentado predecir la evolución de la enfermedad en función del subtipo clínico. Así, la evolución más desfavorable sería para la esquizofrenia simple y la hebefrenia, mientras que la más favorable sería para la catatónica, los episodios más agudos y los trastornos esquizoafectivos (WHO 1979).

En relación a la sintomatología, se ha podido comprobar que los síntomas que predicen mejor el cuadro clínico a largo plazo son los que permanecen tras el alta hospitalaria y no los que motivaron el ingreso (Möller y cols. 1982). Sin embargo, los predictores psicopatológicos tienen un poder predictivo bajo, siendo la presencia de síntomas depresivos y la ausencia de aplanamiento afectivo los más constatados como factores de buen pronóstico.

La introducción de los neurolepticos ha mejorado sin lugar a dudas el curso de la enfermedad. La duración de las hospitalizaciones ha disminuido considerablemente así como la necesidad de camas psiquiá-

tricas. Se ha podido comprobar que la introducción del tratamiento de forma temprana se relaciona con una evolución más favorable. Además, la cooperación del paciente y el fomento de conciencia de enfermedad permiten un mejor cumplimiento y con ello un menor número de recaídas y por lo tanto una reducción del riesgo de deterioro que tiene más probabilidades de progresar con cada episodio. Los nuevos antipsicóticos, por su mejor aceptabilidad y su posible eficacia sobre los síntomas negativos, están también suponiendo un progreso en el abordaje del trastorno.

Igualmente se ha podido comprobar que influye en el riesgo de recaída la denominada expresividad emocional de la familia así como la aceptación socio-familiar de la enfermedad y el nivel de demanda externa exigida. Las mejores condiciones de estas variables en los países en vías de desarrollo son probablemente la razón del pronóstico más favorable observado en estas zonas frente al de países desarrollados.

Otros factores que han influido en la mejoría del pronóstico han sido las intervenciones psicosociales y los programas de rehabilitación que han permitido la reincorporación social del esquizofrénico (Fernández Liria y González Cases, 1999).

Bibliografía

1. Adler LE, Freedman R, Ross RG et al. Elementary phenotypes in the neurobiological and genetic study of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 8-18.
2. Andreasen NC. Affective flattening and the criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 944-947.
3. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R et al. Symptoms of schizophrenia: Methods, meanings and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 341-351.
4. Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T et al. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9985-9990.
5. Arndt S, Andreasen NC, Flaum M et al. A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 352-360.
6. Arora RC, Meltzer HY. Serotonin -2 (5-HT₂) receptor binding in the frontal cortex of schizophrenic patients. *J Neur Trans* 1991; 85: 19-29.
7. Asarnow RF, Granholm E, Sherman T. Span of apprehension in schizophrenia. En Steinhauer SR, Gruzelier JH, Zubin J (eds): *Handbook of schizophrenia*, vol. 5, Neuropsychology, Psychophysiology and Information Processing. Elsevier, New York 1991, 335-370.
8. Bacopoulos NG, Spokes EG, Bird ED et al. Antipsychotic drug action in schizophrenic patients: effects on cortical dopamine metabolism after long-term treatment. *Science* 1979; 205: 1405-1407.
9. Baldwin JA. Schizophrenia and physical disease. *Psychol Med* 1979; 9: 611-618.
10. Barcia D. *Esquizofrenia: cuadros afines y cuadros delirantes*. E.L.A. Madrid. 1997.
11. Baron M, Gruen R, Rainer JD et al. A family study of schizophrenia and normal control probands: implications for the spectrum concept of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 447-455.
12. Bassett AS, Jones BD, McGillivray BC, Panzter JT. Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *Lancet* 1988; 1: 799-801.
13. Battaglia M, Abbruzzese M, Ferri S, Scarone S. An assessment of the Wisconsin Card Sorting Test as an indicator of liability to schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; 14: 39-45.
14. Benes FM, Davidson B, Bird ED. Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 31-35.
15. Benes FM, Sorensen I, Bird ED. Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1991; 17: 597-608.
16. Berger PA, Faull KF, Killowski J et al. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 174-180.
17. Bilder RM, Wu H, Degreaf G et al. Yakovlevian Torque is absent in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 1993; 9: 193.
18. Bird ED, Spokes EG, Barnes J et al. Increased brain dopamine and reduced glutamic acid decarboxylase and choline acetyltransferase activity in schizophrenia and related psychoses. *Lancet* 1977; ii: 1157-1159.
19. Bisette G, Dole K, Johnson M et al. Antipsychotic drugs increase neurotensin concentrations after destruction of dopamine neurons by 6-OHDA. *Soc Neurosci Abstr* 1988; 14: 1211.

20. Bleuler M. Die schizophrenen geistesstörungen mit Lichte langjähriger kranken- und familiengeschichten. Thieme, Stuttgart 1972.
21. Bogerts B, Ashtari M, Degreef G et al. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 1990; 35: 1-13.
22. Breier A, Buchanan RW, Elkashef A et al. Brain morphology and schizophrenia: an MRI study of limbic, prefrontal cortex and caudate structures. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 921-926.
23. Carlsson A. The dopamine theory revisited. En: Hirsch SR, Weinberger DR (eds): *Schizophrenia*. Blackwell Science Ltd. Oxford 1995, 379-400.
24. Carpenter WT, Strauss JS, Bartko JJ. On the heterogeneity of schizophrenia. En Alpert M (ed): *Controversies in schizophrenia*. Guilford Press. New York 1995, 25-37.
25. Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM et al. Prospective MRI study of caudate pathomorphology in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 1993; 9: 196.
26. Colodrón A. El trastorno esquizofrénico de la acción humana. Fundación Archivos de Neurobiología. Madrid. 1995.
27. Conrad AJ, Abebe T, Austin R, Forsythe S, Scheibel AB. Hippocampal cell disarray in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 413-417.
28. Cooper JE, Kendell RE, Gurland BJ, Sharpe L, Copeland JRM, Simon R. *Psychiatric diagnosis in New York and London*. Oxford University Press. Oxford 1972.
29. Cooper JE, Sartorius N. Cultural and temporal variations in schizophrenia: a speculation on the importance of industrialization. *Br J Psychiatry* 1977; 130: 50-55.
30. Crocetti GJ, Lemkau PV, Kulkar A, Kessic B. Selected aspects of the epidemiology of psychoses in Croatia, Yugoslavia: II. The cluster sample and the results of the pilot survey. *Am J Epidemiology* 1971; 94: 126-134.
31. Crow TJ, Baker HF, Cross AJ et al. Monoamine mechanisms in chronic schizophrenia: postmortem neurochemical findings. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 249-256.
32. Deakin JFW, Slater P, Simpson MDC, Royston MC. Disturbed brain glutamate and GABA mechanisms in schizophrenia. *Schizophr Res* 1990; 3: 33.
33. De la Fuente JM, Bobes J. Neuroimagen funcional isotópica en la esquizofrenia. En: Saiz J (coord.): *Esquizofrenia: enfermedad del cerebro y reto social*. Masson. Barcelona. 1999. 117-134.
34. Eaton WW. The epidemiology of schizophrenia. En: Burrows GD, Norman TR, Rubinstein G (eds): *Studies on Schizophrenia*. Elsevier, Amsterdam 1986.
35. Falkai P, Bogerts B, Greve B et al. Loss of Sylvian fissure asymmetry in schizophrenia. A quantitative postmortem study. *Schizophr Res* 1992; 7: 23-32.
36. Fañanás L, Saiz J. *Manual de Introducción a la Genética en Psiquiatría*. Masson. Barcelona. 2000.
37. Farmery SM, Crow TJ, Owen F. ¹²⁵I-iodotyrosylneurotensin binding in post-mortem brain: comparison of controls and schizophrenic patients. *Br J Pharmacol* 1986; 88: 380P.
38. Feighner JP, Robins E, Guze SB et al. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 57-63.
39. Fernandez Liria A, Gonzalez Cases J. Rehabilitación psicosocial en los trastornos esquizofrénicos. En: Saiz J (coord.): *Esquizofrenia: enfermedad del cerebro y reto social*. Masson. Barcelona. 1999. 207-214.
40. Ferrier IN, Roberts GW, Crow TJ et al. Reduced CCK-LI and SST-LI in the limbic lobe associated with negative symptoms in schizophrenia. *Life Sciences* 1983; 33: 475-482.
41. Frith CD. *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Lawrence Earlbaum. East Sussex 1992.
42. Goldberg TE, Gold JM. Neurocognitive deficits in schizophrenia. En Hirsch SR, Weinberger DR (eds): *Schizophrenia*. Blackwell Science 1995, Oxford, 146-162.
43. Goldberg TE, Greenberg R, Griffin S. The impact of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 43-48.
44. Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM et al. Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychol Med* 1993; 23: 71-85.
45. Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF et al. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 1008-1014.
46. Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 64: 348-357.
47. Goldstein G. Cognitive and perceptual differences between schizophrenics and organics. *Schizophr Bull* 1978; 4: 160-185.
48. Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia-risks in the offspring of Fisher's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 867-872.
49. Green MF, Nuechterlein KH. Backward masking performance as an indicator of vulnerability to schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99 (suppl 395): 34-40.
50. Hare EH. A short note on pseudohallucinations. *Br J Psychiatry* 1973; 122: 469-476.
51. Harrison PJ, McLaughlin D, Kerwin RW. Decreased hippocampal expression of a glutamate receptor gene in schizophrenia. *Lancet* 1991; i: 450-452.
52. Heaton RK, Baade LE, Johnson KL. Neuropsychological test results associated with psychiatric disorders in adults. *Psychol Bull* 1978; 85: 141-162.
53. Hernandez Monsalve M. Perspectiva integral del tratamiento del paciente con esquizofrenia. En: Saiz J (coord.): *Esquizofrenia: enfermedad del cerebro y reto social*. Masson. Barcelona. 1999. 215-230.
54. Heston LL. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry* 1966; 112: 819-825.
55. Holden JMC, Keskiner A, Gannon P. A clinical trial of an antiserotonin compound, cinanserin, in chronic schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 1971; 11: 220-226.
56. Ibañez Cuadrado A. Genética de la esquizofrenia. En: Saiz J (coord.): *Esquizofrenia: enfermedad del cerebro y reto social*. Masson. Barcelona. 1999. 59-82.
57. Ingvar DH, Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50: 425-462.
58. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monograph* 1992 (suppl 20).
59. Kendler KS, Diehl SR. The genetics of schizophrenia: a current genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull* 1993; 19: 261-285.
60. Kennedy JL, Guifra LA, Moises HW et al. Evidence against linkage of schizophrenia to markers in chromosome 5 in a Northern Swedish pedigree. *Nature* 1988; 336: 167-169.

61. Ketty SS, Rosenthal D, Wender PH et al. Mental illness in the biological and adoptive families of individuals who have become schizophrenic. *Behaviour Genetics* 1976; 6: 219-225.
62. Korpi ER, Kleinman JE, Goodman SI, Wyatt RJ. Serotonin and 5-hydroxy-indol-acetic acid in the brains of suicide victims: comparison in chronic schizophrenic patients with suicide of death. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 594-600.
63. Kovelman JA, Scheibel AB. A neurohistological correlat of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 1601-1621.
64. Laruelle M, Abi-Dargham A, Casanova M et al. Selective abnormality of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia: a post mortem study. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 810-818.
65. Lewine RJ, Strauss JS, Gift TE. Sex differences in age at first hospital admission for schizophrenia: fact or artifact? *Am J Psychiatry* 1981; 138: 440-444.
66. Liddle PF, Herold S, Fletcher P et al. A PET study of word generation in schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; 11: 168.
67. Lindström LH. Low HVA and normal 5-HIAA CSF levels in drug-free schizophrenic patients compared to healthy volunteers: correlations to symptomatology and family history. *Psychiatry Res* 1985; 14: 265-273.
68. Loranger AW. Sex difference in age at onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 157-161.
69. Luby DE, Cohen BD, Rosenbaum G et al. Study of a new schizophrenomimetic drug, Sernyl. *Arch Neurol Psychiatry* 1959; 81: 363-369.
70. Mackay AVP. Psychiatric implications of endorphin research. *Br J Psychiatry* 1979; 135: 470-473.
71. Malec J. Neuropsychological assessment of schizophrenia versus brain damage: a review. *J Nerv Ment Dis* 1978; 166: 507-516.
72. McGlashan TH. The Chesnut Lodge follow-up study II: long-term outcome of schizophrenia and the affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 586-601.
73. Mita T, Hanada S, Nishino N et al. Decreased serotonin S2 and increased dopamine D2 in chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 1407-1414.
74. Möller HJ, von Zerssen D, Werner-Eilert K, Wüschner-Stockheim M. Outcome in schizophrenic and similar paranoid psychoses. *Schizophr Bull* 1982; 8: 99-108.
75. Nair NPV, Lal S, Bloom DM. Cholecystokinin peptides, dopamine and schizophrenia- a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985; 9: 515-524.
76. Obiols JE, García-Domingo M, de Trinchera I, Domenech E. Psychometric schizotypy and sustained attention in young males. *Personality and Individual Differences* 1993; 14: 381-384.
77. Osternberg E. Schizophrenia and rheumatic disease. *Acta Psychiatr Scand* 1978; 58: 339-359.
78. Owen F, Cross AJ, Crow TJ et al. Increased dopamine receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet* 1978; ii: 223-226.
79. Pahl JJ, Swayze VW, Andreasen NC. Diagnostic advances in anatomical and functional brain imaging in schizophrenia. En, Kales A, Stefanis CN, Talbott J (eds): *Recent Advances in Schizophrenia*. Springer-Verlag. New York 1990, 163-189.
80. Pakkenberg B. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1023-1028.
81. Perry TL, Kish SJ, Buchanan J, Hansen S. γ -Aminobutyric-acid deficiency in brain of schizophrenic patients. *Lancet* 1979; i: 237-239.
82. Pickar D, Breier A, Hsiao JK et al. Cerebrospinal fluid and plasma monoamine metabolites and their relation to psychosis: implications for regional brain dysfunction in schizophrenia. *Arch gen Psychiatry* 1990; 47: 642-648.
83. Portin P, Alanen YO. A critical review of genetic studies of schizophrenia. I: Epidemiological and brain studies. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 1-5.
84. Reynolds GP, Czudek C, Andrews HB. Deficit and hemisphere asymmetry of GABA uptake sites in hippocampus in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1038-1044.
85. Robins LN, Regier DA (eds). *Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*. Free Press. New York 1991.
86. Rosenthal D. Two adoption studies of heredity in the schizophrenic disorders. En, Bleuler M, Angst J (eds): *The Origins of Schizophrenia*. Huber. Bern 1971, 21-34.
87. Saiz Ruiz J, Diaz Marsá M. Síndromes depresivos en la enfermedad esquizofrénica. En: Saiz J (coord.): *Esquizofrenia: enfermedad del cerebro y reto social*. Masson. Barcelona. 1999. 135-148.
88. Seeman P, Hong-Chang G, Van Tol HHM. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. *Nature* 1993; 365: 441-445.
89. Sherman AD, Davidson AT, Baruah S et al. Evidence of glutamatergic deficiency in schizophrenia. *Neurosci Let* 1991; 121: 77-80.
90. Simpson MDC, Slater P, Royston MC, Deakin JFW. Alterations in phencyclidine and sigma binding sites in schizophrenic brains: effects of disease process and neuroleptic medication. *Schizophr Res* 1992; 6: 41-48.
91. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. Long-term outcome of major psychoses I: schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 1295-1304.
92. Virgo L, De Belleruche J, Barnes T et al. Differential changes in gene expression in cortical areas give insight into functional abnormalities occurring in schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; 11: 126.
93. Walsh D. Mental illness in Dublin: first admissions. *Br J Psychiatry* 1969; 115: 449-456.
94. Watt DC, Katz K, Shepherd M. The natural history of schizophrenia: a 5-year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychol Med* 1983; 13: 663-670.
95. Weinberger DR, Berman KF. Speculation of the meaning of cerebral metabolic "hypofrontality" in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 14: 157-168.
96. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. 1. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 114-124.
97. Wender PH, Rosenthal D, Ketty SS et al. A research study for clarifying the role of genetic and experimental factors in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 121.
98. WHO. *Schizophrenia. An international follow-up study*. Wiley, Chichester 1979.