

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

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

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

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

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

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

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

³Asociación de Familiares de Esquizofrénicos (AAFE).

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

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

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

⁷Hospital Neuropsiquiátrico "Braulio A. Moyano".

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

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

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

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

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

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

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

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

¹⁶Instituto Superior de Formación de Postgrado, APSA.

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

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

¹⁹Instituto de Psiquiatría Biológica Integral (IPBI).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

²⁹AREA, Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo.

³⁰Presidente de APSA.

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

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

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

³⁴Fleni.

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

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



Autor correspondiente:

Alejo Corrales

alejocorrales@hotmail.com

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

Resumen

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

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

Abstract

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

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

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

1. Introducción

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

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

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

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

Metodología

Selección del panel de expertos

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

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

Metodología del trabajo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cuadro 1. Criterios diagnósticos para esquizofrenia DSM-5

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

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

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

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

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

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

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

Cuadro 2. Criterios diagnósticos CIE 11

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 2. Criterios diagnósticos CIE 11

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

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

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

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

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

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

3. Epidemiología de la esquizofrenia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Necesidades no cubiertas en esquizofrenia

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

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

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

4.1. Síntomas

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

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

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

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

4.2. Farmacológicas

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

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

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

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

4.3. Médicas

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

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

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

4.4. Psicosociales

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

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

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

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

5. Carga y costos de la enfermedad

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

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

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

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

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

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

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

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

6. Neurobiología de la esquizofrenia

6.1. Cambios neuroanatómicos

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

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

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

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

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

6.2. Neurotransmisores

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

6.2.1 Sistema dopaminérgico

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

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

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

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

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

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

6.2.2 Sistema glutamatérgico

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

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

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

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

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

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

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

6.2.3 Sistema gabaérgico

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

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

6.2.4 Sistema colinérgico: receptores muscarínicos M1 y M4

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

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

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

Tabla 3. Principales hallazgos sobre neurotransmisores en la esquizofrenia

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

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

6.2.5 Hipótesis serotoninérgica

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

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

6.3. La hipótesis sináptica

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

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

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

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

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

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

7. Genética de la esquizofrenia

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

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

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

7.1. Heredabilidad

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

7.2. Modelo poligénico de la esquizofrenia

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

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

7.3. Estudios de asociación del genoma completo

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

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

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

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

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

7.3.1 La región 6p22.1 y el gen C4

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

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

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

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

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

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

7.5. Variantes en el número de copias

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

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

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

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

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

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

7.6. Variantes de un solo nucleótido e indels

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. Etiología medioambiental, factores medioambientales

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

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

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

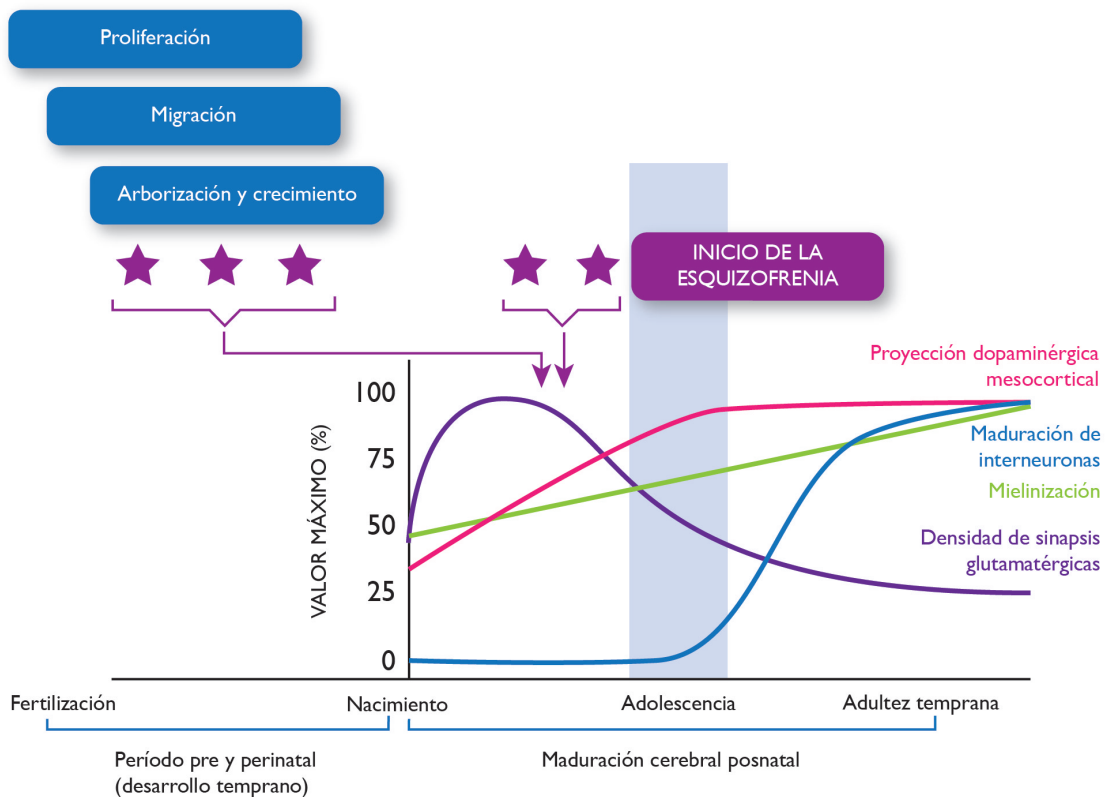
Además, la mielinización de la corteza de asociación heteromodal como la corteza prefrontal ocurre durante este periodo (Peters et al., 2012) y un déficit en la mielinización y el número de oligodendrocitos puede contribuir a la macroconectividad alterada en la esquizofrenia (Hof et al., 2003; Schmitt et al., 2009; Falkai et al., 2016). Según la hipótesis del neurodesarrollo, los síntomas prodrómicos de la esquizofrenia ocurren por primera vez en la adolescencia (Häfner, 2007). En la misma línea, aquellos sujetos que eventualmente sufrirán esquizofrenia ya muestran signos inespecíficos de una ligera disfunción cerebral antes del inicio de la enfermedad, manifestada como un deterioro cognitivo leve o anomalías motoras sutiles (Cuesta et al., 2018; Kahn, 2020).

8.1. Factores ambientales

Los estudios epidemiológicos descriptivos han asociado la esquizofrenia con consumo de cannabis, la exposición a acontecimientos estresantes durante la infancia y la edad adulta, y los antecedentes de complicaciones obstétricas (Belbasis et al., 2018) las cuales incluyen sangrado, preeclampsia, diabetes, incompatibilidad Rh, asfixia, atonía uterina, cesárea de emergencia y desprendimiento de placenta. Las anomalías fetales con el mayor efecto sobre el riesgo de esquizofrenia son bajo peso al nacer (OR ~ 3,2), circunferencia de la cabeza pequeña (OR ~ 1,6) y malformaciones congénitas (OR ~ 2-2,5) (Waddington et al., 2008; Harper et al., 2015).

Otro punto para destacar son las infecciones maternas durante la gestación, de hecho, los estudios de cohorte de nacimiento han revelado un riesgo de esquizofrenia de 1,5 a 5,3 veces mayor después de la exposición a la rubéola, infecciones genitales o reproductivas, influenza durante la primera mitad del embarazo, toxoplasmosis, infecciones respiratorias o virus del herpes simple 1 (Brown, 2011). El hecho de que una variedad de infecciones pueda aumentar el riesgo de esquizofrenia sugiere una alteración del sistema inmunológico materno que incrementa las citoquinas proinflamatorias, afectando el desarrollo neurológico; esta neuroinflamación grave durante el embarazo se ha relacionado con partos prematuros, abortos y microcefalia (Ganguli y Chavali, 2021), lo cual se ha demostrado en primates no humanos donde se evidenció disfunción cognitiva y déficit en el crecimiento cerebral, caracterizados por reducción del volumen prefrontal de materia gris y blanca en la edad adulta (Vlasova et al., 2021).

Figura 1



Nota: Aunque la esquizofrenia suele aparecer a finales de la adolescencia o a principios de la edad adulta, las raíces del trastorno son del desarrollo neurológico. Los riesgos y las agresiones iniciales durante el desarrollo temprano (indicados por 3 estrellas púrpuras en el lado izquierdo) y, más tarde, durante la adolescencia (indicados por 2 estrellas púrpuras en el lado derecho) alteran la maduración cerebral posnatal. Estas agresiones, incluidos los factores genéticos y ambientales, probablemente afecten algunos de los procesos críticos del desarrollo neurológico, incluida la proliferación de células progenitoras, la migración neuronal y la arborización y el crecimiento dendríticos. La acumulación de tales agresiones perjudiciales da como resultado una alteración general de la maduración cerebral posnatal adecuada, que incluye la maduración de las interneuronas y las proyecciones dopaminérgicas, la poda de las sinapsis de glutamato y la mielinización (Adaptado de Jaaro-Peled, H., Hayashi-Takagi, A., Seshadri S., et al., 2009).

Los estudios futuros deberían investigar el impacto de la infección por SARS-CoV-2 durante el período prenatal, ya que se desconocen las consecuencias de la tormenta de citocinas en el desarrollo cerebral (Figueiredo et al., 2021). De hecho, estudios retrospectivos han demostrado una asociación entre la esquizofrenia y el momento del nacimiento durante epidemias infecciosas inducidas por influenza, polio, difteria y sarampión (Eyles, 2021).

Los factores potenciales relacionados con el estrés para la esquizofrenia son la migración y la urbanidad. Las personas que viven en un mayor grado de urbanización tenían un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia que las personas que vivían en áreas rurales (Pedersen y Mortensen, 2001; van Os et al., 2010), esto se asoció con una mayor actividad de la amígdala, afectando la corteza cingulada anterior y la respuesta al estrés (Lederbogen et al., 2011). Se ha asumido que

el estatus social, por ejemplo, ocupar una posición minoritaria o experimentar exclusión social, promueve el desarrollo de la esquizofrenia, que se evidencia en migrantes y grupos minoritarios (van Os et al., 2010; Rapoport, 2012).

La desnutrición materna se ha relacionado con el riesgo de defectos cerebrales y trastornos neuropsiquiátricos, incluida la esquizofrenia (Cortés-Albornoz et al., 2021). Esas condiciones de restricción calórica también coinciden con muchos otros factores estresantes, como se ha demostrado en los trabajos de Susser y Xu, los cuales han demostrado el aumento de la probabilidad de padecer esquizofrenia (Susser et al., 1996; Xu et al., 2009). Como consecuencia de la desnutrición, se ha considerado que los déficits de vitamina del complejo B y D, ácidos grasos poliinsaturados, ácido fólico, colina y consumo de hierro se asocian a la disfunción inmunoendocrinológica, aumen-

tando de esta forma la incidencia de infecciones, las cuales desempeñan un papel en la fisiopatología y el desarrollo de la enfermedad y muestran mayor aceleración del deterioro cognitivo y probablemente mayor incidencia en la resistencia farmacológica (Martinat et al., 2021; Freedman et al., 2022).

8.2. La maduración cortical aberrante en la adolescencia se asocia con la esquizofrenia

La adolescencia es el segundo periodo crítico del desarrollo neurológico. Los estudios longitudinales de resonancia magnética de niños y adolescentes con un desarrollo normal muestran un aumento progresivo de los volúmenes de materia blanca, probablemente subyacente a un mayor grado de conectividad, en contraste con los volúmenes de materia gris, que primero aumentan y luego disminuyen durante la adolescencia (Gogtay, 2004).

De esta manera, la adolescencia se convierte en un periodo sensible a la mayor exposición ambiental conjugándose con una plasticidad neuronal expectante para una variedad de funciones neurocognitivas y emocionales (Fuhrmann et al., 2015). Por ejemplo, las habilidades complejas de la memoria de trabajo, que reclutan regiones frontales, se desarrollan durante un largo periodo y continúan mejorando durante la adolescencia.

Además, se cree que el estrés social durante la adolescencia tiene un impacto desproporcionado (Andersen y Teicher, 2008). En consecuencia, la adversidad y el trauma de la infancia y la adolescencia incrementan el riesgo de trastornos mentales en cerebros genéticamente predisuestos a padecer enfermedad mental.

Las observaciones longitudinales que siguieron a sujetos con un alto riesgo de psicosis y aquellos con manifestaciones prodrómicas demostraron que la disminución de materia gris y el exceso de poda sináptica puede ser progresiva (Thompson, 2001) e incluso acelerada si coexisten factores estresantes como el abuso sexual, la muerte de los padres y el acoso escolar, que aumentan las probabilidades de desarrollar síntomas psicóticos. Por su parte, las investigaciones de Varese y colaboradores destacan que si se eliminaran totalmente estas adversidades el número de personas que sufren psicosis se reduciría en un 33 % (Varese et al., 2012).

El consumo de cannabis, especialmente en la adolescencia, aumenta el riesgo de esquizofrenia. Un metaanálisis demostró un efecto dependiente de la dosis, con una razón de incremento de probabilidades de 3,90 para desarrollar psicosis en los consumidores más habituales en comparación con los no consumidores (Marconi, 2016).

El sistema cannabinoide endógeno regula tanto la liberación de ácido gamma-aminobutírico como de

glutamato, y esta función se ve alterada por el componente tetrahidrocannabinol del cannabis. Cuando el cannabis se consume repetidamente, especialmente durante la adolescencia, esta alteración del balance de neurotransmisores puede perjudicar el refinamiento madurativo de las redes neuronales corticales (Bosson y Niesink, 2010).

El grosor cortical disminuye con la edad en los adolescentes con un desarrollo normal, pero la exposición al cannabis podría acelerar este proceso en la población con un alto riesgo genético de esquizofrenia mostrando un mayor adelgazamiento de la materia gris cortical, lo que evidenciaría un mayor deterioro cognitivo (French et al., 2015; Rapoport, 1999). Curiosamente, las mayores diferencias en el grosor cortical regional entre quienes nunca han consumido cannabis y quienes lo han consumido se encontraron en regiones con una alta expresión del receptor cannabinoide 1 (French, 2015).

8.3. La importancia de la prevención

El frente de las estrategias de prevención debería incluir seguimiento de la atención prenatal, el abordaje de la desnutrición, la prevención del trauma infantil y la disminución de la discriminación, que mejorarían el bienestar de todas las personas y podrían reducir la incidencia de los trastornos mentales en general. En el frente de la salud conductual, se debería educar al público sobre el aumento del riesgo de psicosis causado por el cannabis, haciendo foco en el clima actual de banalización y legalización del mismo (Goldman, 2015; Cressey, 2015).

Dado que la adolescencia es el segundo periodo crítico del desarrollo neurológico, un periodo de agitación emocional para muchos, si no para la mayoría, podría desencadenar la aparición de síntomas relacionados a las psicosis. Por esto, se requiere incrementar y capacitar a los servicios de salud mental en la atención y detección temprana facilitando el acceso al sistema de salud centrado en la intervención temprana, con el objetivo de reducir la duración de la psicosis no tratada y proporcionar un tratamiento adaptado a los jóvenes en las primeras etapas de la enfermedad, disminuyendo el estigma social, para mejorar la adherencia y los resultados terapéuticos (Mcgorry et al., 2019).

Agradecimiento: por la edición de este artículo a Amalia Beatriz Dellamea, comunicadora científica especializada en divulgación (CONICET- Universidad de Buenos Aires, UBA) y en producción y edición de discurso científico, técnico y académico (Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA).

Conflicto de intereses: Gastón Bartoli: Ha recibido honorarios como speaker de Bago, Gador, Eurofarma, Siegfried, Lundbeck, Megalabs y Teva; Sebastián Camino: Dirección Médica Laboratorio Aristón, ha recibido honorarios como speaker de ELEA y Balliarda; Marcelo Cektovich-Bakmas: ha sido conferencista o asesor en Bago, Adium, Gador, Baliarda y Boehringer; Alejo Corrales: ha recibido honorarios como consultor y/o speaker de Abbot, Adium, Gador, Janssen, Lundbeck, Teva, Bago, Raffo, Glaxo Smith Kline, Baliarda y Casasco, y ha recibido honorarios académicos y de investigación de la Universidad de Aharus, Dinamarca; Pedro Damián Gargoloff: ha recibido honorarios como speaker de Janssen, Bago, Baliarda, Teva y Montpellier; Pedro Rafael Gargoloff: no tiene conflictos para declarar en los últimos 5 años; Fabian Lamaison: ha recibido honorarios como speaker e investigador de Janssen, Bago, Baliarda, Boehringer, Elea, Teva, Raffo, Adium y Abbot; Eduardo Leiderman: ha recibido honorarios como speaker de Boehringer Ingelheim y del Laboratorio Elea; Eliana Marengo: ha recibido honorarios como speaker de Elea y Roemmers; Carlos Morra: PI de Janssen (Johnson & Johnson), Novartis, Lilly, John Wyeth, Otsuka, Bristol Myers Squibb, Astrazeneca, Pfizer, GSK, Sanofi Syntelabo, Shire, Daiipon Sumitomo Pharma, Bial, Takeda, I3, Roche (Hoffman Laroche), Quintiles, PRA, Parexel, Worldwide Clinical Trials, Covance, Latintrials, Sunovion, Global SMO (fases 1,2,3,4), Eisai, Syneos, ICON, Lunbeck, Boehringer Ingelheim, Alkermes, InQvia, Teva, Acadia, Intra-Cellular Therapies Inc., Sage Therapeutics, Premier, Neurocrine Biosciences, Inc., Axovant, Biogen, Neumora Therapeutics, Inc. Newron, Clinrix y Maplight; Cintia Prokopez: ha recibido honorarios como conferencista de Baliarda y una beca educativa de Bristol Myers Squibb a través de Oxford Health Policy Forum; Julieta Ramírez: ha recibido honorarios como speaker de Acadia, Bago, Baliarda, Boehringer Ingelheim, Casasco, Gador, Gedeon Richter, Janssen, Lundbeck, Megalabs, Raffo, Roemmers y Siegfried; Daniel Sotelo: ha recibido honorarios como speaker de Janssen, Bago, GSK y honorarios como PI de Johnson & Johnson e Intracellular Therapies; Gustavo Vázquez: ha recibido honorarios como speaker/advisor de Abbvie, Adium, Allergan, Asofarma y Elea/Phoenix; Juan José Vilapriño: ha recibido honorarios de Eurofarma, Gador, Janssen, Lundbeck/Otsuka y NeonMind; Manuel Vilapriño Duprat: ha recibido honorarios de Biosciences, Psicofarma, Raffo, Sunovion, y Tecnofarma; Marcela Waisman Campos: ha recibido honorarios como speaker de Abbot, Lepetit, Adium, Baliarda, Ariston, Roemmers, Bago y Teva. El resto de los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

Referencias bibliográficas

- Aghajanian, G. K., & Marek, G. J. (2000). Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain research. Brain research reviews*, 31(2-3), 302-312. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00046-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00046-6)
- Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J. P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 60(6), 565-571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.565>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5.ª ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- American Psychiatric Association. (2022). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5.ª ed., texto revisado; DSM-5-TR). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Ames, D., Carr-Lopez, S. M., Gutierrez, M. A., Pierre, J. M., Rosen, J. A., Shakib, S., & Yudofsky, L. M. (2016). Detecting and Managing Adverse Effects of Antipsychotic Medications: Current State of Play. *The Psychiatric clinics of North America*, 39(2), 275-311. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.01.008>
- Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2008). Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends in neurosciences*, 31(4), 183-191. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.01.004>
- Bakker, G., Vingerhoets, C., Boucherie, D., Caan, M., Bloemen, O., Eersels, J., Booij, J., & van Amelsvoort, T. (2018). Relationship between muscarinic M1 receptor binding and cognition in medication-free subjects with psychosis. *NeuroImage: Clinical*, 18, 713-719. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.02.030>
- Bakker, G., Vingerhoets, W. A., van Wieringen, J. P., de Bruin, K., Eersels, J., de Jong, J., Chahid, Y., Rutten, B. P., DuBois, S., Watson, M., Mogg, A. J., Xiao, H., Crabtree, M., Collier, D. A., Felder, C. C., Barth, V. N., Broad, L. M., Bloemen, O. J., van Amelsvoort, T. A., & Booij, J. (2015). 123I-io-dodexetimide preferentially binds to the muscarinic receptor subtype M1 in vivo. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 56(2), 317-322. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.147488>
- Ballanger, B., Strafella, A. P., van Eimeren, T., Zurowski, M., Rusjan, P. M., Houle, S., & Fox, S. H. (2010). Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease. *Archives of neurology*, 67(4), 416-421. <https://doi.org/10.1001/archneuro.2010.35>
- Banerjee, A., Macdonald, M. L., Borgmann-Winter, K. E., & Hahn, C. G. (2010). Neuregulin 1-erbB4 pathway in schizophrenia: From genes to an interactome. *Brain research bulletin*, 83(3-4), 132-139. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.04.011>
- Belbasis, L., Köhler, C. A., Stefanis, N., Stubbs, B., van Os, J., Vieta, E., See-man, M. V., Arango, C., Carvalho, A. F., & Evangelou, E. (2018). Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 137(2), 88-97. <https://doi.org/10.1111/acps.12847>
- Biedermann, F., & Fleischhacker, W. W. (2016). Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11. *CNS spectrums*, 21(4), 349-354. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000316>
- Bilecki, W., & Maćkowiak, M. (2023). Gene Expression and Epigenetic Regulation in the Prefrontal Cortex of Schizophrenia. *Genes*, 14(2), 243. <https://doi.org/10.3390/genes14020243>
- Birnbaum, R., & Weinberger, D. R. (2024). The Genesis of Schizophrenia: An Origin Story. *The American journal of psychiatry*, 181(6), 482-492. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240305>
- Bose, S. K., Turkheimer, F. E., Howes, O. D., Mehta, M. A., Cunliffe, R., Stokes, P. R., & Grasby, P. M. (2008). Classification of schizophrenic patients and healthy controls using [18F] fluorodopa PET imaging. *Schizophrenia research*, 106(2-3), 148-155. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.09.011>
- Bossong, M. G., & Niesink, R. J. (2010). Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Progress in neurobiology*, 92(3), 370-385. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.010>
- Braff, D. L., Ryan, J., Rissling, A. J., & Carpenter, W. T. (2013). Lack of use in the literature from the last 20 years supports dropping traditional

- schizophrenia subtypes from DSM-5 and ICD-11. *Schizophrenia bulletin*, 39(4), 751–753. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt068>
- Brown, R. T., Gómez, P. A., Hernández, M. I. (2014). Neuroimaging correlates of negative symptoms in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75(6), 525–533. doi:10.4088/JCP.13m08519.
- Brown A. S. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in neurobiology*, 93(1), 23–58. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.003>
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., & Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 35(2), 383–402. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn135>
- Carpenter W. T. (2017). Deconstructing Schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 75(3), 126–128. <https://doi.org/10.1159/000485225>
- Cassidy, R. M., Yang, F., Kapczinski, F., & Passos, I. C. (2018). Risk Factors for Suicidality in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of 96 Studies. *Schizophrenia bulletin*, 44(4), 787–797. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx131>
- Castagnini, A., Foldager, L., Caffo, E., & Berrios, G. E. (2022). The predictive validity and outcome of ICD-10 and DSM-5 short-lived psychotic disorders: a review and meta-analysis. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 272(7), 1157–1168. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01356-7>
- Chen, Z., Li, X., Cui, X., Zhang, L., Liu, Q., Lu, Y., Wang, X., Shi, H., Ding, M., Yang, Y., Li, W., & Lv, L. (2023). Association of CTNND2 gene polymorphism with schizophrenia: Two-sample case-control study in Chinese Han population. *International journal of psychiatry in medicine*, 53(5), 433–448. <https://doi.org/10.1177/00912174231164669>
- Chong, H. Y., Teoh, S. L., Wu, D. B., Kotirum, S., Chiou, C. F., & Chaiyakunapruk, N. (2016). Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 357–373. <https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
- Christensen, M. K., Lim, C. C. W., Saha, S., Plana-Ripoll, O., Cannon, D., Presley, F., Weyer, N., Momen, N. C., Whiteford, H. A., Iburg, K. M., & McGrath, J. J. (2020). The cost of mental disorders: a systematic review. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 29, e161. <https://doi.org/10.1017/S204579602000075X>
- Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11), Organización Mundial de la Salud (OMS) 2019/2021. <https://icd.who.int/browse11>
- Ciompi L. (1980). The natural history of schizophrenia in the long term. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 136, 413–420. <https://doi.org/10.1192/bjp.136.5.413>
- Colijn, M., Carrion, P., Poirier-Morency, G., Rogic, S., Torres, I., Menon, M., Lisonek, M., Cook, C., DeGraaf, A., Thammaiah, S., Neelakant, H., Willaers, V., Leonova, O., White, R., Yip, S., Mungall, A., MacLeod, P., Gibson, W., Sullivan, P., Stowe, R. (2023). SETD1A variant-associated psychosis: A systematic review of the clinical literature and description of two new cases. *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110888>
- Connell, P. H. (1957). Amphetamine psychosis. *British Medical Journal*, 1(5018), 582. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5018.582>
- Corrales, A., Cetkovich-Bakmas, M., Corral, R., García Bonetto, G., Herbst, L., Lupo, C., Morra, C., Mosca, D., Strejilevich, S., Vilapriño, J. J., Vilapriño, M., Vázquez, G. (2020). Consenso Argentino sobre el diagnóstico y tratamiento del Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (DRT). *Vertex Rev Arg de Psiquiatr, Volumen XXXI, Suplemento especial, segundo semestre 2020*.
- Corrales, A., Vilapriño Duprat, M., Benavente Pinto, C., Garay, C., Corral, R., Gargoloff, P. R., Goldchuk, A., Hönig, G., Jufe, G., Lamaison, F., Leiderman, E. A., Morra, C., Rebok, F., & Gargoloff, P. D. (2021). Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento [Argentine consensus on the diagnosis and therapeutics of treatment resistant schizophrenia]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, XXXII (154), 49–85. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.119>
- Correll, C. U., Ng-Mak, D. S., Stafkey-Mailey, D., Farrelly, E., Rajagopalan, K., & Loebel, A. (2017). Cardiometabolic comorbidities, readmission, and costs in schizophrenia and bipolar disorder: a real-world analysis. *Annals of general psychiatry*, 16, 9. <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0133-7>
- Cortés-Albornoz, M. C., García-Guáqueta, D. P., Velez-van-Meerbeke, A., & Talero-Gutiérrez, C. (2021). Maternal Nutrition and Neurodevelopment: A Scoping Review. *Nutrients*, 13(10), 3530. <https://doi.org/10.3390/nu13103530>
- Cressey, D. (2015). The cannabis experiment. *Nature*, 524(7565), 280–283. <https://doi.org/10.1038/524280a>
- Cuesta, M. J., Moreno-Izco, L., Ribeiro, M., López-Ilundain, J. M., Lecumberri, P., Cabada, T., Lorente-Omeñaca, R., Sánchez-Torres, A. M., Gómez, M. S., & Peralta, V. (2018). Motor abnormalities and cognitive impairment in first-episode psychosis patients, their unaffected siblings and healthy controls. *Schizophrenia research*, 200, 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.035>
- D'Ambrosio, E., Dahoun, T., Pardiñas, A. F., Veronese, M., Bloomfield, M. A. P., Jauhar, S., Bonoldi, I., Rogdaki, M., Froudust-Walsh, S., Walters, J. T. R., & Howes, O. D. (2019). The effect of a genetic variant at the schizophrenia associated AS3MT/BORCS7 locus on striatal dopamine function: A PET imaging study. *Psychiatry research. Neuroimaging*, 291, 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.07.005>
- Deutch, A. Y., Lee, M. C., & Iadarola, M. J. (1992). Regionally specific effects of atypical antipsychotic drugs on striatal Fos expression: The nucleus accumbens shell as a locus of antipsychotic action. *Molecular and cellular neurosciences*, 3(4), 332–341. [https://doi.org/10.1016/1044-7431\(92\)90030-6](https://doi.org/10.1016/1044-7431(92)90030-6)
- Di Chiara, G., & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(14), 5274–5278. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.14.5274>
- Dienel, S. J., Schoonover, K. E., & Lewis, D. A. (2022). Cognitive Dysfunction and Pre-frontal Cortical Circuit Alterations in Schizophrenia: Developmental Trajectories. *Biological psychiatry*, 92(6), 450–459. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.03.002>
- Do, K. Q., Trabesinger, A. H., Kirsten-Krüger, M., Lauer, C. J., Dydak, U., Hell, D., Holsboer, F., Boesiger, P., & Cuénod, M. (2000). Schizophrenia: glutathione deficit in cerebro-spinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *The European journal of neuroscience*, 12(10), 3721–3728. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00229.x>
- Eaton, W. W. (1991). Update on the epidemiology of schizophrenia. *Epidemiologic reviews*, 13, 320–328. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036075>
- Egerton, A., & Stone, J. M. (2012). The glutamate hypothesis of schizophrenia: neuroimaging and drug development. *Current pharmaceutical biotechnology*, 13(8), 1500–1512. <https://doi.org/10.2174/138920112800784961>
- Emsley, R. (2023). Antipsychotics and structural brain changes: could treatment adherence explain the discrepant findings? *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 13, 20451253231195258. <https://doi.org/10.1177/20451253231195258>
- Eyles, D. W. (2021). How do established developmental risk-factors for schizophrenia change the way the brain develops? *Translational psychiatry*, 11(1), 158. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01273-2>
- Falkai, P., Malchow, B., Wetzstein, K., Nowastowski, V., Bernstein, H. G., Steiner, J., Schneider-Axmann, T., Kraus, T., Hasan, A., Bogerts, B., Schmitz, C., & Schmitt, A. (2016). Decreased Oligodendrocyte and Neuron Number in Anterior Hippocampal Areas and the Entire Hippocampus in Schizophrenia: A Stereological Postmortem Study. *Schizophrenia bulletin*, 42 Suppl 1(Suppl 1), S4–S12. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv157>
- Fatemi, S. H., & Folsom, T. D. (2009). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophrenia bulletin*, 35(3), 528–548. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn187>
- Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of psychiatric research*, 17(4), 319–334. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90038-3](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90038-3)
- Figueiredo, D. L. A., Ximenez, J. P. B., Seiva, F. R. F., Panis, C., Bezerra, R. D. S., Ferrasa, A., Cecchini, A. L., Medeiros, A. I., Almeida, A. M. F., Ramão, A., Boldt, A. B. W., Moya, C. F., Chin, C. M., Paula, D., Rech, D., Gradia, D. F., Malheiros, D., Venturini, D., Tavares, E. R., Carraro, E., ... Silva, W. A., Jr (2022). COVID-19: The question of genetic diversity and therapeutic intervention approaches. *Genetics and molecular biology*, 44(1 Suppl 1), e20200452. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2020-0452>

- Fountoulakis, K. N., Grunze, H., Vieta, E., Young, A., Yatham, L., Blier, P., Kasper, S., & Moeller, H. J. (2017). The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 20(2), 180–195. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw109>
- Freedman, R., Hunter, S. K., Law, A. J., Clark, A. M., Roberts, A., & Hoffman, M. C. (2022). Choline, folic acid, Vitamin D, and fetal brain development in the psychosis spectrum. *Schizophrenia research*, 247, 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.03.008>
- French, L., Gray, C., Leonard, G., Perron, M., Pike, G. B., Richer, L., Séguin, J. R., Veillette, S., Evans, C. J., Artiges, E., Banaschewski, T., Bokde, A. W., Bromberg, U., Bruehl, R., Buchel, C., Cattrell, A., Conrod, P. J., Flor, H., Frouin, V., Gallinat, J., ... Paus, T. (2015). Early Cannabis Use, Polygenic Risk Score for Schizophrenia and Brain Maturation in Adolescence. *JAMA psychiatry*, 72(10), 1002–1011. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1131>
- Fromer, M., Pocklington, A. J., Kavanagh, D. H., Williams, H. J., Dwyer, S., Gormley, P., Georgieva, L., Rees, E., Palta, P., Ruderfer, D. M., Carrera, N., Humphreys, I., Johnson, J. S., Roussos, P., Barker, D. D., Banks, E., Milanova, V., Grant, S. G., Hannon, E., Rose, S. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*, 506(7487), 179–184. <https://doi.org/10.1038/nature12929>
- Fuhrmann, D., Knoll, L. J., & Blakemore, S. J. (2015). Adolescence as a Sensitive Period of Brain Development. *Trends in cognitive sciences*, 19(10), 558–566. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.07.008>
- Fujihara, K. (2023). Beyond the γ -aminobutyric acid hypothesis of schizophrenia. *Frontiers in cellular neuroscience*, 17, 1161608. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1161608>
- Gaebel, W., & Zielasek, J. (2015). Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 69(11), 661–673. <https://doi.org/10.1111/pcn.12322>
- Galderisi, S., Riva, M. A., Girardi, P., Amore, M., Carpiniello, B., Aguglia, E., Fagioli, A., Mucci, A., & Vita, A. (2020). Schizophrenia and "unmet needs": From diagnosis to care in Italy. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 63(1), e26. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.8>
- Galderisi, S., Rucci, P., Kirkpatrick, B., Mucci, A., Gibertoni, D., Rocca, P., Rossi, A., Bertolino, A., Strauss, G. P., Aguglia, E., Bellomo, A., Murri, M. B., Bucci, P., Carpiniello, B., Comparelli, A., Cuomo, A., De Berardis, D., Dell'Osso, L., Di Fabio, F., Gelao, B., ... Italian Network for Research on Psychoses (2018). Interplay Among Psychopathologic Variables, Personal Resources, Context-Related Factors, and Real-life Functioning in Individuals With Schizophrenia: A Network Analysis. *JAMA psychiatry*, 75(4), 396–404. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4607>
- Ganguli, S., & Chavali, P. L. (2021). Intrauterine Viral Infections: Impact of Inflammation on Fetal Neurodevelopment. *Frontiers in neuroscience*, 15, 771557. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.771557>
- Gargoloff, P. (2005). *Farmacoeconomía, costos en salud mental*. In: Marchand, N., Monchablón, A., eds. *Tratado de Psiquiatría*. Córdoba: Editorial Grupo Guía; p. 1657–1676. Available from: <https://es.scribd.com/document/430060407/Farmacoeconomia-Costos-en-Salud-Mental>
- Gargoloff, P. (2005 b). Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) Study: Argentinean results at 12 months. *Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) Study: Argentinean Results at 12 Months*.
- Ghaemi S. N. (2014). The 'pragmatic' secret of DSM revisions. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 48(2), 196–197. <https://doi.org/10.1177/0004867413519504>
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent, T. F., 3rd, Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., Rapoport, J. L., & Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21), 8174–8179. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>
- Goldman D. (2015). America's Cannabis Experiment. *JAMA psychiatry*, 72(10), 969–970. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1332>
- Gonzalez-Burgos, G., & Lewis, D. A. (2008). GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 34(5), 944–961. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn070>
- Green, A. I., Drake, R. E., Brunette, M. F., & Noordsy, D. L. (2007). Schizophrenia and co-occurring substance use disorder. *The American journal of psychiatry*, 164(3), 402–408. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.402>
- Green, M. F. (2016). Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 77 Suppl 2, 8–11. <https://doi.org/10.4088/JCP.14074su1c.02>
- Guidotti, A., Auta, J., Davis, J. M., Di-Giorgi-Gerevini, V., Dwivedi, Y., Grayson, D. R., Impagnatiello, F., Pandey, G., Pesold, C., Sharma, R., Uzunov, D., & Costa, E. (2000). Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Archives of general psychiatry*, 57(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.11.1061>
- Häfner, H., Gattaz, W. (2012). *Search for the causes of schizophrenia: Volume II*. Berlin: Springer Science & Business Media. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-74881-3>
- Häfner, H. (2007). On the track of initial symptoms of depression, anxiety disorders and schizophrenia. Timely treatment saves much suffering. *MMW Fortschr Med*, 149(13), 26–27.
- Hall, J., & Bray, N. J. (2022). Schizophrenia Genomics: Convergence on Synaptic Development, Adult Synaptic Plasticity, or Both? *Biological psychiatry*, 91(8), 709–717. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.10.018>
- Harper, S., Towers-Evans, H., MacCabe, J. (2015). The aetiology of schizophrenia: what have the Swedish Medical Registers taught us? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 50, 1471–1479. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1081-7>
- Henriksen, M. G., Nordgaard, J., Jansson, L. B. (2017). Genetics of schizophrenia: Overview of methods, findings and limitations. *Front Hum Neurosci*, 11, 322. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00322>
- Hilker, R., Helenius, D., Fagerlund, B., Skytté, A., Christensen, K., Werge, T. M., Nordentoft, M., & Glenthøj, B. (2018). Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biological psychiatry*, 83(6), 492–498. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.017>
- Hof, P., Haroutunian, V., Friedrich, V., et al. (2003). Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 53, 1075–1085. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00237-3)
- Howes, O. D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S. (2012). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Archives of general psychiatry*, 69(8), 776–786. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>
- Howes, O. D., & Onwordi, E. C. (2023). The synaptic hypothesis of schizophrenia version III: a master mechanism. *Molecular psychiatry*, 28(5), 1843–1856. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02043-w>
- Howes, O. D., & Onwordi, E. C. (2023). The synaptic hypothesis of schizophrenia version III: a master mechanism. *Molecular psychiatry*, 28(5), 1843–1856. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02043-w>
- Howes, O. D., & Shatalina, E. (2022). Integrating the Neurodevelopmental and Dopamine Hypotheses of Schizophrenia and the Role of Cortical Excitation-Inhibition Balance. *Biological psychiatry*, 92(6), 501–513. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.06.017>
- International Schizophrenia Consortium, Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., & Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256), 748–752. <https://doi.org/10.1038/nature08185>
- Jaaro-Peled, H., Hayashi-Takagi, A., Seshadri, S., Kamiya, A., Brandon, N. J., & Sawa, A. (2009). Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed post-natal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1. *Trends in neurosciences*, 32(9), 485–495. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.05.007>
- Jablensky, A. (1995). Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiologic reviews*, 17(1), 10–20. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036164>

- Jauhar, S., Johnstone, M., & McKenna, P. J. (2022). Schizophrenia. *Lancet (London, England)*, 399(10323), 473–486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X)
- Jester, D. J., Thomas, M. L., Sturm, E. T., Harvey, P. D., Keshavan, M., Davis, B. J., Saxena, S., Tampi, R., Leutwyler, H., Compton, M. T., Palmer, B. W., & Jeste, D. V. (2023). Review of Major Social Determinants of Health in Schizophrenia-Spectrum Psychotic Disorders: I. Clinical Outcomes. *Schizophrenia bulletin*, 49(4), 837–850. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad023>
- Jones, L. A., Reed, T. M., Patel, V. (2017). Myelination and working memory deficits in schizophrenia: role of differentiation genes. *Neurobiology of Disease*, 103, 38–45. [doi:10.1016/j.nbd.2017.04.012](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.04.012)
- Kahn R. S. (2020). On the Origins of Schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 177(4), 291–297. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20020147>
- Kennedy, J. L., Altar, C. A., Taylor, D. L., Degtiar, I., & Hornberger, J. C. (2014). The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *International clinical psychopharmacology*, 29(2), 63–76. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32836508e6>
- Keshavan, M. S., Anderson, S., & Pettegrew, J. W. (1994). Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *Journal of psychiatric research*, 28(3), 239–265. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(94\)90009-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(94)90009-4)
- Keshavan, M. S., & Hogarty, G. E. (1999). Brain maturational processes and delayed onset in schizophrenia. *Development and psychopathology*, 11(3), 525–543. <https://doi.org/10.1017/s0954579499002199>
- Kirov, G., Gumus, D., Chen, W., Norton, N., Georgieva, L., Sari, M., O'Donovan, M. C., Erdogan, F., Owen, M. J., Ropers, H. H., & Ullmann, R. (2008). Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia. *Human molecular genetics*, 17(3), 458–465. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm323>
- Kirov, G., Pocklington, A. J., Holmans, P., Ivanov, D., Ikeda, M., Ruderfer, D., Moran, J., Chambert, K., Toncheva, D., Georgieva, L., Grozeva, D., Fjodorova, M., Wollerton, R., Rees, E., Nikolov, I., van de Lagemaat, L. N., Bayés, A., Fernandez, E., Olason, P. I., Böttcher, Y., ... Owen, M. J. (2012). De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 17(2), 142–153. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.154>
- Kirov, G., Rees, E., Walters, J. T., Escott-Price, V., Georgieva, L., Richards, A. L., Chambert, K. D., Davies, G., Legge, S. E., Moran, J. L., McCarroll, S. A., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2014). The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. *Biological psychiatry*, 75(5), 378–385. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.022>
- Krabbe, S., Duda, J., Schiemann, J., Poetschke, C., Schneider, G., Kandel, E. R., Liss, B., Roeper, J., & Simpson, E. H. (2015). Increased dopamine D2 receptor activity in the striatum alters the firing pattern of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(12), E1498–E1506. <https://doi.org/10.1073/pnas.1500450112>
- Kumar, J., Liddle, E. B., Fernandes, C. C., Palaniyappan, L., Hall, E. L., Robson, S. E., Simmonite, M., Fiesal, J., Katshu, M. Z., Qureshi, A., Skelton, M., Christodoulou, N. G., Brookes, M. J., Morris, P. G., & Liddle, P. F. (2020). Glutathione and glutamate in schizophrenia: a 7T MRS study. *Molecular psychiatry*, 25(4), 873–882. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0104-7>
- Kumar, J., Liddle, E. B., Fernandes, C. C., Palaniyappan, L., Hall, E. L., Robson, S. E., Simmonite, M., Fiesal, J., Katshu, M. Z., Qureshi, A., Skelton, M., Christodoulou, N. G., Brookes, M. J., Morris, P. G., & Liddle, P. F. (2020). Glutathione and glutamate in schizophrenia: a 7T MRS study. *Molecular psychiatry*, 25(4), 873–882. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0104-7>
- Lahti, A. C., Holcomb, H. H., Medoff, D. R., & Tamminga, C. A. (1995). Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *Neuroreport*, 6(6), 869–872. <https://doi.org/10.1097/00001756-199504190-00011>
- Lasalvia, A., & Ruggeri, M. (2019). Renaming schizophrenia: benefits, challenges and barriers. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 28(3), 251–253. <https://doi.org/10.1017/S2045796018000677>
- Lo, L. E., Kaur, R., Meiser, B., Green, M. J. (2020). Risk of schizophrenia in relatives of individuals affected by schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry research*, 286, 112852. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112852>
- Lederbogen, F., Kirsch, P., Haddad, L., Streit, F., Tost, H., Schuch, P., Wüst, S., Pruessner, J. C., Rietschel, M., Deuschle, M., & Meyer-Lindenberg, A. (2011). City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature*, 474(7352), 498–501. <https://doi.org/10.1038/nature10190>
- Lehman, A. F. (2001). Keeping practice current. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 52(9), 1133. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.9.1133>
- Levman, J., Jennings, M., Rouse, E., Berger, D., Kabaria, P., Nangaku, M., Gondra, I., & Takahashi, E. (2022). A morphological study of schizophrenia with magnetic resonance imaging, advanced analytics, and machine learning. *Frontiers in neuroscience*, 16, 926426. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.926426>
- Liang, H., Zhou, Y., Liu, C. (2020). Grey matter alterations predominate over white matter in neuroimaging classification of schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 25, 102152. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102152>
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet (London, England)*, 373(9659), 234–239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
- Lindenmayer, J. P., Khan, A. (2006). Psychopathology. In: Lieberman, J. A.; Stroup, T. S.; Perkins, D. O., eds. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., p. 187–221.
- Luisada, P. V. (1978). The phencyclidine psychosis: phenomenology and treatment. *NIDA research monograph*, (21), 241–253.
- Malinowski, F. R., Tasso, B. C., Ortiz, B. B., Higuchi, C. H., Noto, C., Belanger, S. I., Bressan, R. A., Gadelha, A., & Cordeiro, Q. (2020). Schneider's first-rank symptoms as predictors of remission in antipsychotic-naïve first-episode psychosis. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 42(1), 22–26. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0237>
- Mansfield, P., Constantino, J. N., & Baldridge, D. (2020). MYT1L: A systematic review of genetic variation encompassing schizophrenia and autism. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 183(4), 227–233. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32781>
- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the Association between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 42(5), 1262–1269. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>
- Marder, S., Cannon, T. (2019). Schizophrenia. *N Engl J Med*, 381(18), 1753–1761. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808803>
- Martin, M., Rossitto, M., Di Miceli, M., & Layé, S. (2021). Perinatal Dietary Polyunsaturated Fatty Acids in Brain Development, Role in Neurodevelopmental Disorders. *Nutrients*, 13(4), 1185. <https://doi.org/10.3390/nu13041185>
- Martínez, D. (2009). Los límites conceptuales de la esquizofrenia. *An Psiquiatría*, 25, Nº 1, 7–14.
- Matsuzawa, D., Obata, T., Shirayama, Y., Nonaka, H., Kanazawa, Y., Yoshitome, E., Takanashi, J., Matsuda, T., Shimizu, E., Ikehira, H., Iyo, M., & Hashimoto, K. (2008). Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PloS one*, 3(4), e1944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001944>
- Mattila, T., Koeter, M., Wohlfarth, T., Storosum, J., van den Brink, W., de Haan, L., Derks, E., Leufkens, H., & Denys, D. (2015). Impact of DSM-5 changes on the diagnosis and acute treatment of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 41(3), 637–643. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu172>
- McCutcheon, R., Beck, K., Jauhar, S., & Howes, O. D. (2018). Defining the Locus of Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia: A Meta-analysis and Test of the Mesolimbic Hypothesis. *Schizophrenia bulletin*, 44(6), 1301–1311. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx180>
- McCutcheon, R. A., Abi-Dargham, A., & Howes, O. D. (2019). Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends in neuroscience*, 42(3), 205–220. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.12.004>
- McCutcheon, R. A., Merritt, K., & Howes, O. D. (2021). Dopamine and glutamate in individuals at high risk for psychosis: a meta-analysis of in vivo imaging findings and their variability compared to controls. *World*

- psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA), 20(3), 405–416. <https://doi.org/10.1002/wps.20893>
- McCutcheon, R. A., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia-An Overview. *JAMA psychiatry*, 77(2), 201–210. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>
- McGorry, P., Trethowan, J., & Rickwood, D. (2019). Creating headspace for integrated youth mental health care. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 18(2), 140–141. <https://doi.org/10.1002/wps.20619>
- Merritt, K., Egerton, A., Kempton, M. J., Taylor, M. J., & McGuire, P. K. (2016). Nature of Glutamate Alterations in Schizophrenia: A Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *JAMA psychiatry*, 73(7), 665–674. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0442>
- Messias, E. L., Chen, C. Y., & Eaton, W. W. (2007). Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *The Psychiatric clinics of North America*, 30(3), 323–338. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.007>
- Meyer, J., Nasrallah, H., eds. (2009). *Medical illness and schizophrenia*. Washington (DC): American Psychiatric Publishing.
- Modinos, G., Costafreda, S.G., McGuire, P.K. (2013). Neuroimaging studies of the prodromal phase of psychosis: a review of the structural, functional and neurochemical findings. *Curr Psychiatry Rep*, 15(11), 368. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0384-3>
- Moreno-Küstner, B., Mayoral, F., Rivas, F., Angona, P., Requena, J., García-Herrera, J. M., Navas, D., Moreno, P., Serrano-Blanco, A., & Bellón, J. A. (2011). Factors associated with use of community mental health services by schizophrenia patients using multilevel analysis. *BMC health services research*, 11, 257. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-257>
- Munk-Jørgensen, P. (1987). First-admission rates and marital status of schizophrenics. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 76(2), 210–216. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb02886.x>
- Murray, R., Jones, P., Susser, E., Van Os, J., Cannon, M., eds. (2002). *The epidemiology of schizophrenia*. Online publication date: September 2009. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511544118>
- Nakahara, T., Tsugawa, S., Noda, Y., Ueno, F., Honda, S., Kinjo, M., Segawa, H., Hondo, N., Mori, Y., Watanabe, H., Nakahara, K., Yoshida, K., Wada, M., Tarumi, R., Iwata, Y., Plitman, E., Moriguchi, S., de la Fuente-Sandoval, C., Uchida, H., Mimura, M., ... Nakajima, S. (2022). Glutamatergic and GABAergic metabolite levels in schizophrenia-spectrum disorders: a meta-analysis of 1H-magnetic resonance spectroscopy studies. *Molecular psychiatry*, 27(1), 744–757. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01297-6>
- Nakazawa, K., & Sapkota, K. (2020). The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Pharmacology & therapeutics*, 205, 107426. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107426>
- Ng, M. Y., Levinson, D. F., Faraone, S. V., Suarez, B. K., DeLisi, L. E., Arinami, T., Riley, B., Pao, D., Pulver, A. E., Irmansyah, Holmans, P. A., Escamilla, M., Wildenauer, D. B., Williams, N. M., Laurent, C., Mowry, B. J., Brzustowicz, L. M., Maziade, M., Sklar, P., Garver, D. L., ... Lewis, C. M. (2009). Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 14(8), 774–785. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.135>
- Nucifora, F. C., Jr, Woznica, E., Lee, B. J., Cascella, N., & Sawa, A. (2019). Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiology of disease*, 131, 104257. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
- Onwordi, E. C., Half, E. F., Whitehurst, T., Mansur, A., Cotel, M. C., Wells, L., Creney, H., Bonsall, D., Rogdaki, M., Shatalina, E., Reis Marques, T., Rabiner, E. A., Gunn, R. N., Natesan, S., Vernon, A. C., & Howes, O. D. (2020). Synaptic density marker SV2A is reduced in schizophrenia patients and unaffected by antipsychotics in rats. *Nature communications*, 11(1), 246. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14122-0>
- Osimo, E. F., Beck, K., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2019). Synaptic loss in schizophrenia: a meta-analysis and systematic review of synaptic protein and mRNA measures. *Molecular psychiatry*, 24(4), 549–561. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0041-5>
- Owen, M. J., Legge, S. E., Rees, E., et al. (2023). Genomic findings in schizophrenia and their implications. *Molecular Psychiatry*, 28(9), 3638–3647. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02293-8>
- Pardiñas, A. F., Holmans, P., Pocklington, A. J., Escott-Price, V., Ripke, S., Carrera, N., Legge, S. E., Bishop, S., Cameron, D., Hamshere, M. L., Han, J., Hubbard, L., Lynham, A., Mantripragada, K., Rees, E., MacCabe, J. H., McCarroll, S. A., Baune, B. T., Breen, G., Byrne, E. M., ... Walters, J. T. R. (2018). Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nature genetics*, 50(3), 381–389. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0059-2>
- Patel, V., Maj, M., Flisher, A. J., De Silva, M. J., Koschorke, M., Prince, M., & WPA Zonal and Member Society Representatives (2010). Reducing the treatment gap for mental disorders: a WPA survey. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 9(3), 169–176. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00305.x>
- Paul, S. M., Yohn, S. E., Popielek, M., Miller, A. C., & Felder, C. C. (2022). Muscarinic Acetylcholine Receptor Agonists as Novel Treatments for Schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 179(9), 611–627. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.21101083>
- Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of general psychiatry*, 58(11), 1039–1046. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.11.1039>
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (2023). Schneider's first-rank symptoms have neither diagnostic value for schizophrenia nor higher clinical validity than other delusions and hallucinations in psychotic disorders. *Psychological medicine*, 53(6), 2708–2711. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003293>
- Peters, B. D., Szeszko, P. R., Radua, J., Ikuta, T., Gruner, P., DeRosse, P., Zhang, J. P., Giorgio, A., Qiu, D., Tapert, S. F., Brauer, J., Asato, M. R., Khong, P. L., James, A. C., Gallego, J. A., & Malhotra, A. K. (2012). White matter development in adolescence: diffusion tensor imaging and meta-analytic results. *Schizophrenia bulletin*, 38(6), 1308–1317. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs054>
- Pompili, M., Giordano, G., Luciano, M., Lamis, D. A., Del Vecchio, V., Serafini, G., Sampogna, G., Erbutto, D., Falkai, P., & Fiorillo, A. (2017). Unmet Needs in Schizophrenia. *CNS & neurological disorders drug targets*, 16(8), 870–884. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170803143927>
- PsychENCODE Consortium, Akbarian, S., Liu, C., Knowles, J. A., Vaccarino, F. M., Farnham, P. J., Crawford, G. E., Jaffe, A. E., Pinto, D., Drachey, S., Geschwind, D. H., Mill, J., Nairn, A. C., Abyzov, A., Pochareddy, S., Prabhakar, S., Weissman, S., Sullivan, P. F., State, M. W., Weng, Z., ... Sestan, N. (2015). The PsychENCODE project. *Nature neuroscience*, 18(12), 1707–1712. <https://doi.org/10.1038/nn.4156>
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., Blumenthal, J., Hamburger, S., Jeffries, N., Fernandez, T., Nicolson, R., Bedwell, J., Lenane, M., Zijdenbos, A., Paus, T., & Evans, A. (1999). Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*, 56(7), 649–654. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.7.649>
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular psychiatry*, 17(12), 1228–1238. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
- Richards, A. L., Pardiñas, A. F., Legge, S. E., et al. (2023). Increased burden of rare copy number variants in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 180(1), 34–44. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2022.22010063>
- Ripke, S., Sanders, A. R., Kendler, K. S., et al. (2011). Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*, 43(10), 969–976. <https://doi.org/10.1038/ng.940>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., et al. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Ripke, S., Walters, J. T., & O'Donovan, M. C. (2020). Mapping genomic loci prioritises genes and implicates synaptic biology in schizophrenia. *medRxiv* (Cold Spring Harbor Laboratory). <https://doi.org/10.1101/2020.09.12.20192922>
- Roussos, P., Mitchell, A. C., Voloudakis, G., Fullard, J. F., Pothula, V. M., Tsang, J., Stahl, E. A., Georgakopoulos, A., Ruderfer, D. M., Charney, A., Okada, Y., Siminovich, K. A., Worthington, J., Padyukov, L., Klareskog, L., Gregersen, P. K., Plenge, R. M., Raychaudhuri, S., Fromer, M., Purcell, S. M., ... Sklar, P. (2014). A role for noncoding variation in schizophrenia. *Cell reports*, 9(4), 1417–1429. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.10.015>
- Rus-Calafell, M., Lemos-Giráldez, S. (2014). Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos: principales cambios del DSM-5. *Cuadernos de Medicina Psicosomática y Psiquiatría de Enlace*, 111, 89–93.

- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine*, 2(5), e141. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Saint-Georges, Z., MacDonald, J., Al-Khalili, R., Hamati, R., Solmi, M., Keshavan, M. S., Tuominen, L., & Guimond, S. (2025). Cholinergic system in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 30(7), 3301–3315. <https://doi.org/10.1038/s41380-025-03023-y>
- Sanders, B., D'Andrea, D., Collins, M. O., Rees, E., Steward, T. G. J., Zhu, Y., Chapman, G., Legge, S. E., Pardiñas, A. F., Harwood, A. J., Gray, W. P., O'Donovan, M. C., Owen, M. J., Errington, A. C., Blake, D. J., Whitcomb, D. J., Pocklington, A. J., & Shin, E. (2022). Transcriptional programs regulating neuronal differentiation are disrupted in DLG2 knockout human embryonic stem cells and enriched for schizophrenia and related disorders risk variants. *Nature communications*, 13(1), 27. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27601-0>
- Scarr, E., Sundram, S., Keriakous, D., & Dean, B. (2007). Altered hippocampal muscarinic M4, but not M1, receptor expression from subjects with schizophrenia. *Biological psychiatry*, 61(10), 1161–1170. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.050>
- Scarr, E., Cowie, T. F., Kanellakis, S., Sundram, S., Pantelis, C., & Dean, B. (2009). Decreased cortical muscarinic receptors define a subgroup of subjects with schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 14(11), 1017–1023. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.28>
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Schmitt, A., Steyskal, C., Bernstein, H. G., Schneider-Axmann, T., Parlapani, E., Schaeffer, E. L., Gattaz, W. F., Bogerts, B., Schmitz, C., & Falkai, P. (2009). Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta neuropathologica*, 117(4), 395–407. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0430-y>
- Schmitt, A., Malchow, B., Hasan, A., & Falkai, P. (2014). The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Frontiers in neuroscience*, 8, 19. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00019>
- Sellgren, C. M., Gracias, J., Watmuff, B., Biagi, J. D., Thanos, J. M., Whittredge, P. B., Fu, T., Worringer, K., Brown, H. E., Wang, J., Kaykas, A., Karma-charya, R., Goold, C. P., Sheridan, S. D., & Perlis, R. H. (2019). Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nature neuroscience*, 22(3), 374–385. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0334-7>
- Shelly, J., Uhlmann, A., Sinclair, H., Howells, F. M., Sibeko, G., Wilson, D., Stein, D. J., & Temmingh, H. (2016). First-Rank Symptoms in Methamphetamine Psychosis and Schizophrenia. *Psychopathology*, 49(6), 429–435. <https://doi.org/10.1159/000452476>
- Shi, J., Levinson, D. F., Duan, J., Sanders, A. R., Zheng, Y., Pe'er, I., Dudbridge, F., Holmans, P. A., Whittemore, A. S., Mowry, B. J., Olincy, A., Amin, F., Cloninger, C. R., Silverman, J. M., Buccola, N. G., Byerley, W. F., Black, D. W., Crowe, R. R., Oksenberg, J. R., Mirel, D. B., ... Gejman, P. V. (2009). Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*, 460(7256), 753–757. <https://doi.org/10.1038/nature08192>
- Simpson, E. H., Kellendonk, C., & Kandel, E. (2010). A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron*, 65(5), 585–596. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.014>
- Singh, T., Poterba, T., Curtis, D., Akil, H., Al Eissa, M., Barchas, J. D., Bass, N., Bigdeli, T. B., Breen, G., Bromet, E. J., Buckley, P. F., Bunney, W. E., Bybjerg-Grauholm, J., Byerley, W. F., Chapman, S. B., Chen, W. J., Churchhouse, C., Craddock, N., Cusick, C. M., DeLisi, L., ... Daly, M. J. (2022). Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*, 604(7906), 509–516. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04556-w>
- Soares-Weiser, K., Maayan, N., Bergman, H., Davenport, C., Kirkham, A. J., Grabowski, S., & Adams, C. E. (2015). First rank symptoms for schizophrenia. *The Cochrane data-base of systematic reviews*, 1(1), CD010653. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010653.pub2>
- Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed. New York: Cambridge University Press.
- Stahl, S. M. (2018). Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS spectrums*, 23(3), 187–191. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001013>
- Stankiewicz, P., & Lupski, J. R. (2010). Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annual review of medicine*, 61, 437–455. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-100708-204735>
- Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., Werge, T., Pietiläinen, O. P., Mors, O., Mortensen, P. B., Sigurdsson, E., Gustafsson, O., Nyegaard, M., Tuulio-Henriksson, A., Ingason, A., Hansen, T., Suvisaari, J., Lonnqvist, J., Paunio, T., Borglum, A. D., ... Collier, D. A. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460(7256), 744–747. <https://doi.org/10.1038/nature08186>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of general psychiatry*, 60(12), 1187–1192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., & O'Donovan, M. (2012). Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nature reviews. Genetics*, 13(8), 537–551. <https://doi.org/10.1038/nrg3240>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of general psychiatry*, 60(12), 1187–1192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H. W., Brown, A. S., Lin, S., Labovitz, D., & Gorman, J. M. (1996). Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Archives of general psychiatry*, 53(1), 25–31. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830010027005>
- Tam, G. W., van de Lagemaat, L. N., Redon, R., Strathdee, K. E., Croning, M. D., Malloy, M. P., Muir, W. J., Pickard, B. S., Deary, I. J., Blackwood, D. H., Carter, N. P., & Grant, S. G. (2010). Confirmed rare copy number variants implicate novel genes in schizophrenia. *Biochemical Society transactions*, 38(2), 445–451. <https://doi.org/10.1042/BST0380445>
- Terpstra, M., Vaughan, T. J., Ugurbil, K., Lim, K. O., Schulz, S. C., & Grueter, R. (2005). Validation of glutathione quantitation from STEAM spectra against edited 1H NMR spectroscopy at 4T: application to schizophrenia. *Magma (New York, N.Y.)*, 18(5), 276–282. <https://doi.org/10.1007/s10334-005-0012-0>
- Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., Toga, A. W., & Rapoport, J. L. (2001). Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(20), 11650–11655. <https://doi.org/10.1073/pnas.201243998>
- Torres-González, F., Ibanez-Casas, I., Saldívia, S., Ballester, D., Grandón, P., Moreno-Küstner, B., Xavier, M., & Gómez-Beneyto, M. (2014). Unmet needs in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10, 97–110. <https://doi.org/10.2147/NDT.S41063>
- Trubetskoy, V., Pardiñas, A. F., Qi, T., Panagiotaropoulou, G., Awasthi, S., Bigdeli, T. B., Bryois, J., Chen, C. Y., Dennison, C. A., Hall, L. S., Lam, M., Watanabe, K., Frei, O., Ge, T., Harwood, J. C., Koopmans, F., Magnusson, S., Richards, A. L., Sidorenko, J., Wu, Y., ... Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2022). Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604(7906), 502–508. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>
- Valle, R. (2020). Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5. La esquizofrenia en la CIE-11: comparación con la CIE-10 y el DSM-5. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 13(2), 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.01.001>
- van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. P. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 203–212. <https://doi.org/10.1038/nature09563>
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveer, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., van Os, J., & Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia bulletin*, 38(4), 661–671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>
- Vlasova, R. M., Iosif, A. M., Ryan, A. M., Funk, L. H., Murai, T., Chen, S., Lesh, T. A., Rowland, D. J., Bennett, J., Hogrefe, C. E., Maddock, R. J., Gandal, M. J., Geschwind, D. H., Schumann, C. M., Van de Water, J., McAllister, A. K., Carter, C. S., Styner, M. A., Amaral, D. G., & Bauman, M. D. (2021). Maternal Immune Activation during Pregnancy Alters Postnatal Brain Growth and Cognitive Development in Nonhuman Primate Offspring. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for*

Neuroscience, 41(48), 9971–9987.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0378-21.2021>

Vrijenhoek, T., Buizer-Voskamp, J. E., van der Stelt, I., Strengman, E., Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) Consortium, Sabatti, C., Geurts van Kessel, A., Brunner, H. G., Ophoff, R. A., & Veltman, J. A. (2008). Recurrent CNVs disrupt three candidate genes in schizophrenia patients. *American journal of human genetics*, 83(4), 504–510.

<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.011>

Waddington, J. L., Brown, A. S., Lane, A., Schaefer, C. A., Goetz, R. R., Bresnahan, M., & Susser, E. S. (2008). Congenital anomalies and early functional impairments in a prospective birth cohort: risk of schizophrenia-spectrum disorder in adulthood. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 192(4), 264–267.

<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.035535>

Weinberger, D. (1986). The pathogenesis of schizophrenia: a neurodevelopmental theory. In: *Neurology of schizophrenia*. New York: Elsevier; p. 387–405.

Wimberley, T., Støvring, H., Sørensen, H. J., Horsdal, H. T., MacCabe, J. H., & Gasse, C. (2016). Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. *The lancet. Psychiatry*, 3(4), 358–366. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00575-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00575-1)

Wong, A. H., & Van Tol, H. H. (2003). Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 27(3), 269–306. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(03\)00035-6](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(03)00035-6)

Wood, S. J., Berger, G. E., Wellard, R. M., Proffitt, T. M., McConchie, M., Berk, M., McGorry, P. D., & Pantelis, C. (2009). Medial temporal lobe glutathione concentration in first episode psychosis: a 1H-MRS investigation. *Neurobiology of disease*, 33(3), 354–357.

<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.11.018>

Xu, M. Q., Sun, W. S., Liu, B. X., Feng, G. Y., Yu, L., Yang, L., He, G., Sham, P., Susser, E., St Clair, D., & He, L. (2009). Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophrenia bulletin*, 35(3), 568–576. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn168>

Xu, B., Ionita-Laza, I., Roos, J. L., Boone, B., Woodruff, S., Sun, Y., Levy, S., Gogos, J. A., & Karayiorgou, M. (2012). De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nature genetics*, 44(12), 1365–1369. <https://doi.org/10.1038/ng.2446>

Yohn, S. E., Weiden, P. J., Felder, C. C., & Stahl, S. M. (2022). Muscarinic acetylcholine receptors for psychotic disorders: benchside to clinic. *Trends in pharmacological sciences*, 43(12), 1098–1112.

<https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.09.006>

Zamanpoor, M. (2020). Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatric genetics*, 30(1), 1–9.

<https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000245>

Zhang, F., Wang, G., Shugart, Y. Y., Xu, Y., Liu, C., Wang, L., Lu, T., Yan, H., Ruan, Y., Cheng, Z., Tian, L., Jin, C., Yuan, J., Wang, Z., Zhu, W., Cao, L., Liu, Y., Yue, W., & Zhang, D. (2014). Association analysis of a functional variant in ATXN2 with schizophrenia. *Neuroscience letters*, 562, 24–27.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.12.001>

Zhan, Z., Wang, J., & Shen, T. (2025). Results of the Global Burden of Disease study for schizophrenia: trends from 1990 to 2021 and projections to 2050. *Frontiers in psychiatry*, 16, 1629032.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2025.1629032>