

## Primer Consenso Argentino sobre el manejo de la Esquizofrenia: segunda parte. Consideraciones clínicas y diagnósticas

*First Argentine Consensus on the Management of Schizophrenia: Section Two. Clinical and Diagnostic Considerations*

**Alejo Corrales<sup>1</sup>, Andrea Abadi<sup>2</sup>, Asociación de Ayuda de Familiares de Personas con Esquizofrenia (AAFE)<sup>3</sup>, Gastón Bartoli<sup>4</sup>, Carlos Benavente Pinto<sup>5</sup>, Adrián Cabrera<sup>6</sup>, Sebastián Camino<sup>7</sup>, Ricardo Corral<sup>8</sup>, Guillermo Delmonte<sup>9</sup>, Gerardo García Bonetto<sup>10</sup>, Cristian Javier Garay<sup>11</sup>, Damián Gargoloff<sup>12</sup>, Pedro Gargoloff<sup>13</sup>, Aníbal Goldchuk<sup>14</sup>, María Florencia Iveli<sup>15</sup>, Gabriela Jufe<sup>16</sup>, Fabián Lamaison<sup>17</sup>, Eduardo Leiderman<sup>18</sup>, Andrea López Mato<sup>19</sup>, Eliana Marengo<sup>20</sup>, Tomás Maresca<sup>21</sup>, María Delia Michat<sup>22</sup>, Carlos Morra<sup>23</sup>, Cintia Prokopez<sup>24</sup>, Julieta Ramírez<sup>25</sup>, Federico Rebok<sup>26</sup>, Eduardo Rubio Domínguez<sup>27</sup>, Daniel Sotelo<sup>28</sup>, Sergio Strejilevich<sup>29</sup>, Esteban Toro Martínez<sup>30</sup>, Gustavo Vázquez<sup>31</sup>, Juan José Vilapriño<sup>32</sup>, Manuel Vilapriño<sup>33</sup>, Marcela Waisman Campos<sup>34</sup>, Verónica Grasso<sup>35</sup>, Marcelo Cetkovich-Bakmas<sup>36</sup>**

<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i170.947>

RECIBIDO 28/8/2025 - ACEPTADO 22/10/2025

<sup>1</sup>Magíster 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.

<sup>2</sup>Psiquiatra infantojuvenil. Directora del Departamento Infantojuvenil y docente, Universidad Favaloro.

<sup>3</sup>Asociación de Familiares de Esquizofrénicos (AAFE).

<sup>4</sup>Hospital Nacional “Profesor Alejandro Posadas”.

<sup>5</sup>Centro Médico CIADE, Tandil.

<sup>6</sup>Hospital Interdisciplinario Psicoasistencial “José T. Borda”.

<sup>7</sup>Hospital Neuropsiquiátrico “Braulio A. Moyano”.

<sup>8</sup>Hospital “José T. Borda”, presidente de la AAP. Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales (FETEM).

<sup>9</sup>Instituto de Investigaciones Hematológicas “Mariano R. Castex” (IIHEMA), Academia Nacional de Medicina.

<sup>10</sup>Director Investigaciones Clínicas, Instituto Médico DAMIC, Hospital Neuropsiquiátrico Provincial, Córdoba, Argentina.

<sup>11</sup>Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires.

<sup>12</sup>Hospital Interzonal Especializado en Agudos y Crónicos Neuropsiquiátrico “Dr. Alejandro Korn”.

<sup>13</sup>Universidad Nacional de La Plata (UNLP).

<sup>14</sup>Capítulo de Psicofarmacología, Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA).

<sup>15</sup>Capítulo de Psicofarmacología, APSA.

<sup>16</sup>Instituto Superior de Formación de Postgrado, APSA.

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

<sup>18</sup>Universidad de Palermo.

<sup>19</sup>Instituto de Psiquiatría Biológica Integral (IPBI).

<sup>20</sup>Área PRYMA.

<sup>21</sup>Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

<sup>22</sup>AAFE.

<sup>23</sup>Sanatorio Morra, Córdoba, Argentina.

<sup>24</sup>Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

<sup>25</sup>Hospital “José T. Borda”.

<sup>26</sup>Hospital “Braulio A. Moyano”.

<sup>27</sup>Universidad de Buenos Aires, Hospital “Braulio A. Moyano”.

<sup>28</sup>Iternova, Asistencia e Investigación en Salud Mental.

<sup>29</sup>AREA, Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo.

<sup>30</sup>Presidente de APSA.

<sup>31</sup>Department of Psychiatry, Medical School, Queen's University, Kingston, ON, Canadá.

<sup>32</sup>Clínica Del Prado, Centro de Estudios, Asistencia e Investigación en Neurociencias (CESASIN), AAP.

<sup>33</sup>Clínica Del Prado, Centro de Estudios, Asistencia e Investigación en Neurociencias (CESASIN), APSA.

<sup>34</sup>Fleni.

<sup>35</sup>Iternova, Asistencia e Investigación en Salud Mental, Córdoba, Argentina.

<sup>36</sup>Departamento de Psiquiatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Favaloro, INECO.

### Autor correspondiente

Alejo Corrales

[alejocorrales@hotmail.com](mailto:alejocorrales@hotmail.com)

Lugar de realización del estudio: Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).



## Resumen

Este documento constituye la segunda parte del Primer Consenso Argentino sobre el Manejo de la Esquizofrenia y presenta una síntesis actualizada de la evidencia disponible sobre los aspectos clínicos y diagnósticos del trastorno en personas adultas. Siguiendo la metodología establecida en la primera parte del Consenso, el panel de expertos llevó a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva y un proceso sistemático de discusión y evaluación crítica de la información identificada. Como resultado de este trabajo colaborativo, se elaboró esta segunda sección, destinada a orientar la práctica clínica a partir de un análisis riguroso de la literatura científica. Asimismo, durante las instancias deliberativas se decidió incorporar contenidos adicionales considerados especialmente relevantes para los equipos interdisciplinarios responsables del abordaje integral de los pacientes con esquizofrenia. En este sentido, el documento incluye desarrollos sobre aspectos clínicos claves, criterios diagnósticos y herramientas conceptuales que contribuyen a optimizar la evaluación de esta patología. En línea con lo anterior, en la segunda parte de este documento, se podrán encontrar modelos de estadificación en la esquizofrenia, las variantes sintomáticas (síntomas negativos, cognitivos, positivos y afectivos), estadios iniciales de la esquizofrenia y ultra alto riesgo, primer episodio psicótico, duración de la psicosis no tratada y métodos auxiliares de diagnóstico.

**Palabras clave:** psicosis, esquizofrenia, síntomas negativos, síntomas cognitivos, síntomas positivos, síntomas afectivos, primer episodio

## Abstract

*This document constitutes the second part of the First Argentine Consensus on the Management of Schizophrenia and provides an updated summary of the available evidence on the clinical and diagnostic aspects of the disorder in adults. Following the methodology established in the first part of the Consensus, the panel of experts conducted an exhaustive literature review and systematically discussed and critically evaluated the information identified. This collaborative process resulted in the development of this second section, aimed at guiding clinical practice through a rigorous analysis of the scientific literature.*

*During the deliberative stages, it was also decided to incorporate additional content considered particularly relevant for interdisciplinary teams responsible for providing comprehensive care to individuals with schizophrenia. Accordingly, the document addresses advances in key clinical aspects, diagnostic criteria and conceptual tools that enhance the evaluation of this condition. In this regard, the second part of the document outlines staging models for schizophrenia and its symptomatic variants (negative, cognitive, positive and affective symptoms), as well as the early stages of schizophrenia, ultra-high-risk states, the first psychotic episode, and the duration of untreated psychosis, together with auxiliary diagnostic methods.*

**Keywords:** *psychosis, schizophrenia, negative symptoms, cognitive symptoms, positive symptoms, affective symptoms, diagnosis, first episode*

## Introducción

La Segunda Parte del Primer Consenso Argentino sobre el Manejo de la Esquizofrenia incorpora una revisión detallada de los modelos contemporáneos de estadificación clínica, así como una descripción sistemática de los síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos, dimensiones cuya identificación y seguimiento resultan fundamentales para anticipar trayectorias, predecir resultados funcionales y guiar decisiones terapéuticas. Además, se abordan aspectos clave del curso temprano de la enfermedad, incluyendo el estado de ultra alto riesgo clínico (UHR), la

duración de la psicosis no tratada (DUP) y el manejo de los primeros episodios psicóticos (PEP), elementos que poseen un fuerte valor pronóstico y que permiten intervenir de manera más temprana y eficaz.

Además, en esta sección, el documento profundiza sobre el reconocimiento y abordaje adecuado de las etapas prodrómicas y de alto riesgo, así como la reducción de la DUP, que constituyen hoy pilares fundamentales en las estrategias contemporáneas de atención. La evidencia internacional ha demostrado consistentemente que intervenciones tempranas y coordinadas mejoran la evolución clínica, disminuyen la severidad sintomá-

tica, reducen el deterioro funcional y favorecen la recuperación a largo plazo. En este sentido, la incorporación de estos temas en el presente Consenso busca favorecer la identificación precoz de señales de riesgo, la implementación de programas de intervención temprana y la adopción de prácticas asistenciales que reduzcan el tiempo entre la emergencia de los síntomas y el inicio de un tratamiento adecuado, metas especialmente relevantes en el contexto argentino.

Asimismo, esta segunda parte ofrece una actualización exhaustiva sobre los instrumentos diagnósticos y escalas de evaluación clínica aplicables en nuestro medio, enfatizando la necesidad de estandarizar procedimientos de valoración psicopatológica, funcional y cognitiva. La disponibilidad de herramientas validadas y su uso sistemático permiten monitorear la evolución, definir con mayor precisión los objetivos terapéuticos y optimizar la toma de decisiones clínicas, especialmente en las etapas tempranas del trastorno donde la ventana de oportunidad es mayor.

## 9. Modelos de estadificación en la esquizofrenia<sup>1</sup>

Un modelo de estadificación es una herramienta clínica utilizada para definir el desarrollo de una enfermedad a lo largo del tiempo, que permite la integración de información clínica junto con biomarcadores, trastornos comórbidos y otras variables relevantes, promoviendo, así, intervenciones personalizadas (Martínez-Cao et al., 2022).

Fava & Kellner (1993) desarrollaron el primer modelo de estadificación clínica en psiquiatría y, en particular, para la esquizofrenia.

Las etapas pueden superponerse. Por ejemplo, las etapas 1 y 3 pueden parecerse entre sí. Un fenómeno de retroceso también puede ocurrir; la etapa 2 puede progresar a la 1 y, eventualmente, a la remisión (Fava & Kellner, 1993). Esta forma de estadificación supone, entonces, 5 estadios: 1 preclínico y 4 clínicos.

**Tabla 5. Estadios de la esquizofrenia.**

|           |   |
|-----------|---|
| Estadio 1 | Síntomas prodromicos (principalmente afectivos y negativos), con deterioro en el funcionamiento |
| Estadio 2 | Episodio agudo (DSM III-R)  |
| Estadio 3 | Residual (DSM III-R)  |
| Estadio 4 | Subcrónico (menos de 2 años pero más de 6 meses)  |
| Estadio 5 | Crónico (más de 2 años)   |

A partir de este primer modelo, se han ido proponeando diferentes formas de estadificación de complejidad creciente, que se basan en diferentes dimensiones que son afectadas por la progresión de la enfermedad.

El modelo de estadificación clínica define no solo el grado de progresión de un trastorno en un momento particular en el tiempo, sino también dónde se encuentra actualmente una persona a lo largo del curso continuo de una enfermedad. Es particularmente útil ya que diferencia los fenómenos clínicos tempranos y más leves, de aquellos que acompañan a la progresión y la cronicidad de la enfermedad (Fountoulakis et al., 2019).

La idea principal es que la estadificación clínica podría permitir una mejoría en el blanco del tratamiento y podría mejorar en forma significativa el balance individualizado de riesgos y beneficios potenciales (Wójciak et al., 2016).

En modelos más recientes, como el de McGorry et al. (2010), se proponen ya 8 estadios: 3 preclínicos y 5 clínicos (ver Tabla 6).

Estos nuevos modelos ya incluyeron marcadores neurofisiológicos, neurobiológicos y de neuroimagen.

Cosci & Fava (2013) plantearon un modelo que intentaba integrar anteriores propuestas y que constaba de 4 estadios: 1 preclínico y 3 clínicos (ver Tabla 7).

En este caso, fueron tomados como marcadores de los estadios tanto la psicopatología como el nivel de funcionamiento de los pacientes.

**Tabla 6. Descripción de los estadios de McGorry et al. (2010).**

|            |   |
|------------|---|
| Estadio 0  | Riesgo incrementado de trastornos psicóticos o del estado de ánimo, sin la presencia de síntomas          |
| Estadio 1a | Síntomas leves o inespecíficos con leves cambios en el rendimiento cognitivo y funcional                  |
| Estadio 1b | Síntomas moderados con cambios llamativos en el rendimiento cognitivo y funcional (EEAG <70)              |
| Estadio 2  | Síntomas afectivos o psicóticos graves con un marcado deterioro cognitivo o funcional (EEAG 30 - 50)      |
| Estadio 3a | Remisión parcial del primer episodio  |
| Estadio 3b | Nuevo episodio  |
| Estadio 3c | Múltiples recaídas  |
| Estadio 4  | Enfermedad grave y resistente (síntomas que no remiten, deterioro de la cognición y en el funcionamiento) |

1. La numeración de los apartados es correlativa de la primera parte de este Consenso, publicada en el número 169 de Vertex Revista Argentina de Psiquiatría, disponible en el siguiente enlace: <https://revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/view/900/728>

**Tabla 7.** Modelo de estadificación de Cosci & Fava (2013)

|           |  |
|-----------|--|
| Estadio 1 | Fase prodrómica con deterioro en el funcionamiento |
| Estadio 2 | Manifestaciones agudas                             |
| Estadio 3 | Fase residual                                      |
| Estadio 4 | Fase crónica (en forma atenuada o persistente)     |

**Tabla 8.** Modelo de estadificación de Fountoulakis y cols.

|           |   |
|-----------|---|
| Estadio 1 | Primeros 3 años de evolución:<br>Síntomas positivos dominantes                                |
|           | Síntomas negativos, ansiosos y depresivos estables  |
|           | Incremento de excitación y hostilidad   |
|           | 3-12 años de evolución:<br>Excitación y hostilidad dominantes                                 |
| Estadio 2 | Síntomas positivos estables   |
|           | Incremento de los síntomas negativos, ansiosos, depresivos y de déficit neurocognitivo        |
|           | 12-25 años de evolución:<br>Incremento de los síntomas negativos y del déficit neurocognitivo |
|           | Depresión y ansiedad dominantes   |
| Estadio 3 | 25-≥ 40 años de evolución:<br>Incremento en los déficits neurocognitivos                      |
|           |   |

En 2019, el grupo de Fountoulakis et al. desarrolló un modelo de estadificación basado solamente en el uso de la PANSS y en el uso de la duración de la enfermedad como “criterio externo” (ver Tabla 8). En él se incluyeron pacientes estabilizados, ya tratados con antipsicóticos.

## 10. Síntomas

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico que presenta una notable heterogeneidad tanto en su presentación clínica entre distintos individuos como en un mismo individuo a lo largo del tiempo. Se caracteriza por una variedad de síntomas que se agrupan en tres dominios principales: 1) Síntomas positivos, que incluyen los psicóticos, tales como delirios, alucinaciones, trastornos del pensamiento y del comportamiento; 2) Síntomas negativos, que abarcan el embotamiento afectivo, la alogia, la abulia, la asocialidad y la anhedonia; 3) Síntomas cognitivos, que implican alteraciones en áreas como la atención, la memoria, las funciones ejecutivas y la cognición social, entre otras; y 4) Síntomas afectivos como la desesperanza, hostili-

dad, ansiedad, suicidabilidad y episodios de agitación (Faden & Citrome, 2023). Este trastorno discapacitante se asocia frecuentemente con aislamiento, deterioro funcional y una disminución en la esperanza de vida (Cuevas et al., 2020; Keepers et al., 2020).

El concepto actual de la esquizofrenia es el resultado de los aportes de tres psiquiatras clásicos cuyas contribuciones han sido fundamentales para su comprensión. Emil Kraepelin, al describir la *dementia precoz* hizo referencia a un trastorno crónico, marcado por un deterioro cognitivo y funcional progresivo (Kendler, 2021; Kraepelin, 2008). Por su parte, Kurt Schneider destacó los síntomas psicóticos, o síntomas positivos de la esquizofrenia, identificando los llamados síntomas de primer orden (Kendler & Mishara, 2019; Schneider & Miralles, 1975). De igual manera, Eugen Bleuler introdujo el término *esquizofrenia*, caracterizándolo por la fragmentación de las funciones mentales, como el pensamiento, las emociones y la percepción, y fue quien, además, describió los que actualmente se reconocen como síntomas negativos y cognitivos (Bleuler, 1911).

Históricamente, los síntomas psicóticos de primer orden descriptos por Kurt Schneider fueron considerados patognomónicos de la esquizofrenia. Estos síntomas incluyen experiencias psicóticas, como alucinaciones auditivas que se refieren al paciente en tercera persona, o que comentan u ordenan actos, o la sonorización del pensamiento, las cenestopatías, los fenómenos de influencia externa, y la sensación de difusión, inserción o robo del pensamiento (Soares-Weiser et al., 2015). Sin embargo, numerosos estudios han cuestionado su validez diagnóstica, dado que pueden presentarse también en las formas psicóticas de los trastornos afectivos y en los trastornos disociativos (Kluft, 1987; Peralta & Cuesta, 2023; Ross et al., 1990; Valle, 2020).

En las clasificaciones actuales, como el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-5) y la *Clasificación Internacional de las Enfermedades* (CIE-11), el diagnóstico de esquizofrenia se basa en criterios más amplios, que incluyen una gama de síntomas positivos, negativos y cognitivos, reflejando los tres dominios de la esquizofrenia y restando relevancia a los síntomas de primer orden, en comparación con versiones anteriores de estos manuales (First, 2013; Tandon et al., 2013; WHO, 2018).

Además, el diagnóstico de esquizofrenia se fundamenta en la duración de los síntomas, en la afectación significativa de la función social, ocupacional y de autocuidado, y en la exclusión de otras posibles causas,

como los trastornos médicos, el uso de sustancias y otros diagnósticos psiquiátricos. En resumen, aunque los criterios diagnósticos de la esquizofrenia han experimentado algunas modificaciones en las últimas décadas, su conceptualización esencial no ha cambiado (Tandon et al., 2024; Tandon et al., 2009).

Aunque frecuentemente se habla de la esquizofrenia como una entidad única, probablemente comprenda en realidad a un grupo heterogéneo de trastornos, ya que los pacientes presentan diferentes formas clínicas, respuestas al tratamiento y evoluciones de la enfermedad. No existe ningún síntoma o signo patognomónico de la esquizofrenia ya que los signos y síntomas observados en este trastorno también pueden encontrarse en otros trastornos psiquiátricos y neurológicos (Faden & Citrome, 2023). Si bien contamos con entrevistas estructuradas y escalas referidas a este diagnóstico, la mayoría de ellas son empleadas principalmente en el campo de la investigación para evaluar los resultados de las intervenciones y sus efectos adversos, y no para confirmar la presencia del diagnóstico (Boland & Verduin, 2022).

*Los síntomas negativos y cognitivos constituyen el núcleo clínico de la esquizofrenia y representan las manifestaciones más características y persistentes del trastorno.*

*Por este motivo, el grupo de expertos autores de este Consenso decidió iniciar este apartado centrándose en su descripción y relevancia, dado que reflejan de manera más fiel los procesos subyacentes a la enfermedad y condicionan gran parte del deterioro funcional asociado.*

*En contraste, los síntomas positivos y afectivos muestran menor especificidad diagnóstica y pueden presentarse en diversos trastornos psicóticos, lo que limita su valor para definir la esencia clínica de la esquizofrenia. Destacar este marco conceptual resulta fundamental para orientar la evaluación, la comunicación clínica y la toma de decisiones terapéuticas.*

## 10.1. Síntomas negativos

Al promediar el siglo XX dos fenómenos, aparentemente inconexos, convergen para generar un conjuro que modificó y afectó la visión clínica del diagnóstico y el tratamiento de las psicosis de una manera que aún influye en nuestra práctica. La publicación de la *Psicopatología Clínica* de Kurt Schneider (Schneider, 1975) con su definición de los síntomas de 1º orden y sus sucesivas traducciones al inglés (Kendler, 2019; Schneider, 1975) y al español generó un sesgo diagnóstico en favor de la productividad psicótica, que motivó que generaciones de psiquiatras se mantuvieran “hipnotizados” por los brotes esquizofrénicos agudos, olvidando la enorme relevancia que Kraepelin y Bleuler habían dado a los síntomas deficitarios que hoy denominamos síntomas negativos.

Por otro lado, la aparición de los primeros neurolépticos (Tandon, 2011), con su capacidad de controlar alucinaciones, delirios y agitación, así como la prevención de recaídas, reforzó el foco en la productividad psicótica. Así, la respuesta terapéutica quedó circunscripta a la reducción de las alucinaciones, las ideas delirantes y la conducta desorganizada. Los síntomas negativos fueron considerados una consecuencia inevitable del deterioro propio del cuadro y, ante la absoluta falta de fármacos con eficacia terapéutica en esta dimensión, pasaron a formar parte de lo que hemos denominado “nihilismo terapéutico”. Este escenario se vio consolidado con la aparición de antipsicóticos atípicos de segunda y tercera generación, que se comenta en forma extensa en estas guías.

De los cinco ítems del criterio A de la quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* para el diagnóstico de la esquizofrenia, los síntomas negativos se consolidan en uno solo (APA, 2014). Ni siquiera se mencionan los síntomas cognitivos.

Los psiquiatras anglosajones perseveran en la confusión entre la dimensión de los síntomas psicóticos

productivos como alucinaciones, delirios y síntomas de primer orden, con la categoría diagnóstica de la esquizofrenia. Estudios recientes destacan la baja especificidad diagnóstica de los síntomas de 1º orden, generada por el propio Schneider y su caracterización clínica de la esquizofrenia (Peralta y Cuesta, 2023). Esta confusión es uno de los pilares de la supuesta continuidad clínica entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar (Grunze y Cetkovich-Bakmas, 2021; Dines et al., 2024). Todo el constructo diagnóstico de la esquizofrenia tal y como lo delinean el DSM5 y la CIE11 muestra algunas ventajas, pero muchas debilidades. El sesgo hacia los síntomas positivos, en detrimento de los síntomas negativos y cognitivos, ha generado que algunos investigadores estén preocupados por la tendencia creciente a “abandonar la idea de que la esquizofrenia se caracteriza por un núcleo prototípico

cuyas propiedades no son meros síntomas psicóticos superficiales que fluctúan en forma temporal" (Galderisi y Giordano, 2022), en ese contexto el marco conceptual de las "psicosis primarias" aparece como un fuerte candidato para una nueva era de estudio de los fenómenos psicóticos (Maj et al., 2021).

Kahn destaca que el pronóstico y la expectativa de vida de las personas con esquizofrenia no se ha modificado, y atribuye este factor a la excesiva atención a los síntomas positivos, en detrimento de los síntomas cognitivos, donde él pone la atención (Kahn, 2020). Focaliza el problema en la falta de eficacia terapéutica ante los síntomas cognitivos y destaca que tanto Kraepelin como Bleuler les otorgaban un rol central en la clínica del trastorno, así como en el funcionamiento premórbido deficitario. Sin embargo, este autor deja de lado los síntomas negativos, o los subsume a los déficits cognitivos. Veremos más adelante que el límite no es tan neto.

Para Kraepelin, los síntomas deficitarios son centrales en la clínica de la demencia precoz, desde el momento en el cual pone en el centro de la atención el desmoronamiento de la personalidad. Kendler destaca que, en su monografía de 1921, Kraepelin refiere que: "El mayor número de pacientes no curados que se acumulan en los manicomios son enfermos de demencia precoz, cuyo cuadro clínico se caracteriza sobre todo por una desintegración más o menos avanzada de la personalidad mental con predominio de trastornos emocionales y volitivos" (Kendler, 2021). Bleuler, por su parte, dentro de sus síntomas fundamentales destaca el aplanamiento afectivo, la abulia, los déficits cognitivos e incorpora a la *dementia simplex* de Otto Diem.

La escuela de Wernicke Kleist y Leonhard ha profundizado la psicopatología diferencial de las formas clínicas de las psicosis. En su monografía sobre las hebefrenias, Kleist (Kleist, 2024) se refiere en forma permanente a los déficits cognitivos y funcionales premórbidos y destaca que síntomas tales como el aplanamiento, la desertificación, el opacamiento y el embotamiento afectivo, así como la falta de iniciativa y de impulso (*Antriebmanget*) constituyen aspectos centrales de la enfermedad. Leonhard destaca, sobre todo en las hebefrenias, la falta absoluta de planes y proyectos (Leonhard, 1999).

Es decir, el cuerpo de conocimiento clínico de las psicosis esquizofrénicas desde su inicio destaca que se trata de una enfermedad cuya característica fundamental es el deterioro en el nivel de funcionamiento y la autonomía, determinado por los síntomas defici-

tarios y cognitivos, y despega un poco la esencia de la enfermedad de la productividad psicótica y los síntomas de primer orden.

Crow y Andreassen de la década de 1980 recuperan el concepto jacksoniano de síntomas negativos y los vuelven a poner en el centro de la escena, proponiendo la existencia de dos "tipos" de esquizofrenia, según la preponderancia de síntomas negativos o positivos (Crow, 1985; Andreasen y Olsen, 1982).

En años recientes se ha producido un fuerte movimiento en pro del reconocimiento del papel central de los síntomas negativos en la carga de la esquizofrenia, junto con los síntomas cognitivos. Actualmente reconocemos cinco síntomas negativos: embotamiento afectivo, alogia, abulia, asocialidad y anhedonia. Veremos la descripción en la Tabla 9 (Correl y Schoeller, 2020). En sentido amplio, los síntomas negativos se definen como una reducción de funciones normales; análisis factoriales los han agrupado en un dominio experiencial (abulia, anhedonia y asocialidad) y un dominio expresivo (alogia y aplanamiento afectivo) (Strauss et al., 2018).

Los síntomas negativos constituyen una dimensión heterogénea que incluye síntomas con causas, evolución y, potencialmente, abordaje terapéutico diferentes (Galderisi et al., 2021). Se ha intentado ordenarlos de diversas maneras. Por ejemplo, como una forma de dar cuenta de los cuadros de esquizofrenia con síntomas negativos persistentes, Carpenter propuso en 1988 el concepto de síndrome deficitario (Carpenter, 1988; Kirpatrick et al., 2001); se caracteriza por la persistencia duradera de síntomas negativos durante un lapso de por lo menos 12 meses, incluyendo períodos de estabilidad. Estaría generado por procesos mórbidos separados de aquellos factores genéticos y neurobiológicos que contribuyen a la esquizofrenia no deficitaria.

La Sociedad Europea de Psiquiatría (EPA) elaboró las guías para la evaluación de los síntomas negativos de la esquizofrenia (Galderisi et al., 2021). Por un lado, destacan el retraso en el abordaje del problema desde la publicación del consenso NIMHS-MATRICS (Kirpatrick et al., 2006) y luego realizan una serie de recomendaciones. En primer lugar, proponen que se adopte, de aquí en más, el concepto de síntomas negativos persistentes para la evaluación en el contexto de la investigación clínica, cuyos criterios veremos más adelante en la Tabla 10.

Por otro lado, debido a las inconsistencias que se han observado en las escalas de primera generación como la PANSS y la B NSS, sugieren la utilización de

escalas de segunda generación, cuya consistencia interna y adecuada delimitación de los síntomas negativos es producto de años de investigación, por ejemplo, la Escala breve de síntomas negativos (BNSS, Kirpatrick et al., 2011) o la Entrevista clínica de evaluación de los síntomas negativos (CAINS, Kring et al., 2013) o, en su defecto, el factor de corrección de Marder (Marder et al., 1997). Dado que la subescala de síntomas negativos de la PANSS no pareciera capturar bien a los mismos, desarrollaron un factor de síntomas negativos que comprende siete ítems: aplanamiento efectivo, retracción emocional, pobre Rapport, aislamiento pasivo/apático, retardo motor, evitación social activa y falta de espontaneidad en la conversación. Este factor capturaría los síntomas negativos en forma más precisa y fue aceptado por la FDA como un parámetro evolutivo primario para los estudios de fase tres de síntomas negativos.

El consenso de la EPA destaca la importancia de diferenciar los síntomas negativos primarios de los secundarios, ya que los mecanismos de estos son plausibles de ser abordados con ajustes en el esquema terapéutico (Galderisi et al., 2021; Correll y Schooler, 2020).

1. Depresión: presencia de la experiencia interna de tristeza o ideación depresiva.
2. Síntomas positivos: la retracción social y la falta de iniciativa pueden ser secundarias a los síntomas positivos, tales como la suspicacia paranoide, y suelen mejorar con el control de los síntomas positivos.
3. Efectos adversos extrapiramidales: puede ser difícil diferenciar entre el déficit de expresión de los síntomas negativos, incluyendo aplanamiento afectivo y alogia y el parkinsonismo farmacológico.
4. Deprivación social por la falta de estímulos y el estigma internalizado.

Los síntomas negativos, junto con los cognitivos, son los grandes predictores del funcionamiento en la esquizofrenia y en ellos desempeña un papel fundamental la falta de motivación. El metaanálisis de Luther (Luther et al., 2019) muestra que la falta de motivación es un factor que se asocia en forma significativa con los síntomas negativos. En el análisis de una muestra de pacientes del estudio CATIE, Fervaha y colaboradores (Fervaha et al., 2015) encontraron que la motivación fue un mayor predictor del funcionamiento global que los propios síntomas cognitivos. Esto se expresa a través de la pérdida de la autonomía generada por la motivación interna, la menor respuesta a la motivación externa y la falta de agencia. El Grupo Italiano de Estudio de la Esquizofrenia evaluó una

cohorte de 618 pacientes clínicamente estables durante 4 años; identificaron la cognición social y no social, la abulia y los síntomas positivos como los principales factores basales asociados con el funcionamiento en la vida real durante el seguimiento. Las habilidades para la vida cotidiana en la evaluación inicial se asociaron con cambios en las habilidades laborales durante el seguimiento. Los síntomas negativos fueron asociados con mayor déficit funcional, mayor tasa de desempleo, mayor severidad sintomática y dosis más altas de antipsicóticos (Mucci et al., 2021). Estos resultados nos enfocan en la discusión acerca del estrecho vínculo entre los déficits en la cognición social y los síntomas negativos; se ha postulado que la asociación en la varianza de ambas dimensiones, determinada por factores neuropsiológicos superpuestos, se debe a que los déficits en la cognición social serían un factor causal básico en los síntomas negativos (Pelletier-Baldelli y Holt, 2020).

En este contexto, el déficit motivacional desempeñaría un papel central (Madeira et al., 2016). Cabría preguntarse si los déficits en la cognición social ampliamente demostrados en esquizofrenia representan un déficit cognitivo, un síntoma negativo, o es la misma dimensión valorada desde dos aspectos diferentes. La cognición social solemos referirla como *habilidad social* en un sentido receptivo, pero también tiene una dimensión de *motivación*. Estudios que pongan en competencia estos dos aspectos serían de utilidad para obtener la respuesta (Green, 2020).

En un estudio multicéntrico, el grupo de trabajo del Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología aborda el tema (Giordano et al., 2024); 150 pacientes de ocho instituciones fueron sometidos a evaluaciones de síntomas negativos, velocidad de procesamiento, pruebas de cognición social como el reconocimiento facial y el funcionamiento social. Los resultados muestran que los síntomas positivos y el dominio expresivo de los síntomas negativos, fueron predictores del funcionamiento. Incluso ambos dominios de síntomas negativos, expresivo y motivacional, fueron los mediadores entre la velocidad de procesamiento y el déficit funcional global. Destacan las implicancias terapéuticas de los hallazgos, ya que los síntomas negativos motivacionales podrían limitar la transferencia al funcionamiento interpersonal de la remediación cognitiva. En un análisis similar, Yang y colaboradores (Yang et al., 2021) en un estudio sobre 58 pacientes, encontraron que los síntomas negativos aportan una carga significativa a los déficits cognitivos, a la hora de predecir el funcionamiento en la vida real.

Zhang y colaboradores (Zhang et al., 2024) realizaron un muy interesante estudio sobre 788 pacientes de primer episodio de esquizofrenia vírgenes de tratamiento. Luego de estratificar la muestra según la predominancia de síntomas positivos, negativos o psicopatología general, evaluaron el funcionamiento neurocognitivo. Mientras los pacientes con síntomas positivos y psicopatología general no mostraron diferencias cognitivas significativas, los déficits cognitivos se asocian en forma positiva con la severidad de los síntomas negativos. La mayoría de los parámetros cognitivos estudiados se asocian en forma positiva con la severidad de los síntomas negativos. Este trabajo pone evidencia, en primer lugar, el estrecho vínculo entre los síntomas negativos y los síntomas cognitivos; pero también reactualiza la discusión sobre la psicopatología diferencial. Pacientes con predominancia de síntomas negativos ponen sobre el tapete la duda con respecto a lo oportuno de haber eliminado las formas clínicas de la quinta edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (APA, 2014), particularmente la esquizofrenia simple. Lefort-Besnard (Lefort-Besnard et al., 2018) en un artículo muy interesante abordaron el tema con un modelo de aprendizaje automatizado. Tomaron varias bases de datos de 218 pacientes evaluados con la escala PANSS, y encontraron que el algoritmo realiza un agrupamiento que identifica un grupo de pacientes con predominancia de síntomas negativos, así como un grupo de pacientes con síntomas moderados y más severos; y concluyeron que estos datos avalan la existencia de subtipos de esquizofrenia.

El concepto canónico de *voluntad* se resignifica en el marco conceptual actual de la *conducta motivada*; el estudio intenso de este constructo de las últimas décadas ha permitido grandes avances para comprender la anhedonia y la apatía de la esquizofrenia y la depresión, así como las adicciones, la formación de hábitos y el gran campo de los denominados Trastornos Compulsivos (Robbins, Banca y Belin, 2024). La motivación, el *Antrieb* de Kleist, la dinamización del comportamiento dirigido a un objetivo es fundamental para organizar nuestra relación con el mundo. La evolución de la especie humana la ha disociado de ser el mecanismo que permite la satisfacción de necesidades básicas, cristalizando en las grandes realizaciones de la especie. Su estudio requiere diversos niveles de análisis de los péptidos, hormonas, neurotransmisores y circuitos neurales que la regulan. La toma de decisiones para la obtención de un objetivo implica un

complejo proceso de análisis de costos y beneficios, que incluye nuestro estado fisiológico, la historia y experiencia previa, así como la valoración del entorno inmediato (Simpson y Balsam, 2016).

Los déficits motivacionales y hedónicos en su expresión transnosográfica resultan críticos para comprender aspectos mayores del deterioro funcional que acompaña a la psicopatología (Barch y col, 2016; Bège y col, 2020). En el Marco del Proyecto de los RDoC se ha propuesto evaluarlos dentro del modelo de “valencia positiva”, el cual alinea una serie de constructos, claves para entender la naturaleza de los mecanismos motivacionales y hedónicos, y su afectación en la psicopatología. Un aspecto central en este modelo es comprender cómo estos dominios son afectados en forma diferente en la esquizofrenia y la depresión; el déficit es permanente en la primera y transitorio en la segunda. El modelo de Barch y colaboradores articula las diversas instancias del “gustar” hedónico (*liking*) y la predicción anticipada que implica “querer” (*wanting*).

El modelo tiene diversos nodos: primero, el componente hedónico “gustar” que refleja la habilidad de disfrutar un estímulo o evento. Si bien en forma tradicional, los investigadores han focalizado en la transmisión dopaminérgica como el sustrato primario del *liking*, estudios recientes indican que estaría mediado por la activación de sistemas opioides y GABAérgicos, en la corteza del núcleo *accumbens* y sus proyecciones al pálido ventral, así como en la corteza orbitofrontal.

El segundo componente es la predicción de la recompensa, querer o desear, *wanting*; estaría al menos parcialmente mediada por el sistema dopaminérgico mesencefálico, particularmente proyecciones al estriado ventral y dorsal.

El tercer componente es la recompensa o aprendizaje del reforzamiento, tanto implícito como explícito. El sistema implícito, mediado por los circuitos dopaminérgicos y los ganglios basales; y el explícito, por circuitos que involucran la corteza cingular anterior, la corteza orbitofrontal y la corteza prefrontal dorsolateral.

El cuarto elemento es el análisis de costo/beneficio, que implica representar, mantener y actualizar el valor de la información necesaria para la toma de decisiones motivadas, que pareciera estar mediado, al menos en parte, por la corteza orbitofrontal.

El quinto componente, que forma parte del análisis costo/beneficio, es la capacidad de computar el esfuerzo en relación con el valor de la recompensa.

Finalmente, el sexto componente es la habilidad de generar y ejecutar un plan de acción dirigido a ob-

jetivos, necesario para obtener el resultado valorado. Aquí desempeñaría un papel central la corteza prefrontal dorsolateral.

Marder y Umbricht (2023) revisaron recientemente este problema y postularon que, en los síntomas negativos, el déficit se centra en el aprendizaje reforzado. Existiría un aprendizaje por recompensa positiva deficiente, mientras que el aprendizaje de evitación de la pérdida está intacto. Las personas con síntomas negativos, en vez de predicción de recompensas positivas, aprenden a evitar castigos mediante errores de predicción; aprendiendo efectivamente a través de recompensas negativas y no positivas. En lenguaje cotidiano, esto significa que las personas con síntomas negativos aprenden qué no hacer para evitar un mal resultado, pero no aprenden qué hacer para conseguir un buen resultado. Esta falla en el aprendizaje de resultados positivos conduce a un déficit en el establecimiento de representaciones internas de metas positivas, lo que luego da como resultado un déficit en el empuje motivacional en situaciones dadas. Esta conceptualización postula que la falta de aprendizaje de recompensas positivas conduce a una representación deficiente de las metas conductuales, lo que tiene como consecuencia una disminución de la motivación y del compromiso con el mundo. Las actualizaciones recientes de este modelo también hacen hincapié en el cálculo deficiente de las relaciones costo/beneficio en el contexto de las recompensas disponibles y el esfuerzo empleado para obtenerlas.

En este contexto surge la imagen de Karl Kleist, quien observó claramente el papel del lóbulo frontal en la conducta motivada; él ubicaba en el lóbulo frontal la apraxia del impulso y el pensamiento alógico; en el área 46 los *Tätige Gedanken*, que podríamos traducir como ‘pensamiento activo’ y guarda muchos puntos de contacto con lo que hoy denominamos función ejecutiva (Kleist, 2024; Kleist, 1934).

La relación entre los síntomas cognitivos, los síntomas negativos y la conducta motivada como predictores del funcionamiento en esquizofrenia, parecieran formar parte de una compleja trama con fronteras difusas.

#### **10.1.1. Abordaje terapéutico de los síntomas negativos primarios**

La evidencia acumulada indica una gran escasez, sino ausencia, de tratamientos eficaces para los síntomas negativos. En primer lugar, y como surge del estudio de los síntomas negativos secundarios, es una buena medida intentar no agravarlos con tratamientos antipsicóticos muy agresivos; sobre todo si tenemos en cuenta que la mayor parte del deterioro funcional se debe a

estos y no a los síntomas positivos. Por eso, la primera recomendación del consenso europeo es, en pacientes con síntomas negativos bajo tratamiento con un antipsicótico de primera generación, pasar a un antipsicótico de segunda generación (Galderisi et al., 2021).

Con respecto a los fármacos ya aprobados, surgen las siguientes inquietudes (Arango et al., 2013): i) La supuesta eficacia de la clozapina en síntomas negativos se debería más a su perfil beneficioso sobre los efectos extrapiramidales o a la mejoría de síntomas positivos inadecuadamente controlados, pero la evidencia no indica que sea efectiva en los síntomas negativos; ii) Amisulprida, un fármaco no disponible en nuestro medio, podría tener un perfil beneficioso sobre los síntomas negativos secundarios, pero tampoco ha demostrado eficacia en síntomas negativos primarios. El metaanálisis de Krause (Krause et al., 2018) reconoce que, en la supuesta eficacia de la amisulprida en síntomas negativos, no se puede deslindar su efecto antidepresivo; iii) Asenapina mostró algunos resultados incipientes que no fueron posteriormente verificados (Potkin y et al., 2013); iv) el agregado de antidepresivos no ha confirmado su eficacia; un metaanálisis (Singh et al., 2010) confirmó cierta eficacia para fluoxetina, trazodona y ritanaserina, pero no brindó evidencia que permita descartar que la mejoría es por efecto sobre la depresión o los síntomas negativos secundarios; v) agonistas dopaminérgicos. La modulación dopaminérgica diferencial de la nueva generación de antipsicóticos (aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina y lumateperona) pareciera brindar un perfil favorable, aunque aún falta la evidencia confirmatoria con respecto a eficacia primaria (Brasso et al., 2023).

El metaanálisis de Fusar-Poli y colaboradores (Fusar-Poli et al., 2015) evaluó 168 estudios aleatorizados de las diferentes intervenciones, tanto farmacológicas como psicosociales (psicoterapia y remediación cognitiva), incluyendo estimulación cerebral. La dura conclusión fue que, si bien todas las intervenciones muestran cierta eficacia para mejorar síntomas negativos, esta nunca pasa el umbral de la significación clínica. De hecho, abonaron la idea de que parte de la respuesta pueda deberse a la mejoría de los síntomas negativos secundarios. Tampoco quedó demostrada la supremacía de los antipsicóticos de segunda generación sobre los de primera.

Hay una nueva generación de fármacos, con mecanismos de acción novedosos que aparecen como prometedores para mejorar los síntomas negativos primarios (Marder y Umbricht, 2023):

**Agonistas de receptores NMDA:** múltiples estudios han mostrado que déficits en la neurotransmisión glutamatérgica desempeñan un papel en la esquizofrenia (Kruse et al., 2022), de allí que se explore esa vía para la terapéutica, aunque la mayoría de los estudios ponen la atención en los déficits cognitivos. Algunos focalizan en el coagonista glicina, así es que la iclepertina, un antagonista de este receptor, se encuentra en proceso de estudio para síntomas negativos de la esquizofrenia (Rosenbrock, 2023). También la memantina, un modulador NMDA, fue estudiada pero no se han obtenido resultados concluyentes (Marder y Umbricht, 2023).

**Modulación de receptores colinérgicos:** a partir de que se postula un desbalance entre la neurotransmisión colinérgica y dopaminérgica en la esquizofrenia, aparece la idea de que la modulación de este sistema puede producir beneficios terapéuticos. Xanomelina trospium, un agonista de los receptores muscarínicos M1 y M4, a partir de los estudios que ya han demostrado buena eficacia y tolerancia en la exacerbación aguda de la esquizofrenia (Kaul et al., 2023), ha sido recientemente aprobado. Si bien, la eficacia en síntomas negativos se ve como una tendencia, no alcanza niveles de significación estadística. Un análisis *post hoc* de estudios de xanomelina trospium (Weiden et al., 2022), utilizando el factor de corrección de Marder que discrimina un poco mejor los síntomas negativos primarios de los secundarios, mostró datos alentadores que deberán ser verificados. La emraclidina es, también, un modulador alostérico del receptor M4 en proceso de evaluación.

**Moduladores del TAAR1 (Receptor 1 asociado a aminas en trazas):** ulotaront y ramitaront. El receptor TAAR 1 está asociado con la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica y se postula que su modulación tendría potenciales beneficios terapéuticos. Diversos estudios de fase 3 están evaluando la eficacia y seguridad de esta nueva familia de fármacos (Acthyes, 2023; Sifafis et al., 2024).

**Antagonistas del receptor 5HT2A:** la pimavanserina es un antagonista de los receptores 5HT-2A aprobado para el tratamiento de las psicosis asociadas a la enfermedad de Parkinson. Por su particular farmacodinamia, que produciría un efecto modulador de la neurotransmisión dopaminérgica, es observada para el tratamiento de los síntomas negativos. Los primeros estudios muestran resultados marginales (Bugarski-Kirola et al., 2022). La ritanserina es otro fármaco de la familia con potencial efecto en síntomas negativos (Jones et al., 2020).

**Lumateperona:** es un nuevo antipsicótico con modulación dopaminérgica pre y postsináptica y afinidad por el receptor 5-HT2A, pero su eficacia en síntomas negativos no ha sido demostrada aún (Ahmad et al., 2024).

Para el abordaje de los síntomas negativos secundarios, Giordano y colaboradores (Giordano et al., 2022) propusieron: 1) En el caso de la depresión, rotar a un antipsicótico con efecto antidepresivo, evaluar el agregado de un fármaco antidepresivo e incorporar psicoterapia cognitiva. 2) Para los síntomas negativos relacionados con los síntomas positivos, optimizar la dosis del antipsicótico, reemplazarlo por otro o, en caso de estar en presencia de un cuadro refractario, iniciar clozapina. 3) En el caso de síntomas negativos secundarios asociados a efectos extrapiramidales, optimizar el rango de dosis para minimizarlos o rotar a un antipsicótico de segunda generación con menor índice de EPS.

#### 10.1.2. Intervenciones psicosociales en síntomas negativos

Las intervenciones psicosociales cumplen un rol crítico en la rehabilitación de personas con esquizofrenia y síntomas negativos persistentes. En la medida que aumentó el interés por el impacto de los déficits cognitivos en la evolución funcional de la esquizofrenia, se han desarrollado tratamientos conductuales para mejorar el funcionamiento cognitivo. Los primeros estudios se plantearon evaluar hasta qué punto es maleable la capacidad de aprendizaje en la esquizofrenia. Esto permitió el posterior desarrollo de intervenciones conductuales que apuntan a los diversos déficits cognitivos que afectan el funcionamiento.

Estas intervenciones fueron denominadas *remediatón cognitiva* (RC) y están diseñadas para ayudar a las personas a desarrollar las habilidades cognitivas subyacentes que mejorarán su capacidad de funcionar en las tareas cotidianas, incluyendo la escuela, el trabajo, las interacciones sociales y la vida independiente (Medalia y Choi, 2009). En este contexto, se destaca que los síntomas negativos, sobre todo la motivación, desempeñan un papel fundamental para garantizar el éxito de los programas de remediatón cognitiva (Choi y Medalia, 2010).

A diferencia de los programas de psicoterapia cognitiva que focalizan en los contenidos del pensamiento, tales como los sesgos atribucionales e ideas paranoides, la RC focaliza en los déficits cognitivos: atención, memoria, función ejecutiva y velocidad de procesamiento. Un metaanálisis reciente compara el *entrenamiento en habilidades sociales* con el *entrena-*

miento cognitivo e interacción social y demuestra la eficacia de ambas intervenciones, con algunas diferencias (Wang et al., 2024). Es altamente recomendable la inclusión del abordaje mediante estrategias psicosociales de los síntomas negativos en el tratamiento integral de la esquizofrenia (ver Tabla 9 y 10).

## 10.2. Síntomas cognitivos

Las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia son todos los déficits en la adquisición, el procesamiento y la utilización de la información que padecen las personas con esquizofrenia (Leiderman, 2000). Dado la esencialidad de los déficits cognitivos en este trastorno, muchos autores consideran a la esquizofrenia como un trastorno cognitivo más que como un trastorno psicótico (Harvey et al., 2022). Un estudio evidenció que el 98 % de los pacientes padecen de estos déficits, son entoces, los síntomas más frecuentes de la esquizofrenia (Keefe et al., 2005); estas alteraciones están aproximadamente 2 desvíos estándar por debajo de los controles (Keefe et al., 2011).

Algunos autores consideran que en la esquizofrenia existe un déficit generalizado en la neurocognición (Blanchard & Neale, 1994; McCutcheon et al., 2023), mientras que otros han observado ciertos dominios más alterados que otros, constituyendo un determinado patrón diferencial (Kern et al., 2011; Ojeda et al., 2012; Saykin et al., 1991). En 2004, el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos comenzó la iniciativa MATRICS (Medición e investigación de tratamientos para mejorar la cognición en esquizofrenia) que incluyó una serie de reuniones de consenso de expertos en academia, industria y gobierno en múltiples campos enfocando métodos que debían ser usados en ensayos clínicos para evaluar tratamientos con el objetivo de mejorar la cognición en esquizofrenia (Green y Nuechterlein, 2004). Este grupo incluyó 7 dominios cognitivos que estaban alterados en la esquizofrenia: 1) la velocidad de procesamiento, 2) la atención/vigilancia, 3) la memoria de trabajo (la habilidad para almacenar y manipular la información durante un período corto de tiempo), 4) el aprendizaje y la memoria verbal, 5) el aprendizaje y la memoria visual, 6) el ra-

**Tabla 9.** Síntomas negativos, ordenamiento factorial y definiciones (Correll y Schooler, 2020; Galderisi et al., 2021).

| Dominio      | Síntoma negativo      | Definición   | Manifestaciones   |
|--------------|-----------------------|--|---|
| Experiencial | Abulia                | Reducción de la iniciación y persistencia de actividades dirigidas a objetivos debido a la falta de motivación.  | Retracción emocional, apatía, falta de higiene y cuidados, menor compromiso laboral o escolar.                            |
|              | Anhedonia             | Reducción en la experiencia de placer durante la actividad (anhedonia consumatoria) y en la anticipación de actividades futuras (anhedonia anticipatoria). | Dificultad para anticipar el placer futuro. Pocas actividades, falta de interés en la actividad sexual.                   |
|              | Asocialidad           | Reducción en las interacciones sociales debida a un interés reducido para mantener relaciones con otros.   | Pocas amistades, menor intercambio con las amistades. Falta de motivación para los vínculos. Interacción social reducida. |
| Expresivo    | Aplanamiento afectivo | Reducción en la expresión de emociones en términos de expresión vocal y facial, así como en la gestualidad corporal.                                       | Expresión facial y verbal disminuida. Pobre contacto visual. Gestualidad reducida.  |
|              | Alogia                | Reducción en la cantidad de palabras habladas en el monto de elaboración espontánea.   | Respuestas breves y monosílabicas. Evita la comunicación. Pocas palabras.   |

**Tabla 10.** Síntomas negativos persistentes. Criterios diagnósticos (Galderisi et al., 2021).

| Síntomas negativos persistentes  |  |   |
|--|--|---|
| <b>A.</b> Presencia de al menos tres síntomas negativos moderados* o dos negativos moderadamente severos** | <b>B.</b> Niveles de umbral definidos para síntomas positivos, depresión y síntomas extrapiramidales en escalas validadas. | <b>C.</b> Persistencia de los síntomas negativos durante por lo menos seis meses. |

\*Por ejemplo: un score de 4 en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) o un score de 3 en la Escala Breve de Síntomas Negativos (BNSS);

\*\*Por ejemplo, un score de 5 en la PANSS o 4 en la BNSS

zonamiento y la resolución de problemas y 7) la cognición social (Nuechterlain et al., 2004). La cognición social es la habilidad para percibir, categorizar e interpretar la conducta social de otras personas (Harvey et al., 2022). Involucra principalmente a la percepción de las emociones y a la teoría de la mente.

Un estudio halló que los dominios más alterados en la esquizofrenia serían la memoria verbal, la memoria de trabajo, las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento y la cognición social (Gebreegziabhere et al., 2022). Ojeda y colaboradores (2012) hallaron que la velocidad de procesamiento es el dominio más alterado y que predice mejor el desempeño cognitivo general. Otro estudio también encontró que la velocidad de procesamiento y la cognición social permitían diferenciar mejor a los pacientes con esquizofrenia de los controles (Kern et al., 2011). En un estudio con gemelos se observó que aún en ausencia de déficits cognitivos notorios, los pacientes se desempeñan a un nivel más bajo de lo que se esperaría si no hubiera aparecido la enfermedad (Goldberg et al., 1990).

Existe una gran heterogeneidad del funcionamiento cognitivo entre los distintos pacientes con esquizofrenia, pero no parece haber grupos definidos con patrones distintivos de alteraciones cognitivas (Joyce & Roicer, 2007).

Un metaanálisis que analizó 109 estudios halló que la menor edad de inicio de la enfermedad (hasta los 19 años) está asociada con más alteraciones cognitivas en casi todos los dominios, mientras que los de comienzo más tardío (mayores de 40 años) tendrían menos alteraciones en aritmética, codificación simbólica de dígitos y vocabulario en comparación con la atención, la fluencia y la construcción visoespacial que se encuentran más alteradas (Rajji et al., 2009).

Producto de la iniciativa MATRICS se confeccionó una batería de tests cognitivos para evaluar la evolución cognitiva de los pacientes que se llama MCCB (Batería cognitiva de consenso de MATRICS) y hoy en día constituye el estándar para las investigaciones de tratamientos para la cognición en la esquizofrenia (Nuecheterlain et al., 2008).

Las alteraciones cognitivas en los pacientes esquizofrénicos son cuantitativamente pero no cualitativamente diferentes que en los pacientes con trastornos bipolares, siendo esta una de las probables causas por las que aún no se incorporó como criterio diagnóstico en el DSM-5. Mientras que los pacientes esquizofrénicos muestran una reducción premórbida del funcionamiento cognitivo, esto no es evidente siempre en los pacientes bipolares (Bortolato et al., 2015; Trotta et al., 2015).

Las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia se deberían a distintos factores intervinientes genéticos, epigenéticos, mitocondriales, de neurotransmisores y factores neurotróficos, factores inflamatorios y vasculares así como el estrés oxidativo (Morozova et al., 2022). También los factores ambientales como las complicaciones obstétricas y los traumas cerebrales infantiles están asociados a déficits en el cociente intelectual de los pacientes con esquizofrenia. Además, enfermedades orgánicas comunes en la esquizofrenia como la obesidad, la hipercolesterolemia o el tabaquismo intervienen en un aumento de los déficits cognitivos (McCutcheon et al., 2023).

Algunos autores atribuyen los síntomas cognitivos a un desbalance excitatorio e inhibitorio cortical (Dienel et al., 2022; Howes y Shatalina, 2022): la vulnerabilidad genética produciría fallas en formar sinapsis glutamatérgicas o una gran eliminación de ellas. Esto llevaría a una menor activación de las neuronas inhibitorias de neuronas piramidales lo que produciría más ruido en los circuitos corticales causando las alteraciones cognitivas. A su vez, se desinhibirían proyecciones excitatorias que regulan las neuronas dopaminérgicas mesoestriatales que llevarían a la desregulación dopaminérgica y a los consiguientes síntomas psicóticos.

En relación a la evolución de los síntomas cognitivos se sabe que ya existen en la fase premórbida de la enfermedad. Un metaanálisis halló que los sujetos que van a desarrollar esquizofrenia años más tarde, ya a la edad de 16 años tienen peores resultados académicos generales y matemáticos que la población general (Dickson et al., 2020). Otro estudio que comparó el perfil cognitivo de 49 gemelos encontró que los individuos que iban a tener esquizofrenia comenzaban a tener un desempeño escolar peor que sus hermanos un promedio de 7,5 años antes (van Oel et al., 2002).

Durante el período prodromico hay déficits especialmente en velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y funciones ejecutivas (Harvey et al., 2022). Una revisión sistemática y metaanálisis de 78 estudios halló que las personas con alto riesgo de pasar a la psicosis tienen un peor funcionamiento neurocognitivo comparado con los controles y, principalmente, resultan más afectados los dominios de velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, razonamiento y resolución de problemas. Además, dentro de las personas con alto riesgo, los que desarrollan posteriormente esquizofrenia tienen más alterados su velocidad de procesamiento, memoria visual, aprendizaje verbal, atención/vigilancia e inteligencia (Catalan et al., 2021).

Algunos estudios observaron que, aunque existen déficits cognitivos en el período prodrómico, estos empeoran durante el primer episodio psicótico en la esquizofrenia (Simon et al., 2007; Mesholam-Gately et al., 2009). Ya Kraepelin había descripto que las mayores alteraciones cognitivas se producían en los primeros años de la enfermedad (Kraepelin, 1996). Estas alteraciones cognitivas se han observado no solo en pacientes medicados sino también en pacientes sin medicación. Un metaanálisis de 23 estudios con 1106 pacientes observó que los pacientes no medicados tienen alteradas sus funciones cognitivas, especialmente la velocidad de procesamiento, la memoria verbal y la memoria de trabajo; siendo estas alteraciones semejantes a las de los pacientes medicados (Fatouros-Bergman, 2014).

Con respecto a la evolución de los trastornos cognitivos a lo largo de la enfermedad hay algunos datos contradictorios: si bien algunos estudios mostraron una declinación del funcionamiento cognitivo de los pacientes a lo largo de los años (Fett et al., 2020; Zanelli et al., 2019), otros no han visto diferencias cognitivas a lo largo de la evolución de la enfermedad (Addington & Addington, 2002; Bonner-Jackson, 2010; Bora & Murray, 2014; Mesholam-Gately, 2009). Los primeros estudios apoyarían la idea de un proceso neurodegenerativo, mientras que los segundos abonarían la idea de una alteración en el neurodesarrollo.

Un estudio que comparó trayectorias cognitivas de 201 personas con esquizofrenia observó que un 50 % de los pacientes tenía estabilidad en su funcionamiento cognitivo, un 40 % una declinación modestamente pequeña y un 10 % un empeoramiento rápido (Thompson et al., 2013). El rápido empeoramiento se asoció a un comienzo temprano de la enfermedad, a la estadía en instituciones y a una mayor sintomatología negativa (Thompson et al., 2013).

Los déficits cognitivos están asociados a la violencia (Ahmed et al., 2018) y a la falta de *insight* (Pegoraro et al., 2013; Raveendranathan et al., 2020). La memoria de trabajo correlaciona positivamente con el *insight* tanto en los pacientes deficitarios como en los no deficitarios, mientras que en estos últimos correlaciona también con la fluencia verbal y la atención (Pegoraro et al., 2013).

A su vez, la cognición social correlaciona con la sintomatología negativa (Andrzejewska et al., 2017; Bell et al., 2013; Sergi et al., 2007). La percepción de emociones estaría asociada a todos los síntomas negativos mientras que la teoría de la mente solo al aplana-

miento afectivo y a la anhedonia (Pelletier-Baldelli & Holt, 2020). Los pacientes con alteraciones cognitivas moderadas a graves casi duplican las hospitalizaciones y las visitas a guardias imprimiendo un aumento del costo económico del trastorno (Correll et al., 2024).

Los trastornos cognitivos predicen la evolución psicosocial de los pacientes más que los síntomas positivos (Green, 1996). Diversos estudios han hallado que los déficits cognitivos están asociados al funcionamiento de los pacientes, mostrando las alteraciones neurocognitivas más asociación con el funcionamiento ocupacional y la posibilidad de vida independiente, mientras que la cognición social estaría más relacionada con el funcionamiento social (Kharawala et al., 2022). Un estudio halló que, además de la cognición social, la memoria de trabajo está asociada a la conducta social en el ambiente y a las habilidades sociales (Halverson et al., 2019). Asimismo, se sabe que los pacientes con mayores déficits cognitivos tienen también mayores dificultades para conseguir trabajo (Kadakia et al., 2022); el funcionamiento en la memoria de trabajo es la diferencia entre los pacientes que tienen trabajos protegidos de los que tienen trabajos competitivos (McGurk & Mueser, 2003). Un estudio halló que la velocidad de procesamiento, junto con el aprendizaje visual y la atención/vigilancia, distinguen mejor a los pacientes empleados de los que no lo están (Kern et al., 2011).

Finalmente, se sabe que las alteraciones cognitivas están asociadas a una menor calidad de vida y menor satisfacción (Kadakia et al., 2022; Matsui et al., 2008).

Los pacientes con esquizofrenia refractaria tienen un desempeño cognitivo peor que los respondedores, y las mayores diferencias entre ambos fueron halladas en memoria y aprendizaje verbal así como en funciones vinculadas al lenguaje (Millgate et al., 2022).

Se sabe que las medicaciones antipsicóticas pueden alterar aún más la sintomatología cognitiva, siendo el haloperidol y la clozapina los antipsicóticos más deletéreos en este aspecto (Baldez et al., 2021). También la carga anticolinérgica de los antipsicóticos ha sido asociada a mayores dificultades de memoria y atención y a una disminución global del funcionamiento cognitivo (Joshi et al., 2021).

La evidencia de la enorme influencia que tienen los trastornos cognitivos en la vida de los pacientes con esquizofrenia hace imperativo la necesidad de una evaluación neurocognitiva al inicio de la enfermedad y un seguimiento de estos déficits a lo largo de la evolución (Mc Cutcheon et al., 2023; Tschentscher et al., 2023). Aunque los pacientes se quejan de sus déficits cogni-

tivos, la conciencia de estos no se correlaciona con las evaluaciones cognitivas objetivas (Balzan et al., 2014). De allí la importancia de medirlos. Sería necesario idear tests simples, breves y rápidos de realizar por los psiquiatras para su implementación en la atención clínica.

### 10.3. Síntomas positivos

En lo que respecta a los síntomas positivos, suelen ser el principal motivo de consulta, probablemente debido a su mayor visibilidad y, en muchos casos, debido a su naturaleza alarmante. No obstante, se sabe que estos síntomas son precedidos por los síntomas cognitivos y negativos (Correll & Schooler, 2020; Faden & Citrome, 2023).

Los síntomas positivos incluyen las alucinaciones, los delirios, los trastornos del pensamiento y del comportamiento. Las alucinaciones auditivas son las más frecuentes en la esquizofrenia y los delirios más comunes son los de persecución, de grandeza, de control o de influencia. Las manifestaciones clínicas de los trastornos del pensamiento incluyen alteraciones del lenguaje y dificultades para mantener un pensamiento lógico y secuencial, mientras que la desorganización del pensamiento se expresa mediante un discurso incoherente que dificulta la comunicación clara.

En cuanto a las alteraciones del comportamiento, pueden observarse conductas motoras desorganizadas, así como la presencia de agitación, de rigidez o de catatonia. Los síntomas positivos pueden variar a lo largo del curso de la enfermedad y, aunque suelen ser fluctuantes, presentan variaciones en su intensidad y en la respuesta al tratamiento. En algunos pacientes, se observan remisiones parciales o totales de estos síntomas, mientras que en otros, los síntomas positivos pueden persistir e incluso volverse refractarios al tratamiento (Diniz et al., 2023; Hansen et al., 2023).

Las exacerbaciones de los síntomas positivos son una de las principales razones por las cuales los pacientes con esquizofrenia requieren hospitalización. El tratamiento antipsicótico ha demostrado ser eficaz para reducir los síntomas positivos, mientras que la discontinuación del mismo y el uso de sustancias han demostrado incrementar el riesgo de recaídas (Hou et al., 2024; Levi et al., 2023; Tiihonen et al., 2018; Manrique-García et al., 2014; Alvarez-Jimenez et al., 2012).

Los síntomas positivos de la esquizofrenia tienen un impacto significativo en diversos aspectos de la vida del paciente, causando disfunción sociolaboral, deterioro funcional por alteraciones en la capacidad para tomar decisiones y organizar las actividades diarias, y un aumento del sufrimiento emocional como consecuencia de la angustia, la ansiedad y el temor

derivados de los delirios paranoides y de las alucinaciones auditivas. Además, estos síntomas suelen ser poco comprendidos por la sociedad, lo que da lugar a la estigmatización y a la discriminación, que a su vez pueden incrementar el sufrimiento emocional del paciente y acentuar la dificultad para su integración social.

### 10.4. Síntomas afectivos

#### 10.4.1 Epidemiología

Los síntomas afectivos, y particularmente los depresivos, son muy frecuentes en las personas con esquizofrenia. Las tasas de prevalencia varían significativamente según los estudios, tanto así que oscilan entre el 7 % y el 80 %, dependiendo de la definición y metodología empleadas, del estadio clínico de la enfermedad, del momento de aparición respecto al episodio psicótico y el ámbito asistencial (Siris, 2001). En estudios transversales, la prevalencia puntual de síntomas depresivos se estima del 25 al 40 % (Conley, 2007; Siris, 2001).

La prevalencia a lo largo de la vida de episodios depresivos puede llegar al 80 % (Upthegrove, 2017), por lo que la mayoría pasará por un episodio de estas características en el curso de la enfermedad. Estos episodios pueden presentarse tanto en estadios clínicos tempranos como en la fase crónica de la esquizofrenia, ya sea durante el episodio psicótico agudo o, posteriormente, en la denominada depresión postpsicótica. En los estados mentales de riesgo o de ultra alto riesgo hasta el 40 % experimenta un síndrome clínico depresivo (Upthegrove, 2017).

En los primeros episodios psicóticos cerca del 25 % de los pacientes experimenta un episodio depresivo comórbido que amerita intervención y casi el 50 % sufre de síntomas depresivos lo suficientemente severos como para requerir tratamiento (Herniman, 2019). En el curso de la enfermedad pueden registrarse síntomas depresivos como fenómenos prodrómicos que aparecen días o semanas antes de una recaída.

#### 10.4.2. Impacto de los síntomas afectivos en la esquizofrenia

Hoy sabemos que la presencia de síntomas afectivos en la esquizofrenia no es un factor de buen pronóstico como se pensaba antes al vincularlos a una forma de psicosis con evolución menos defectual y más cercana a las psicosis afectivas (Upthegrove, 2017). De hecho, la depresión se ha asociado a más recaídas e internaciones, mayor abuso de sustancias, mayor duración de la enfermedad y, particularmente, a incremento en el riesgo de suicidio (Popovic, 2014).

La mayor suicidabilidad en esquizofrenia con síntomas depresivos se evidencia desde las etapas tem-

pranas de la enfermedad, con hasta un 35 % de intentos de suicidio en el primer episodio psicótico, riesgo especialmente elevado durante el año siguiente al mismo y que persiste elevado por años (McGinty, 2018).

Los síntomas afectivos se asocian con menor funcionamiento social, familiar y ocupacional; menor recuperación personal cuanto más severos los síntomas y menor calidad de vida (Franco-Rubio 2024).

#### 10.4.3. Síntomas negativos y depresión.

##### Diferenciación

Los síntomas negativos, descriptos con precisión en otra sección de este Consenso, pueden dividirse en primarios y secundarios. Entre los primeros podemos encontrar la anhedonia, fenómeno entendido por algunos como transdiagnóstico (Guineau, 2023) y que debe diferenciarse de los síntomas depresivos comórbidos.

Por otro lado, los síntomas negativos secundarios son aquellos relacionados con otros factores, no propios de la esquizofrenia, entre los que se encuentra la comorbilidad depresiva (Correll 2020, Fusar-Poli, 2015). Debido a esto, se plantea la posibilidad de que la reducción de los síntomas negativos con antidepresivos pueda deberse más a una mejoría de síntomas negativos secundarios depresivos previamente identificados o incluso no reconocidos, y no a un verdadero cambio en los síntomas negativos primarios (Helfer, 2016).

#### 10.4.4. Diagnóstico diferencial

Como se mencionó, es frecuente en la esquizofrenia la presencia de síntomas afectivos depresivos o maníacos. Por otro lado, los síntomas psicóticos son altamente prevalentes en la enfermedad bipolar, donde más de la mitad de los pacientes los desarrollan en algún momento de sus vidas (Goodwin, 2007). También desde hace muchos años se ha reconocido la presencia de síntomas psicóticos de primer rango de Schneider en el trastorno bipolar, si bien son más severos y frecuentes en la esquizofrenia (Rosen, 2011). Es así, que el curso longitudinal de los síntomas afectivos y psicóticos es clave para diferenciar entre comorbilidad esquizofrenia y depresión respecto de la depresión uni o bipolar que cursa con síntomas psicóticos.

Al observar la evolución de los primeros episodios psicóticos, aproximadamente un tercio de estos son diagnosticados de esquizofrenia a los dos años y cerca de un 40 % de psicosis afectivas bipolar o unipolar (Bergé, 2016). En la depresión bipolar o unipolar, los síntomas psicóticos remiten entre los episodios afectivos. En el trastorno esquizoafectivo, los síntomas afectivos deben estar presentes la mayor parte del tiempo para poder realizar este diagnóstico. Se podría hacer

el diagnóstico de comorbilidad depresión con esquizofrenia, cuando los síntomas depresivos son intermitentes y aparecen durante el curso de los síntomas psicóticos persistentes de la psicosis esquizofrénica (American Psychiatric Association, 2013).

La identificación de biomarcadores diferenciales entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia constituye un área de creciente interés, dada la superposición sintomática y la carga diagnóstica que implica su diferenciación clínica. Estudios recientes en neuroimágenes han mostrado patrones distintivos en la conectividad funcional y estructural, como una mayor disfunción del circuito frontoestriado en la esquizofrenia y una alteración más marcada en regiones límbicas en el trastorno bipolar (Van Erp, 2018; Hibar, 2016).

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han revelado perfiles de riesgo poligénico, con una elevada superposición en la vulnerabilidad genética para esquizofrenia y trastorno bipolar, y una correlación cercana a 0.70 tomando en cuenta las variantes genéticas comunes (Song, 2024). El riesgo poligénico para esquizofrenia muestra mayor carga hereditaria y especificidad genética, con implicación robusta de genes relacionados con la neurotransmisión glutamatérgica y el neurodesarrollo temprano (Trubetskoy, 2022).

En el trastorno bipolar se observan patrones compartidos con esquizofrenia, aunque con mayor influencia de genes asociados a ritmos circadianos y regulación afectiva (Mullins, 2021). La depresión mayor presenta una arquitectura genética más heterogénea y menor heredabilidad, con fuerte solapamiento con rasgos de personalidad y condiciones somáticas (Howard, 2019).

La integración del riesgo poligénico en la práctica clínica aún es limitada, pero podría contribuir en el futuro a la estratificación diagnóstica y del riesgo de progresión, a la predicción de respuesta a los tratamientos y a la identificación temprana de personas en riesgo (Sullivan, 2018). Asimismo, ciertos biomarcadores inflamatorios, como niveles elevados de interleucina-6 y proteína C reactiva, tienden a presentarse con mayor frecuencia y persistencia en esquizofrenia (Miller, 2011; Goldsmith, 2016). Sin embargo, la especificidad diagnóstica de estos hallazgos aún es limitada, y se requieren enfoques integradores que combinen datos clínicos, genéticos y neurobiológicos para mejorar la validez diagnóstica y orientar estrategias terapéuticas personalizadas (Insel, 2014).

Dentro de los diagnósticos diferenciales se deben descartar enfermedades clínicas que cursan con sínto-

mas depresivos o que parecen serlo, como enfermedades endocrinas, cardiovasculares, infecciosas, autoinmunes o hematológicas. También, aunque no libre de debate, diversos fármacos han sido asociados con la emergencia de síntomas depresivos como efecto adverso, como los betabloqueantes, indometacina, ciertos agentes quimioterápicos y los corticosteroides (Taylor, 2025).

Un enfoque diagnóstico riguroso exige una evaluación longitudinal y multifactorial que contemple no solo la fenomenología actual, sino también la evolución clínica, la respuesta terapéutica, el deterioro funcional asociado y, en el futuro no muy lejano, los biomarcadores.

#### **10.4.5. Escalas para evaluación de síntomas afectivos**

Existen varios instrumentos para evaluar la depresión en esquizofrenia, y es la escala de Calgary para depresión en esquizofrenia (CDSS) la que brinda los mejores resultados en términos de validez y confiabilidad en estos pacientes (Lako, 2014). No obstante, su aplicación puede requerir una cantidad considerable de tiempo y una capacitación específica del evaluador.

En este contexto, una alternativa más eficiente y adecuada para evaluaciones repetidas, especialmente cuando el tiempo y los recursos son limitados, es el cuestionario autoadministrado WHO-5 (Índice de Bienestar de la Organización Mundial de la Salud, versión de cinco ítems). Un puntaje de 6 en la CDSS —valor de corte validado para identificar niveles de depresión que requieren tratamiento— se corresponde con un puntaje de 9.5 en la WHO-5 (Fekih-Romdhane, 2024). De allí que se puede considerar a la WHO-5 como una escala breve, confiable y válida, apropiada para el *screening* rápido de síntomas depresivos en personas con esquizofrenia en el contexto de la práctica clínica habitual.

#### **10.4.6. Tratamiento**

##### **10.4.6.1. Tratamiento farmacológico**

###### **10.4.6.1.1. Antipsicóticos y síntomas depresivos**

El impacto de los antipsicóticos sobre los síntomas depresivos en la esquizofrenia es complejo y ha sido objeto de controversia. Por un lado, se ha documentado una mejoría de los síntomas depresivos con el uso de antipsicóticos, especialmente varios de segunda generación (clozapina, olanzapina, lurasidona, aripiprazol y quetiapina), si bien con tamaños de efecto pequeños a moderados (Leucht, 2009; van Rooijen, 2019). Además, se ha registrado una correlación significativa entre la mejoría de los síntomas depresivos y la de otros dominios psicopatológicos, lo que sugiere que parte de la reducción

de los síntomas depresivos podría estar relacionada con la mejoría de otros síntomas de la esquizofrenia, en particular los síntomas negativos (Miura, 2021).

Por otro lado, se ha planteado que el elevado bloqueo dopaminérgico, podría contribuir a la aparición o exacerbación de síntomas depresivos y al malestar subjetivo con disforia, en parte debido a la interferencia con el circuito de recompensa y la anhedonia resultante (Muench & Hamer, 2010; Mizrahi, 2007). Este efecto depresógeno se ha visto asociado con determinados antipsicóticos en estudios de farmacovigilancia, si bien con esta metodología no se puede establecer causalidad sino correlación (Li, 2024).

Por todo lo anterior, un primer paso razonable ante la presencia de síntomas depresivos es optimizar la dosis del antipsicótico actual y, eventualmente, reducir la dosis o cambiar de agente antipsicótico.

Como conclusión, la evidencia general sugiere que, cuando se utilizan de forma adecuada, los antipsicóticos no incrementan significativamente el riesgo de depresión en pacientes con esquizofrenia, y que su efecto neto suele ser beneficioso en la mayoría de los casos (Ceskova, 2020).

###### **10.4.6.1.2. Uso de antidepresivos**

El uso de antidepresivos en la esquizofrenia ha sido objeto de creciente interés, especialmente en pacientes con síntomas afectivos comórbidos o predominio de síntomas negativos. La evidencia acumulada sugiere que los antidepresivos pueden ser eficaces para reducir los síntomas depresivos sin exacerbar los síntomas psicóticos, particularmente cuando se emplean inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Correll, 2017) o antidepresivos duales como la duloxetina (Schule, 2014; Helfer, 2016; Samara, 2025).

Diversos metaanálisis indican que estos fármacos, utilizados como tratamiento adyuvante junto con antipsicóticos, presentan un perfil de seguridad aceptable, no incrementan el riesgo de recaídas psicóticas cuando se administran bajo supervisión adecuada (Galling, 2018) y se asocian con una reducción de 15 %-40 % de la mortalidad general, cardiovascular (Tiihonen, 2016) e incluso por suicidio (Tiihonen, 2012). Respecto de la tolerabilidad y la seguridad, es sumamente importante tener presentes las posibles interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, dada la frecuente polifarmacía a la que se ven expuestos estos pacientes (Gar-goloff, 2025).

La psicopatología depresiva es relevante en los primeros episodios de esquizofrenia, manifestándose no solo como una comorbilidad superpuesta, sino tam-

bien como un dominio sintomático intrínseco e inseparable. El suicidio en los trastornos psicóticos continúa siendo un motivo de preocupación clínica significativa, y existe la necesidad de una identificación eficaz y un tratamiento precoz de la depresión durante el primer episodio psicótico, con el fin de reducir el riesgo de conductas suicidas posteriores (McGinty, 2018).

Actualmente, no existen guías claras para el manejo de la depresión durante el primer episodio psicótico, aunque evidencia creciente respalda la seguridad y la eficacia del uso de antidepresivos tanto en etapas tempranas de la esquizofrenia como más adelante en el curso de la enfermedad (Gregory, 2017).

#### **10.4.6.1.3. Uso de estabilizadores del ánimo**

Existe cierta evidencia, aunque de baja calidad, que sugiere eficacia sobre la respuesta global, pero no específicamente sobre los síntomas afectivos, cuando se potencia el antipsicótico con litio (Leucht, 2015; Correll, 2017), valproato (Wang, 2016) o lamotrigina (Correll, 2017; Samara, 2025). Esto pone en evidencia la necesidad de contar con más y mejores ensayos clínicos, que tengan como objetivo primario la población con esquizofrenia y síntomas afectivos o con trastorno esquizoafectivo, pues serían eventualmente quienes más probabilidades de beneficio tengan con el agregado de los estabilizadores del ánimo mencionados.

#### **10.4.6.1.4. Tratamiento no farmacológico**

Existe la posibilidad de tratar los síntomas depresivos con intervenciones no farmacológicas, y es precisamente la actividad física la primera que deberíamos tener en cuenta dados los beneficios generales en que puede redundar (Venet-Kelma, 2023). Una revisión sistemática evaluó el impacto del ejercicio físico en pacientes con esquizofrenia y, particularmente, en relación con los síntomas depresivos (Dauwan, 2016). La actividad física fue asociada con una reducción clínicamente significativa de esos síntomas en comparación con los grupos controles, pero siempre que se practicara con una intensidad moderada durante al menos 30 minutos, tres veces por semana, durante un mínimo de tres meses. Estos resultados son especialmente relevantes en el contexto del tratamiento prolongado con antipsicóticos, dada su asociación con efectos adversos metabólicos, si bien se reconoce la gran dificultad para comprometer a los pacientes con el ejercicio físico (Kim, 2023).

En cuanto a la terapia cognitivoconductual, la mayoría de los estudios han tenido como objetivo primario los síntomas psicóticos positivos, pero las guías NICE (National Institute for Health and Care

Excellence, 2014) señalan beneficios modestos en la reducción de síntomas depresivos. En lo que respecta a intervenciones biológicas no farmacológicas, la terapia electroconvulsiva no ha mostrado eficacia en esta población, y aunque la estimulación magnética transcraneal repetitiva ha evidenciado resultados preliminares positivos, la baja calidad y el tamaño reducido de los estudios disponibles limitan su aplicación clínica para los síntomas afectivos y la comorbilidad depresiva (van Rooijen, 2019).

## **II. Instrumentos de diagnóstico y evaluación clínica aplicables a esquizofrenia**

El abordaje de los problemas de salud mental en la práctica asistencial requiere emplear instrumentos de diagnóstico (ID) e instrumentos de evaluación clínica (IEC) de resultados, definidos como herramientas o instrumentos de observación estructurada compuestos de un conjunto de ítems que representan las manifestaciones nucleares del concepto que se evalúa y focalizados en las variables observables mediante conductas pasibles de ser medidas objetivamente y en forma estandarizada (en condiciones controladas con reglas).

Estos procedimientos de observación estructurada identifican *a priori* qué se va a evaluar, en qué condiciones, cómo se va a llevar a cabo y cómo se interpretarán los resultados; deben ser válidos (que midan lo que se proponen evaluar) y confiables (que midan siempre del mismo modo). Se agrupan en aquellos cuyo objetivo es facilitar un diagnóstico y los que evalúan los resultados de la implementación de tratamientos.

Requieren entrenamiento previo, que se lleva a cabo en forma presencial y en plataformas *online*, posibilitando la obtención de certificaciones previo examen de idoneidad que acredite conocimiento de escala y habilidades para puntuar según criterios pre establecidos.

En la actualidad, los instrumentos de evaluación clínica se identifican con las siglas COAs (Clinical Outcome Assessments; Evaluación de Resultados Clínicos), con 3 subgrupos: de Entrevista o heteroaplicado por un evaluador (ClinRO, Clinician Reported Outcome), de Autoevaluación o autorreporte del propio paciente (PRO, Patient Reported Outcome), de Reporte de un observador (ObsRO, Observer Reported Outcome).

Los ítems de los IEC tienen una descripción breve de la manifestación que se observará y diferentes niveles de severidad, cada uno definido operacionalmente mediante criterios o pautas de anclaje. La severidad en cada ítem se determina según cuatro factores: intensidad, frecuencia, duración e impacto funcional.

Los instrumentos administrados por un evaluador, más empleados, tienen una entrevista estructurada que guía el interrogatorio, posibilitando una exploración sistematizada de todos los ítems de la escala y facilitando la recogida de datos claves para poder pun-  
tar la severidad según pautas de anclaje.

Los instrumentos de diagnóstico y los de evaluación clínica considerados de utilidad en el contexto clínico para este Primer Consenso Argentino sobre Esquizofrenia se describen en primer término en cada sección; [se acompañarán de imágenes en un Anexo a esta Segunda Parte del Consenso \(figuras 1 a 13\)](#). Los demás IEC se podrán acceder con las referencias de Portilla (2001), Barlow (2002), Banco de datos de instrumentos de evaluación de CIBESAM, MAPI links a instrumentos de evaluación clínica con copyright que posibilita solicitar copias si el uso es clínico o la investigación es sin fines de lucro.

### **11.1. Instrumentos de diagnóstico**

Las entrevistas estructuradas aumentan la validez y la confiabilidad diagnóstica, por la estandarización del proceso de evaluación y exploración de los criterios diagnósticos actuales del DSM-5. No obstante, se debe tener presente que no tienen como objetivo sustituir el proceso diagnóstico hecho con una completa evaluación médica y psiquiátrica por profesionales de la salud mental, ya que fueron diseñados como un instrumento para la detección y la recolección amplia y precisa de datos que posibilite una aproximación diagnóstica.

Existen numerosos instrumentos que facilitan el diagnóstico de personas con esquizofrenia, pero dos de ellos son los más útiles y recomendados para emplear en la práctica clínica ya que evalúan exhaustivamente todos los trastornos mentales:

#### **11.1.1. Minientrevista neuropsiquiátrica internacional, versión en español 7.0.2 (MINI, Mini-International Neuropsychiatric Interview) (Sheehan, 1998)**

Explora todos los trastornos mentales del DSM-5, trastornos por consumo de sustancias y alcohol y Trastorno de personalidad antisocial; la sección K evalúa los trastornos psicóticos, con pautas para esquizofrenia. Ver imagen de ítems específicos de MINI ([Figura 1, Anexo, cinco primeras preguntas](#)).

#### **11.1.2. Entrevista clínica estructurada para DSM-5 versión para uso en la práctica clínica (SCID-5-CV, Structured Clinical Interview for DSM-5 Clinical Version) (First et al., 2016)**

Explora con mayor amplitud y precisión, entre otras manifestaciones, los delirios, por ejemplo de referencia (eventos, objetos u otras personas que están en el entorno inmediato del individuo tienen un significado particular o fuera de lo común, que son específicos y solo para el paciente y no se explican por la condición de la persona ni el contexto; contenidos de radio, televisión o una película, están dirigidos específicamente al paciente); persecutorio (personas o grupos de personas lo persiguen, espían o hacen planes contra el paciente, con intención de envenenarlo o matarlo); de grandeza (tener poderes especiales, conocimiento o importancia inusualmente exagerados y que nadie tiene, o relación muy especial con persona muy famosa); inserción o robo de pensamientos (ciertos pensamientos no son propios, sino que fueron introducidos en la mente del individuo o fueron eliminados por alguna fuerza externa); de transmisión del pensamiento (otras personas pueden escuchar lo que el paciente está pensando). Ver imagen de SCID-5-CT ([Figura 2, Anexo, dos primeros ítems](#)).

Ambos tienen copyright y requieren entrenamiento con certificación para su empleo.

### **11.2. Instrumentos de evaluación clínica de psicopatología**

#### **11.2.1. Escala de síntomas positivos y negativos (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) (Kay, 1987)**

Evaluá la psicopatología de la esquizofrenia, con 30 preguntas que exploran síntomas positivos y negativos (7 de cada uno) y 14 de psicopatología general. Para su administración se emplea la Entrevista clínica estructurada para la Escala de síntomas positivos y Negativos (Kay, 1991, referencia de primera versión). La figura 3a ([Ver Anexo](#)) muestra el ítem que califica en delirios y la 3b ([Ver Anexo](#)) la sección de la entrevista estructurada para alucinaciones auditivas.

La versión abreviada de PANSS con 6 ítems es la recomendada para emplear en la práctica clínica (Østergaard, 2016) está compuesta por los síntomas positivos 1 (delirios), 2 (desorganización conceptual), 3 (comportamiento alucinatorio), 6 (suspicacia) y 7 (hostilidad) y el ítem de psicopatología general 8 (falta de cooperación). La Entrevista simplificada de síntomas positivos y negativos (Simplified Positive And Negative Symptoms Interview (SNAPSI), (acceso a versión en español en WCGClinical.com) es un procedimiento semiestructurado para ser empleado en pacientes con esquizofrenia y sus cuidadores con

el propósito de facilitar una calificación rápida y válida de PANSS-6, CGI-S y CGI-C, que permita una eficiente medicina basada en mediciones (*ver Figura 3c Anexo*) (Kølbæk et al., 2021).

### **11.2.2. Escala de impresión clínica global (Clinical Global Impression, CGI)**

IEC para determinar la severidad global de la enfermedad y el cambio de esta desde el inicio del tratamiento, monitoreando la evolución del paciente de manera objetiva y sistemática, con dos ítems: CGI-S (severidad; *Figura 4, Anexo*) y CGI-C (cambio; *Figura 5, Anexo*). Para puntuar es importante establecer la presencia de síntomas relevantes, la severidad de estos y la frecuencia de su aparición durante la semana previa (lapso recomendado), con el efecto de los síntomas en el funcionamiento en las principales áreas de la vida del paciente (hogar, estudio, trabajo, amigos). Se considera muy útil para la práctica clínica habitual (Busner, 2007, artículo con acceso full gratuito) por ser una herramienta de evaluación simple, su administración demanda menos de 2 minutos, y es aplicable en el marco de las restricciones de tiempo en consultas. CGI debería agregarse a la justificación clínica para los medicamentos fuera del formulario, ya que permite documentar objetivamente la falta de respuesta a los fármacos empleados. Hay versiones autoaplicadas para el paciente y el cuidador.

### **11.2.3. Escala de depresión de Calgary (Calgary Depression Rating Scale, CDR) (Addington et al., 1990)**

Debe emplearse cuando el objetivo es evaluar los síntomas depresivos en una persona con esquizofrenia. La Escala de depresión de Calgary evalúa el nivel de severidad de depresión en pacientes con esquizofrenia, es heteroaplicada y tiene 9 ítems (los 8 primeros tienen preguntas y el 9 es observacional). Puntúa según una escala tipo Likert de 4 valores de intensidad, de 0 ausente, 1 leve, 2 moderado y 3 grave, con criterios operativos para establecer la puntuación de cada severidad. El marco de referencia son las dos semanas previas. El puntaje total va de 0 a 27 puntos y los valores de corte recomendados por los autores son 0-5 no depresión y 6-27 depresión (*Ver figura 6, Anexo*).

### **11.2.4. Insight: Escala de falta de conciencia del trastorno mental, versión abreviada (Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder-abridged versión, SUMD-AV)**

Particularmente útil en entornos clínicos, diseñada para medir el nivel de conocimiento de un paciente so-

bre su enfermedad mental, sus síntomas, diagnóstico e impacto. Cuestionario de percepción de la enfermedad para la esquizofrenia (Illness Perception Questionnaire for Schizophrenia, IPQS) es un cuestionario que evalúa cómo las personas con esquizofrenia piensan sobre su salud mental y su nivel de conciencia de enfermedad.

## **11.3. Cognición**

- Escala de evaluación de funciones cognitivas en esquizofrenia (Schizophrenia Cognition Rating Scale, SCoRS) (Keefe et al., 2015) entrevista con 20 preguntas sobre los déficits cognitivos y el grado en el que estos afectan el funcionamiento diario y evalúa el funcionamiento cognitivo en 7 dominios (memoria, aprendizaje, atención, memoria de trabajo, resolución de problemas, velocidad de procesamiento/motor y cognición social) y el funcionamiento global. Algunas de las preguntas son: recordar los nombres de las personas que acaba de conocer, sus tareas diarias y responsabilidades, la información e instrucciones que le han dado recientemente, aprender a utilizar aparatos nuevos, concentrarse lo suficiente para leer un libro. La determinación de la presencia y la severidad de cada dominio es realizada por el evaluador en tres partes: la que aplica según respuestas brindadas por el paciente, las del cuidador y las del propio entrevistador, según pautas de anclaje operacionales de leve, moderado o severo específicas para cada una de las preguntas. (*Ver Figura 7, Anexo*).
- Batería cognitiva de consenso MATRICS (MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB) evaluación ampliada de compromiso cognitivo, está compuesta por 10 pruebas que evalúan 7 dominios cognitivos (con algunos ejemplos entre paréntesis): Razonamiento y resolución de problemas (como llegar a tiempo al trabajo incluso si cambió el horario del ómnibus), Cognición social (comprender que alguien esté enojado con el paciente), Aprendizaje visual y memoria (recordar dónde ha dejado algunos objetos), Velocidad de procesamiento (la que se utiliza para realizar tareas en trabajo), Memoria de trabajo (recordar un número de teléfono que acaban de recibir), Atención y vigilancia (poder concentrarse en la lectura de un libro) y Aprendizaje y memoria verbal (recordar una lista de compras determinada).
- Torre de Londres (Tower of London, ToL) evalúa funciones ejecutivas/razonamiento y resolución de problemas.

#### **11.4. Escala de valoración de severidad de suicidabilidad de la Universidad de Columbia (Columbia Suicidality Severity Rating Scale, C-SSRS) (Posner et al., 2011)**

Es una entrevista heteroaplicada semiestructurada, ampliamente utilizada en estudios de investigación clínica y recomendada para su empleo en práctica asistencial. Fue desarrollada para evaluar la conducta suicida y las ideas suicidas; proporciona información muy precisa sobre la presencia y la intensidad de ideas y conductas suicidas. Tiene dos versiones, Inicial, que recaba antecedentes de conducta e ideas suicidas de por vida, y la que se emplea en las siguientes visitas. Link para entrenamiento con certificación gratuita: <https://secure.bluecloud.net/members/Account/Register>. (Ver Figura 8, Anexo).

#### **11.5. Cuestionario europeo de calidad de vida relacionada con la salud de 5 dimensiones y 5 niveles (EuroQol-5 Dimensions-5 Levels, EQ-5D-5L) (Hernández et al., 2018)**

Es el IEC de calidad de vida más utilizado, sencillo, breve y de autoevaluación. Evalúa cinco dimensiones: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión, con tres niveles de gravedad las tres primeras. Ver Figura 9, Anexo.

#### **11.6. Otras variables clínicas**

- Escala de 16 ítems de síntomas negativos (Negative Symptom Assessment-16, NSA-16), Entrevista estructurada de síntomas prodrómicos (Structured Interview for Prodromal States, SIPS), Escala de síntomas de primer orden de Schneider (Schneider First-Rank Symptoms Scale, S-FRSS), Inventario para el diagnóstico del síndrome deficitario (Schedule for the Deficit Syndrome, SDS), Escala de catatonía de Bush-Francis (Bush-Francis Catatonia Rating Scale, B-F CRS).
- Escala de agresividad manifiesta modificada de Overt (Overt Aggression Scale-Modified, OAS-M), ampliamente utilizada para evaluar agresividad en diversos trastornos mentales.
- Comorbilidad con alcohol y drogas: Escala de evaluación del clínico para el trastorno por consumo de alcohol (Clinician' Rating Scales for Alcohol Use Disorder, CRS-AUS). Escala de evaluación del clínico para el trastorno por consumo de drogas (Clinician' Rating Scales for Drug Use Disorder, CRS-DUS).
- Escala pronóstica de la esquizofrenia de Strauss-Carpenter (Prognostic Scale for Schizophrenia Strauss -Carpenter Scale, S-CS).

- Utilización de recursos sanitarios (Healthcare Resource Utilization, HCRU) evalúa cantidad de hospitalizaciones institucionales y domiciliarias, visitas pautadas, a servicios de urgencias por síntomas psicóticos y otras visitas diferentes a salud mental, útiles para determinar costos de atención sanitaria.
- Cuestionario de autoestigma (Self-Stigma Questionnaire, SSQ).

#### **11.7. Instrumentos de evaluación clínica de funcionalidad**

##### **11.7.1. Escala de limitaciones de Sheehan (Sheehan Disability Scale, SDS) (Sheehan, 1996)**

Autoevaluación del impacto funcional mediante tres preguntas sobre cuánto se ven afectados por sus síntomas en su trabajo/estudios, vida social y vida en el hogar o responsabilidades familiares, incluyendo preguntas sobre estrés percibido y apoyo social percibido, días perdidos y los improductivos. (Ver Figura 10, Anexo).

##### **11.7.2. Otras**

Escala de desempeño personal y social (Personal and Social Performance Scale, PSP) evalúa el grado de disfunción en cuatro dominios: actividades socialmente útiles, relaciones personales y sociales, autocuidado y comportamiento agresivo. Evaluación global del funcionamiento (Global Assessment of Functioning, GAF). Escala de evaluación del funcionamiento social y ocupacional (Social and Occupational Functioning Assessment Scale, SOFAS), Escala de nivel de funcionamiento de Strauss-Carpenter (Scale Strauss-Carpenter Level of Functioning Scale, LOF), Estadificación de la evaluación funcional (Functional Assessment Staging, FAST).

#### **11.8. Medicación**

##### **11.8.1. Efectos adversos**

- Escala de efectos secundarios de antipsicóticos de Glasgow (Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale, GASS) (Waddell y Taylor, 2008) IEC de autoevaluación para determinar los efectos secundarios de antipsicóticos de segunda generación, de gran utilidad en práctica clínica actual por ser sencilla, breve, práctica e informativa para monitorear la severidad y la evolución de la tolerabilidad global y discriminada de cada uno de los efectos adversos de antipsicóticos de empleo actual más frecuente.
- Evaluaciones de efectos adversos extrapiramidales: Escala de movimientos involuntarios anormales (Abnormal involuntary movement scale, AIMS), Escala de valoración de Barnes para acatisia (Bar-

- nes Akathisia Rating Scale, AIMS) y Escala de Simpson Angus que evalúa parkinsonismo inducido por antipsicóticos (Simpson Angus Scale, SAS). El IEC que mide todos los efectos neurológicos de los psicofármacos es la Escala de evaluación síntomas extrapiramidales de Chouinard (Extrapyramidal Symptom Rating Scale-Chouinard, ESRS).
- Cuestionario de antipsicóticos y funcionamiento sexual (Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire, ASFQ).

### **II.8.2. Satisfacción, actitudes, preferencias, creencias y adherencia al tratamiento y atención médica**

- Cuestionario de satisfacción con el tratamiento con medicación de 9 ítems (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9 item, TSQM-9) (Bharmal, 2009) es un procedimiento de autoevaluación sobre la aceptabilidad del tratamiento farmacológico y el valor que el paciente le asigna, el riesgo ante la pobre adherencia y el impacto de los efectos adversos. Útil para evaluar la satisfacción con distintas opciones de tratamiento en diferentes enfermedades y para el apoyo de reclamo de cobertura de tratamiento para asegurar su acceso por obras sociales basado en preferencias. (*Ver Figura 11, Anexo*).
- Inventario de actitudes hacia las drogas de 10 ítem (Drug Attitude Inventory-10 item, DAI) (Hogan et al., 1983). Autoevaluación con 10 ítems que permite determinar las actitudes hacia los antipsicóticos y predecir potencial falta de adherencia al tratamiento. (*Ver Figura 12, Anexo*).
- Otros: Cuestionario de satisfacción médica (Medical Satisfaction Questionnaire, MSQ); Escala de adherencia a la medicación de Moriski (Moriski Medication Adherence Scale, MMAS) explora las barreras y comportamientos asociados con la adherencia a medicamentos de uso crónico; Cuestionario de preferencias sobre medicación (Medication Preference Questionnaire, MPQ) y Evaluación breve de influencia y creencias de la medicación (Brief Evaluation of Medication Influence and Beliefs, BEMIMS) posibilita identificar a los pacientes que tienen más probabilidades de no adherirse a antipsicóticos.

## **II.9. Evaluaciones de familiares de personas con esquizofrenia con responsabilidad de cuidados**

### **II.9.1. Cuestionario para cuidadores de esquizofrenia (Schizophrenia Caregiver Questionnaire, SCQ) (Rofail et al., 2016)**

Autoevaluación que mide el impacto en el familiar con el rol de cuidador principal de la persona con esquizofrenia mediante 30 preguntas que miden 8 dominios (agotamiento en rol del cuidador, falta de apoyo, dependencia del paciente, preocupaciones por el paciente, percepción del cuidado brindado, finanzas). Ver Gulayin (2022) para exhaustiva revisión de IEC de carga familiar en español. (*Ver Figura 13, Anexo*).

### **II.9.2. Otros**

Entrevista subjetiva y objetiva de carga familiar (Subjective and Objective Family Burden Interview, EFCO) es similar a la anterior y más exhaustiva. Cuestionario de calidad de vida del cuidador de esquizofrenia (Schizophrenia Care Giver Quality of Life Questionnaire, S-CGQoL). Satisfacción de la familia con el sistema y la utilización de recursos (Family Satisfaction with the System and the Resources Utilization, FSS-RU). Escala de apoyo profesional percibida por los cuidadores (Professional Support Scale perceived by Caregivers, EAP-C). Cuestionario de necesidades de familiares de personas con trastornos mentales graves (CNF-TMG).

## **II.10. Otras evaluaciones aplicables en esquizofrenia**

### **II.10.1. Evaluaciones de las partes interesadas (Stakeholders)**

Preferencias para los resultados del tratamiento de la esquizofrenia por los responsables de las políticas públicas, los consumidores, las familias y los proveedores (Preferences for Schizophrenia Treatment Outcomes for Public Policy Makers, Consumers, Families and Providers, Shumway et al., 2003). Evalúa los estados de salud relacionados con la esquizofrenia que reflejan mejores y peores resultados en seis dominios: síntomas psicóticos, síntomas de déficit, efectos secundarios de la medicación, actividad productiva, actividad diaria y actividad social.

### **11.10.2. IEC que definen recuperación, remisión, recaída y rehabilitación**

- Entrevista clínica estructurada para síntomas de remisión (Structured Clinical Interview for Symptoms of Remission, SCI-SR).
- Remisión funcional general de la esquizofrenia (Functional Remission of General Schizophrenia, FROGS).
- Entrevista clínica estructurada para síntomas de remisión (Structured Clinical Interview for Symptoms of Remission, SCI-SR).
- Evaluación de la recaída en pacientes con esquizofrenia (Relapse Assessment for Schizophrenia Patients, RASP).
- Escala heteroaplicada para la evaluación del riesgo de recaída en psicosis temprana para uso del clínico (Scale for Early Psychosis Relapse Risk Assessment Clinician, SEPRRA).
- Colocación laboral individual y apoyo a la rehabilitación vocacional (Individual Placement and Support to vocational rehabilitation, IPS-VR).
- Instrumento de evaluación para pacientes psiquiátricos crónicos (Assessment instrument for chronic psychiatric patients, REHAB) para categorizar potencialidad de egreso hospitalario.

### **11.11. Resumen con recomendaciones para la práctica clínica**

La atención basada en la medición de resultados/*outcomes* (Measurement Based Care, MBC) (Scott y Lewis, 2015; Kølbæk et al., 2021) es el proceso de medición de resultados sanitarios mediante IEC, llevado a cabo en el entorno clínico asistencial de rutina, basada en la evidencia de resultados sanitarios. Es equivalente a medir la tensión arterial en personas con hipertensión arterial o determinar la glucemia y HbA1c el caso de diabetes, para detectar con precisión la severidad basal y los cambios signo-sintomáticos durante el tratamiento, el funcionamiento y la calidad de vida, y la adherencia, con el fin de guiar las decisiones de tratamiento.

En este marco, se mencionan cuáles son los IEC recomendados a implementar según los principios de MBC: Escala de síntomas positivos y negativos versión abreviada de 6 ítems (PANSS-6) y Entrevista SNAPSI, Escalas de impresión clínica global de severidad (CGI-S) y de cambio (CGI-C), Escala de depresión de Calgary (CDS), Escala de evaluación de funciones cognitivas en esquizofrenia (SCoRS), Escala de valoración de severidad de suicidabilidad de la Universidad de Columbia (C-SSRS), Cuestionario

europeo de calidad de vida relacionada con la salud de 5 dimensiones y 5 niveles (EQ-5D-5L), Escala de limitaciones de Sheehan (SDS), Escala de efectos secundarios de antipsicóticos de antipsicóticos de segunda generación de Glasgow (GASS), Cuestionario de satisfacción con el tratamiento con medicación de 9 ítems (TSQM-9), Inventario de actitudes hacia las drogas 10 ítems (DAI 10) y Cuestionario para cuidadores de esquizofrenia (SCQ).

## **12. Estadios iniciales de la esquizofrenia y ultra alto riesgo**

Los trastornos mentales severos, en particular la esquizofrenia, suelen ir precedidas de un período relativamente inespecífico de síntomas, de naturaleza subumbral y de gravedad y claridad insuficientes para justificar un diagnóstico.

Es así que se definieron los criterios de ultra alto riesgo (UAR-P) para identificar a los individuos con alto riesgo de desarrollar un primer episodio de psicótico (Yung et al., 1996). Esto ha sido confirmado por datos empíricos que muestran que aproximadamente el 36 % de los pacientes con criterios de UAR-P hacen una transición a psicosis dentro de los tres años, aproximadamente un tercio tiene síntomas psicóticos atenuados persistentes, y solo un tercio alcanza la remisión sintomática (Fusar-Poli et al., 2012).

### **12.1. Criterios diagnósticos**

Los criterios de UAR-P se han utilizado en todo el mundo durante más de 20 años y han demostrado validez predictiva para los trastornos psicóticos en diferentes países.

Estos requieren la presencia de al menos uno de los siguientes: (a) síntomas psicóticos atenuados (APS), (b) síntomas psicóticos breves e intermitentes (BLIPS) o (c) trastorno esquizotípico de la personalidad o el antecedente de un familiar de primer grado con trastorno psicótico, y disminución en la funcionalidad (disminución del 30 % en la puntuación de la Evaluación global del funcionamiento en el último mes en comparación con los 12 meses anteriores) (grupo GRDS) (McGorry, 2007; McGorry, 2014; Schultze-Lutter et al., 2015).

Los instrumentos psicométricos más utilizados para el diagnóstico de criterios de ultra alto riesgo hasta la fecha son la Entrevista estructurada para síndromes prodromicos (SIPS) (McGlashan, 2010) y la Evaluación Integral de los Estados Mentales en Riesgo (CAARMS) (Yung et al., 2005). Ambos instrumentos incluyen un umbral de corte para la definición de psi-

cosis manifiesta basado en la frecuencia, la duración y la severidad de los síntomas.

Cabe señalar que existen algunas diferencias en la forma en que el SIPS y el CAARMS ponen en práctica los criterios de riesgo ultra alto. Sin embargo, un estudio reciente demostró que existe una concordancia diagnóstica sustancial entre los dos instrumentos, sin que la mayoría de las diferencias tengan mayores consecuencias en la práctica clínica.

Una excepción notable es la operacionalización de BLIPS: el SIPS incluye un criterio de exclusión de urgencia (se considera que los síntomas asociados con una desorganización grave o con peligro para uno mismo y para los demás superan el umbral de la psicosis, independientemente de su duración), por lo que algunos pacientes que cumplen este criterio en el CAARMS pueden clasificarse como presentadores de un primer episodio psicótico en el SIPS (Fusar-Poli et al., 2016).

Los criterios básicos de los síntomas representan un enfoque distinto ya que solo consideran los síntomas experimentados subjetivamente (incluyen alteraciones de la percepción, la cognición y el lenguaje, y se cree que indican una etapa prodrómica más temprana que los criterios de riesgo ultra alto) (Klosterkötter et al., 2001). Los síntomas básicos se evalúan utilizando el Instrumento de propensión a la esquizofrenia, que tiene versiones separadas para adultos (SPI-A) y para niños y adolescentes (SPI-CY) (Schultze-Lutter & Koch, 2010). Para el diagnóstico del estado de ultra alto riesgo se utilizan dos conjuntos de criterios parcialmente superpuestos (Schultze-Lutter & Ruhrmann, 2008).

Cada vez hay mayor reconocimiento de que los estados de ultra alto riesgo deberían considerarse como un síndrome en sí mismo, además de ser vistos como connotador de riesgo para la progresión a los trastornos psicóticos. Se trata de un estado sintomático asociado a angustia, deterioro funcional y disminución de la calidad de vida, más cercano en nivel a otros trastornos psiquiátricos y al primer episodio de psicosis que al estado de los controles sanos (Fusar-Poli et al., 2015). De hecho, esta fue una de las razones por las que su formulación en el DSM-5 fue como "síndrome de psicosis atenuada" más que como una categoría de riesgo (Carpenter et al., 2014).

## 12.2. Transición

El riesgo de psicosis en los estados UAR-P es significativamente mayor que en la población general. Los individuos con UAR-P tienen un riesgo relativo (RR) a 2 años de desarrollar psicosis de 460 en comparación con la gente sana (29 %/0,063 %). El riesgo es mayor

incluso cuando se restringe la comparación a los sujetos que solo cumplen con los criterios de síntomas de psicosis atenuados (Mechelli et al., 2017; Ruhrmann et al., 2010).

Además de la transición a la psicosis, la progresión a trastornos persistentes del estado de ánimo, la ansiedad, los trastornos de personalidad y/o el consumo de sustancias también es frecuente (Lin et al., 2015; Rutigliano et al., 2016).

Se ha dedicado gran esfuerzo en las investigaciones para identificar variables específicas, o combinaciones de variables, que podrían usarse para mejorar la predicción del riesgo de transición psicótica (Fusar-Poli et al., 2012).

La literatura en esta área se centra en los factores de riesgo individuales y, más recientemente, en los modelos de predicción del riesgo considerando varios factores (Addington et al., 2020).

Aunque los resultados individuales varían, una mayor gravedad sintomática pareciera ser un predictor consistente de mayor riesgo de transición (Mechelli et al., 2017). Asimismo, los pacientes que cumplen con los criterios de riesgo ultra alto y de síntomas básicos tienen un mayor riesgo de transición en comparación con aquellos que cumplen solo un conjunto de criterios (Ruhrmann et al., 2010).

Otros predictores asociados a transición son los síntomas negativos y los déficits de memoria verbal. Pocos predictores alcanzaron un nivel de evidencia suficiente para aplicar en la práctica, lo que refleja problemas de generalización en un campo caracterizado por estudios con muestras pequeñas y heterogéneas y relativamente pocos eventos de transición (Andreou et al., 2023).

## 12.3. Tratamiento de los UAR-P

La creación de los UAR-P llevó a evaluar diferentes intervenciones para determinar su eficacia en la prevención de la transición a la psicosis y la mejora de la sintomatología y la funcionalidad.

Las recomendaciones de abordaje inicial incluyen (Schmidt et al., 2015; Addington et al., 2017; Galletly et al., 2016; Correl et al., 2018):

1. Considerar un PEP frente a deterioro funcional inexplicado.
2. Brindar información respecto del riesgo según el nivel educativo, social y cultural.
3. Abordar las comorbilidades como depresión o abuso de sustancias, estrés familiar, vocacional o interpersonal.
4. Intervenciones sobre el estilo de vida.
5. Intervenciones psicológicas (TCC).

6. Rehabilitación precoz.
7. Evaluar riesgo suicida.

Los resultados iniciales de los ensayos controlados aleatorizados reunieron evidencia de nivel 1 de Cochrane que demostró que cualquier intervención podría reducir el riesgo de transición en aproximadamente un 50 % durante al menos 1-2 años (Preti y Cella, 2010; Stafford et al., 2013). Sin embargo, recientes metaanálisis concluyeron que actualmente hay una falta de evidencia que respalde el uso de cualquier intervención específica para reducir la transición a la psicosis y los síntomas psicóticos atenuados (Davies et al., 2018; Bosnjak Kuharic et al., 2019; McGorry et al., 2021).

Mei y colaboradores en un reciente metaanálisis (Mei et al., 2021), examinaron la eficacia de 12 intervenciones en 26 ensayos independientes que incluyeron 2351 participantes que reunían criterios diagnósticos de UAR-P. Los principales hallazgos de este metaanálisis fueron: que la TCC presenta evidencia que apoya su uso para reducir las tasas de transición a psicosis a los 12 meses y hasta los 18-48 meses de seguimiento, pero no a los 6 meses, y que todas las intervenciones farmacológicas y psicológicas agrupadas tuvieron un pequeño efecto significativo sobre los síntomas psicóticos positivos atenuados a los 12 meses; sin embargo, este no se mantuvo cuando los dos grupos de intervenciones fueron agrupadas por separado, posiblemente debido a la falta de poder estadístico.

Respecto del uso de antipsicóticos en UAR-P, esta es una práctica clínica habitual con una prevalencia entre el 23-77 % en diferentes estudios (Raballo et al., 2023). No obstante, a la fecha, la evidencia que relacione el uso de antipsicóticos con la prevención de transición a psicosis o mejoría del pronóstico es escasa (Pelizza et al., 2022). Un reciente metaanálisis con 20 ensayos aleatorizados que comparaban intervenciones en UAR-P (antipsicóticos, omega-3, terapia integrada social y familiar) no mostró evidencia de eficacia para ninguna de las intervenciones en la transición a psicosis (Fusar Poli et al., 2019).

Es así que la TCC se considera la intervención de primera elección. Además, sigue siendo el tratamiento recomendado en las guías de tratamiento (NICE, 2016; EPA, 2015; Guía Clínica Australiana para la psicosis de inicio temprano, 2016) pudiendo complementarse alguna de ellas con antipsicóticos de segunda generación a dosis bajas en el caso de síntomas psicóticos que no respondieron a la psicoterapia, conductas autolesivas o heteroagresivas, síntomas psicóticos asociados a consumo de sustancias y marcada alteración funcional o dis-

trés (Addington et al., 2017; Guía Clínica Australiana para la psicosis de inicio temprano, 2016).

#### **12.4. Importancia de los UAR-P**

El concepto de UAR-P ha creado un nuevo paradigma de investigación y ha conducido a un enfoque más amplio del estado mental en riesgo, es decir, uno que se enfoca en una gama más amplia de trastornos y resultados mentales, no solo en la psicosis.

Este enfoque es conocido como estado mental clínico de alto riesgo (CHARMS) (Hartmann et al., 2017). Fue adaptado del concepto UAR-P y se guía por el modelo de estatificación clínica, que clasifica los trastornos mentales a lo largo de un continuo desde la etapa 0 (asintomáticos) hasta la etapa 4 (resistente al tratamiento) y vincula cada etapa con estrategias de intervención y biomarcadores que denotan etapas específicas y riesgo de progresión (Wood et al., 2011; Cannon et al., 2015).

Una ventaja del enfoque CHARMS es que la investigación sobre estados de riesgo específicos y trastornos individuales (p. ej., UHR y psicosis) aun puede ocurrir dentro de un enfoque amplio y transdiagnóstico.

Los estados de ultra alto riesgo abrieron la puerta a un modelo de estatificación clínica dinámica que se puede aplicar transdiagnósticamente, en el que la claridad, la estabilidad y la especificidad aumentan con el tiempo en el subconjunto de casos en los que los síntomas persisten o recurren. Además, ha catalizado una nueva ola de investigación y reforma de los servicios en las últimas dos décadas, lo que ha llevado a un mejor conocimiento de los mecanismos que subyacen a la aparición de los trastornos psicóticos.

#### **13. Primer episodio de psicosis**

El primer episodio de psicosis (PEP, First episode psychosis, FEP) se define como 1 semana o más de síntomas positivos sostenidos por encima del umbral de psicosis para delirios, alucinaciones y trastorno del contenido del pensamiento.

Se caracteriza por síntomas de moderados a graves, déficits neurocognitivos y deterioro funcional (GAF 30-50) (McGorry et al., 2006).

Los criterios operacionalizados de CAARMS definen el PEP como (Nelson et al., 2014):

- Puntaje de 6 en la subescala de contenido de pensamiento inusual, 6 en la subescala de ideas no extrañas, 5 o más en la subescala de anomalías perceptivas o 6 en la subescala de habla desorganizada.

- Escala de frecuencia de 4 al menos para contenido de pensamiento inusual, subescala de ideas no extrañas, subescala de anomalías perceptivas o subescala de habla desorganizada.
- Síntomas psicóticos presentes durante más de una semana.

Con una primera presentación que se produce a los 20 años, los trastornos psicóticos pueden desarrilar el desarrollo social, académico y vocacional de una persona, con gran impacto sobre el desarrollo y la funcionalidad (Solmi et al., 2022).

Los estudios poblacionales sobre primeros episodios han producido estimaciones de incidencia anual que oscilan entre 15 por 100.000 y 100 por 100.000 (Amminger et al., 2006, Anderson et al., 2012) pero la prevalencia ha demostrado ser mayor en muestras poblacionales recientes (Simon et al., 2017).

En un estudio reciente destinado a identificar retrasos en el diagnóstico de un primer episodio psicótico, el diagnóstico de trastorno psicótico no se dio para el 38 % de los sujetos en su atención inicial (Albin et al., 2021).

En las poblaciones jóvenes, hay dos grupos diagnósticos principales en los primeros episodios: la psicosis no afectiva, que incluye la esquizofrenia y los trastornos del espectro (trastornos esquizofreniformes y esquizoafectivos), y la psicosis afectiva, que incluye trastornos bipolares y depresivos mayores con síntomas psicóticos. Alrededor del 60 % pertenecen al grupo de la esquizofrenia (Jackson y McGorry, 2009).

La experiencia del primer episodio psicótico ha sido descripta como traumática (Dunkley et al., 2015). Los síntomas psicóticos, como los delirios y las alucinaciones, pueden causar miedo y angustia intensos, y algunas personas pueden experimentar tratamientos coercitivos como la hospitalización involuntaria, la reclusión, las restricciones o el tratamiento forzado (Pakarian et al., 2014). Aproximadamente una de cada dos personas experimenta síntomas de TEPT y una de cada tres experimentó un TEPT completo después de un primer episodio psicótico (Rodrigues y Anderson, 2017).

El PEP involucra factores de riesgo genéticos y ambientales directos junto con su interacción (Howes y Murray, 2014). En una revisión reciente (Radua et al., 2018) que incluyó cincuenta y cinco metaanálisis o revisiones sistemáticas, los factores que mostraron una mayor asociación fueron los estados de riesgo ultra alto de psicosis (odds ratio, OR 59,32, IC 95%: 4,91-17,72) y la etnia negro-caribeña en Inglaterra (OR 54,87, IC 95%: 3,96-6,00).

Seis factores fueron altamente sugestivos (minoría étnica en un área de baja densidad étnica, inmigrantes de segunda generación, anhedonia rasgada, coeficiente intelectual premórbido, anomalías físicas menores y capacidad de identificación olfativa) y nueve fueron sugerentes (urbanidad, minoría étnica en un área de alta densidad étnica, inmigrantes de primera generación, inmigrantes del norte de África en Europa, estación de nacimiento en invierno/primavera en el hemisferio norte, retraining social infantil, trauma infantil, *Toxoplasma gondii* IgG y no diestros. Esta revisión general destaca que varios factores se asocian con los trastornos psicóticos con diferentes niveles de evidencia.

### **13.1. PEP y cognición**

El deterioro en una amplia gama de dominios cognitivos se ha reportado consistentemente en individuos con PEP, e incluyen la atención, la memoria verbal, la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y el funcionamiento ejecutivo (Carrión et al., 2018).

Una revisión sistemática que evaluó la asociación entre la psicopatología y el deterioro cognitivo, encontró que los déficits cognitivos se asocian con dimensiones negativas y desorganizadas en lugar de dimensiones positivas y depresivas (Domínguez et al., 2009). Otros estudios mostraron que los pacientes con mayor rendimiento cognitivo también tenían una mayor reducción en la gravedad de los síntomas negativos (Rodríguez-Sánchez et al., 2013).

Varios estudios en pacientes con PEP, esquizofrenia o trastorno bipolar sugieren que una mayor reserva cognitiva se asocia con un inicio más tardío de la psicosis y una mejor recuperación, además de ser considerado un moderador positivo de la enfermedad en relación al resultado funcional (Herrero et al., 2019; Amoretti et al., 2020).

### **13.2. Suicidio en PEP**

El PEP es un período de riesgo particularmente alto para el suicidio (Austad et al., 2015; Chang et al., 2014) durante el cual las tasas de ideación suicida oscilan entre el 26,2 % y el 56,5 % (Barrett et al., 2010; Chang et al., 2014) y el riesgo de muerte por suicidio se eleva en un 60 %, en comparación con las etapas posteriores de la enfermedad (Nordentoft et al., 2004).

Un estudio reciente que obtuvo datos de la recuperación después de un episodio inicial (RAISE), encontró que mayores síntomas positivos (OR=1,085, p<0,01) y depresión (OR=1,258, p<,001) se asociaron con una mayor probabilidad de experimentar ideación suicida, mientras que una memoria de trabajo más fuerte

(OR=0,922, p<,05) y bajo *insight* (OR=0,734, p<,05) se asociaron con una menor probabilidad de experimentar ideación suicida (Bornheimer et al., 2021).

### **13.3. Intervención temprana en PEP**

Los propósitos de la intervención temprana en la PEP son (Spencer et al., 2001):

- Reducir el tiempo entre el inicio de los síntomas psicóticos y el tratamiento eficaz (reducción de la DUP).
- Acelerar la remisión a través de intervenciones biológicas y psicosociales efectivas.
- Reducir las reacciones adversas del individuo a la experiencia de psicosis.
- Maximizar el funcionamiento social y laboral.
- Prevenir la recaída y la resistencia al tratamiento.

El objetivo de la atención psiquiátrica para las personas con primer episodio de psicosis debe ser proporcionar un tratamiento eficaz lo antes posible. El tratamiento multicomponente es el que ha mostrado mejores resultados, exhibiendo además resultados positivos en relación al costo beneficio (Grawe et al., 2006; Petersen et al., 2005; Secher et al., 2015; Kane et al., 2016; Galletly et al., 2016; Edwards et al., 2006; Johnson et al., 2016; Tarrier et al., 2004; Hastrup et al., 2013; Park et al., 2014).

Tener en cuenta los siguientes principios a la hora de iniciar tratamiento:

1. Historia completa médica y psiquiátrica.
2. Evaluación basal.
3. Tratamiento como mínimo 2-5 años.
4. Tratamiento con antipsicóticos: los agentes antipsicóticos de segunda generación deben usarse con preferencia a los agentes antipsicóticos de primera generación.
5. Evaluar la adherencia continuamente.
6. Proporcionar intervenciones familiares.
7. Terapia cognitivo conductual.
8. Recuperación funcional.

9. Aplicar intervenciones en el estilo de vida (ejercicio, alimentación sana, abstención del consumo de alcohol, supresión del hábito tabáquico).

10. Intervenir sobre el consumo de sustancias.

Basar la prescripción de AP en los siguientes principios (Abidi et al., 2017; Addington et al., 2003; Monteleone et al., 2021; Coldham et al., 2002; Correl et al., 2016):

- Las personas con un primer episodio de psicosis son particularmente sensibles a los efectos terapéuticos y también a los efectos secundarios de los antipsicóticos, como el aumento de peso, el extrapiramidalismo y la sedación.
- La adherencia a la medicación es variable, con tasas a los 6-12 meses del 33-50 %.
- La elección de la medicación antipsicótica y la vía de administración deben hacerse evaluando la presencia de agitación, la edad, las comorbilidades médicas (por ej. diabetes, cardiopatía, etc.), los posibles efectos secundarios, las interacciones.
- Preferencia de AP de segunda generación.
- Evaluar introducción precoz de LAI-AP.
- Evaluar precozmente la posibilidad de resistencia\*.

### **14. Duración de la psicosis no tratada**

La DUP (*duration of untreated psychosis*, duración de la psicosis no tratada) se define de manera amplia como el intervalo entre el inicio de los primeros síntomas psicóticos y el inicio del primer tratamiento antipsicótico adecuado (Kaminga et al., 2019). Sin embargo, existe una considerable variabilidad en la definición (Compton et al., 2007). La literatura revela diferencias significativas en los estudios respecto de cómo definir inicio de tratamiento (y por lo tanto, del “fin” de la DUP): en algunos casos, es definido como “inicio de medicación”, “hospitalización” o “ingreso a un programa especializado” (Polari et al., 2009).

Cuando el fin de la DUP se basa en el inicio de tratamiento, se han encontrado definiciones que abarcan

#### **\*TRS en PEP**

Casi una cuarta parte de las personas con un primer episodio psicótico presenta resistencia en las primeras etapas del tratamiento (Siskind et al., 2022). Estudios previos en PEP han identificado: una menor edad de inicio (Rabinowitz et al., 2006) menor logro educativo (Smart et al., 2022), peor ajuste premórbido (Friis et al., 2016), sexo masculino, ser soltero (Smart et al., 2022), mayor duración de la psicosis no tratada (DUP) (Friis et al., 2016), mayor severidad basal (Smart et al., 2022; Weibell et al., 2017), consumo simultáneo de sustancias (Lally et al., 2017; Weibell et al., 2017) y una mala respuesta inicial al tratamiento (Friis et al., 2016) como predictores de resistencia (Friis et al., 2016; Smart et al., 2022).

desde “inicio de medicación antipsicótica”, “inicio de cualquier forma de tratamiento”, “inicio de un tratamiento adecuado” o “primer tratamiento efectivo” (Polari et al., 2009). Tampoco hay consenso respecto de qué sería exactamente un tratamiento adecuado. Es así que mientras algunos autores plantean como mínimo 3 semanas de tratamiento (Larsen et al., 1996) otros exigen 12 (Loebel et al., 1992).

Asimismo, la mayoría de los estudios no tiene en cuenta la adherencia de los pacientes a la medicación (Norman y Malla, 2001). Considerando la alta tasa de incumplimiento del tratamiento en pacientes con PEP, es probable que se haya considerado que la DUP ha finalizado para muchos pacientes, aunque en realidad aún no hayan recibido un tratamiento adecuado.

En este contexto, se puede argumentar que la falta de coherencia en la definición podría ser uno de los limitantes a la hora de estudiar la DUP, sus implicancias y las posibles intervenciones para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Existe una variación considerable en las duraciones informadas de DUP según la población estudiada (Sadeghieh Ahari et al., 2013).

La demora en la búsqueda de ayuda es una ocurrencia común para las personas que experimentan síntomas psicóticos y esto ha llevado a que la DUP se informe en términos de meses e incluso años.

En un metaanálisis reciente, Salazar de Pablo y colaboradores (Salazar de Pablo et al., 2023) obtuvieron una media de la DUP a nivel mundial de 42,6 semanas (intervalo de confianza (IC) del 95 % 40,6-44), variando significativamente entre continentes. La DUP fue (en orden descendente) de 70,0 semanas en África; 48,8 semanas en Asia; 48,7 semanas en América del Norte; 38,6 semanas en Europa; 34,9 semanas en América del Sur y 28,0 semanas en Australasia. Asimismo, se observaron diferencias en la DUP según los ingresos correspondientes a cada país: la DUP fue de 48,4 semanas en los países de ingresos medios-bajos y de 41,2 semanas en los países de ingresos altos.

#### 14.1. Neurobiología de DUP

En relación al impacto neurobiológico de DUP más prolongadas, si bien existe evidencia clínica clara de que una DUP más prolongada se asocia con peores resultados funcionales, los datos revisados no sugieren evidencia a favor de la psicosis como estructural o funcionalmente neurotóxica a escala global y sugieren que regiones específicas del cerebro, como las regiones temporales, pueden ser más vulnerables a los efectos de la DUP (Zoghbi et al., 2022).

#### 14.2. Factores que afectan la DUP

Los pacientes inmigrantes de primera generación, con un inicio temprano de su trastorno psicótico y los pacientes de sexo masculino parecen estar en riesgo de una DUP más prolongada (Apeldoorn et al., 2014).

En un estudio prospectivo de gran tamaño llevado a cabo en el Servicio Hospitalario-Universitario del Hospital Sainte-Anne de París (estudio ICAAR), la edad temprana, los síntomas negativos y los antecedentes de consumo de cannabis influyeron significativamente en la DUP (Souaiby et al., 2019).

Una reciente revisión sistemática intentó identificar factores que prolongan o acortan la DUP en países de medios y bajos ingresos. Encontraron varios factores potencialmente asociados con una mayor duración de la psicosis no tratada: modo de presentación insidioso, mayor estigma familiar y clase social baja. Otros factores, como el estado civil, el nivel educativo, el tipo diagnóstico, los síntomas predominantes y la situación laboral, arrojaron resultados inconsistentes (Paquin-Goulet et al., 2023).

#### 14.3. Impacto de la DUP

La relación entre la DUP y el pronóstico ha sido intensamente estudiada en el marco del desarrollo de estrategias de intervención temprana para la psicosis.

La DUP se ha asociado con un peor pronóstico global, incluido el mal funcionamiento (Perkins et al., 2005; Fraguas et al., 2014; Oliver et al., 2018; Penttilä et al., 2014). También existe evidencia sugestiva de una relación entre una DUP más prolongada y síntomas positivos más severos, síntomas negativos más severos (Perkins et al., 2005; Boonstra et al., 2012) y menores posibilidades de remisión (Howes et al., 2021). Además, existe evidencia de una asociación entre una DUP más prolongada y una psicopatología global más grave (Howes et al., 2021).

Los estudios de los efectos de la DUP en la neuropsicología no han demostrado relaciones globales, aunque algunas funciones cognitivas específicas pueden verse afectadas negativamente por una DUP más prolongada (Bora et al., 2018; Stone et al., 2020).

En su metaanálisis de 2021, Howes et al. (2021) encontraron, además, evidencia sugestiva de una relación entre una DUP más prolongada y mayor riesgo de autolesiones previas y peor calidad de vida.

Por otra parte, cada duplicación en la DUP predice un aumento del 8-12 % en la severidad de los síntomas y un 3-8 % en la funcionalidad (Drake et al., 2020).

Una DUP más prolongada también ha sido asociada a una peor respuesta a los antipsicóticos (Fresan

et al., 2020). Además, los estudios han informado una relación entre una DUP más prolongada y un deterioro cognitivo (Qin et al., 2017), tasas de empleo más bajas (Sadeghieh Ahari et al., 2013) y una mala calidad de vida (Fresan et al., 2020). Chen et al. (2019) también informaron de una asociación entre una mayor tasa de mortalidad y una DUP más prolongada en los países de ingresos bajos y medianos.

#### 14.4. Estrategias para reducir la DUP

Se han estudiado diversas intervenciones diferentes para reducir la DUP, que incluyen programas de creación de redes de proveedores de atención primaria de salud y educación pública (Chong et al., 2005), programas de detección temprana que identifican a los pacientes con PEP o aquellos con alto riesgo clínico de psicosis (CHR-P) (Marshall et al., 2014), talleres de información, información escrita, boletines informativos o folletos y actividades de intervención comunitaria (Renwick et al., 2008).

El impacto general de estas intervenciones controladas para reducir la DUP aún no se ha determinado, ya que los hallazgos son contradictorios (Krstev et al., 2004).

En las últimas décadas, se han desarrollado servicios de intervención temprana (EIA, por sus siglas en inglés) que se han extendido por países de ingresos altos (HIC, por sus siglas en inglés) (Bird et al., 2010) y recientemente han ganado atención en países de ingresos bajos y medianos (PIBM) (Singh y Javed, 2020).

Cada vez hay más pruebas de que esta forma de prevención secundaria puede tener un impacto positivo en los resultados laborales, el funcionamiento global y la calidad de vida, así como reducir los síntomas psicóticos, la discapacidad a largo plazo y las comorbilidades (Mwesiga et al., 2021). La evidencia de alta calidad ha demostrado que su eficacia supera con creces la atención habitual (Malla y McGorry, 2019). La reducción de la duración de la psicosis no tratada es también un objetivo fundamental de estos servicios (NICE, 2014).

En una reciente revisión sistemática y metaanálisis de las estrategias de detección e intervención tempranas, en la comparación de las intervenciones dirigidas a la DUP y los grupos de control, el impacto de las estrategias de detección temprana en la DUP y otros correlatos es limitado. Sin embargo, el impacto de la intervención temprana fue significativa, lo que subraya la importancia de apoyar los servicios de intervención temprana en todo el mundo (Salazar de Pablo et al., 2024).

El concepto de DUP ha contribuido a un cambio de paradigma en la psicosis, lo que resultó en el establecimiento de amplias redes de equipos de intervención temprana en muchos países.

Los trabajos futuros también deberían investigar los mecanismos que pueden subyacer en la relación entre la DUP y los resultados, explorar el efecto de la DUP en pacientes sin tratamiento previo con antipsicóticos y controlar los posibles factores de confusión, para permitir una mayor claridad.

### 15. Métodos auxiliares de diagnóstico en esquizofrenia. Neuroimágenes

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico, polimorfo y de evolución incierta, cuyo diagnóstico es fundamentalmente clínico y requiere la observación de un médico psiquiatra experto. Dada su complejidad sintomática (síntomas positivos, negativos, cognitivos, afectivos y funcionales) y su solapamiento con otros trastornos, el diagnóstico correcto puede ser laborioso. No obstante, una serie de estudios médicos auxiliares aportan elementos valiosos para la precisión diagnóstica, la observación de la evolución y la investigación científica.

Un tema no menor, al igual que en otros trastornos psiquiátricos, es la realización de estudios de imágenes, para descartar lesiones estructurales en el cerebro que puedan conducir a la presencia de síntomas similares a la esquizofrenia.

Describimos a continuación algunos métodos imagenológicos utilizados en la esquizofrenia que documentan alteraciones estructurales y funcionales, además de los diagnósticos diferenciales antes mencionados.

#### 15.1 Neuroimágenes estructurales

##### Tomografía computada

En pacientes con aparición aguda de síntomas psicóticos y dudas diagnósticas acerca de organicidad, este estudio permite rápidamente descartar tumores, hemorragias, isquemias y otras lesiones orgánicas.

Respecto a la esquizofrenia en sí misma, se ha hallado disminución del volumen mayor al esperado por la edad (atrofia cortical) en lóbulos frontales, temporales, cabeza del caudado y tálamo. Esta pérdida aumenta a medida que la enfermedad también progresiona (Torres et al., 2016). Sin embargo, en otros estudios se sugiere que tales cambios pueden deberse al tratamiento a largo plazo con antipsicóticos, o ser producto de alguna comorbilidad (Kanahara et al., 2022).

##### Resonancia magnética estándar

Estudio imagenológico que es el “gold standard” para evaluar esquizofrenia tanto en el ámbito asistencial como en la investigación.

En esquizofrenia se pueden observar varias anomalías, como una disminución de la sustancia gris y blanca en regiones del tálamo, la corteza prefrontal, el hipocampo, el parahipocampo, el núcleo caudado y la corteza insular. Estudios histológicos muestran disminución de densidad sináptica y dendrítica en estas áreas lo que genera la idea de una desconexión de las redes neuronales (Sadeghi et al., 2022; Radua et al., 2020; Kuo et al., 2019).

## 15.2. Neuroimágenes funcionales

Sin dudas en nuestro medio estos son estudios auxiliares de difícil obtención, tanto por su costo como por su disponibilidad, motivo por el cual consideramos que no son electivos ni de primera línea en estos pacientes. No obstante, haremos aquí una breve descripción de ellos.

### Resonancia magnética funcional en reposo (RMf-RS)

Mide la actividad cerebral en reposo, sin que los pacientes realicen actividad alguna. Los estudios en esquizofrenia han mostrado en forma consistente un modo *default* hiperactivo (hiperconectado) y una disociación entre la red neuronal por defecto y las redes de tareas mostrando una interacción funcional alterada entre distintas redes neuronales (Dabiri et al., 2022).

### Resonancia magnética funcional con actividad inducida

Se observan patrones de activación alterados en ciertas regiones del cerebro como la corteza prefrontal, los lóbulos temporales y el hipocampo (Mwansisya et al., 2017).

### Tomografía por emisión de positrones (PET)

Potente técnica que permite investigar procesos a nivel celular y molecular a través de la utilización de agentes marcados con radionucleidos emisores de positrones. Uno de los más utilizados es el fluorodeoxiglucosa (FDG-PET). La corteza frontal y la temporal de pacientes con esquizofrenia mostraron en estudios con FDG-PET un hipometabolismo marcado, fenómeno denominado hipofrontalidad esquizofrénica (Whitelhurst et al., 2020; Townsend et al., 2022).

En otros estudios con FDG-PET se han hallado diferencias según los tipos de esquizofrenia, siendo distintas aquellas con predominio de síntomas positivos de las con predominio de síntomas negativos; en este último caso muestran un hipometabolismo en todas las cortezas y las regiones subcorticales. En las esquizofrenias con predominio de síntomas positivos es más marcado un hipometabolismo temporal y en el sistema límbico.

## Imagen por tensor de difusión DTI

Técnica que revolucionó la exploración de la sustancia blanca del cerebro. El estudio ENIGMA pudo demostrar las profundas alteraciones de la sustancia blanca en la esquizofrenia (Kelly et al., 2018).

En pacientes con esquizofrenia se ha evidenciado anisotropía en tractos asociados a la amígdala, específicamente el fascículo uncinado que conecta la estructura mencionada con las cortezas orbitofrontal y medial, relacionadas a funciones ejecutivas. Por otro lado, también es consistente la anisotropía en cuerpo caloso en estos pacientes (Kubicki et al., 2007; Saglam et al., 2023).

La anisotropía de la sustancia blanca prefrontal se ha correlacionado con síntomas negativos, agresividad e impulsividad (Hoptman et al., 2002; Wolkin et al., 2003).

### Resonancia magnética espectroscópica (RME)

Método no invasivo que cuantifica neurometabolitos relacionados con procesos neurológicos y metabólicos. Revela alteraciones de la integridad y el funcionamiento neuronales en la esquizofrenia. En estos pacientes se observó una reducción de N acetil aspartato, marcador de salud neuronal, en la corteza prefrontal y el hipotálamo, ya desde el primer episodio, y así también en pacientes crónicos, reflejando disrupción neuronal (Yucel et al., 2007). Otro hallazgo relevante en estos estudios es el aumento de metabolitos del glutamato consistente con la teoría de la disfunción del receptor NMDA en esta enfermedad (Iwata et al., 2018).

## 16. Diagnósticos diferenciales

La esquizofrenia, como la mayoría de las enfermedades psiquiátricas, es diagnosticada basándose en sus síntomas clínicos. La base del diagnóstico se conforma de una historia completa, el examen clínico y algunos exámenes de laboratorio auxiliares. Además, es importante, tanto para el diagnóstico de esquizofrenia como para los diagnósticos diferenciales, obtener información de familiares, amistades u otras fuentes a fin de determinar tiempos de evolución y una completa descripción de síntomas (Freudenreich, 2016).

El DSM-5 tiende a usar una clasificación categorial pero también reconoce que ciertos dominios sintomáticos como la psicosis involucran múltiples categorías diagnósticas. Sin dudas la esquizofrenia no es el único trastorno que presenta síntomas psicóticos en sus criterios diagnósticos. De allí surgen una variedad de diagnósticos diferenciales que son relevantes en el momento de evaluar un paciente con estos síntomas

| <b>Neuroimágenes estructurales</b> |                | <b>Alteración</b>  |
|------------------------------------|----------------|--|
|                                    | TAC            | Atrofia cortical frontotemporal, caudado y tálamo  |
|                                    | RMN            | Disminución de sustancia gris y blanca en tálamo, corteza prefrontal, hipocampo, parahipocampo, núcleo caudado y corteza insular |
| <b>Neuroimágenes funcionales</b>   |                |  |
|                                    | RMNf RS        | Modo reposo hiperactivo  |
|                                    | RMNf actividad | Patrones de activación alterados en corteza prefrontal, lóbulos temporales e hipocampo   |
|                                    | PET FDG        | Hipometabolismo frontotemporal   |
|                                    | DTI            | Anisotropía en sustancia blanca, fascículo arcuato (amígdala frontal) y cuerpo calloso   |
|                                    | RME            | Reducción de N acetyl aspartato, marcador de salud neuronal, en la corteza prefrontal y el hipotálamo                            |

(Addington et al., 2017). Es decir, resulta inescindible la sintomatología psicótica del diagnóstico.

No obstante, en la construcción del diagnóstico de esquizofrenia y la posibilidad de diagnósticos diferenciales y, dado que los síntomas psicóticos son la piedra angular del diagnóstico inicial, se puede hacer una primera e importante separación entre psicosis primarias y psicosis secundarias. En estas últimas los síntomas psicóticos, principalmente los positivos, son vistos como resultado directo de enfermedades médicas no psiquiátricas o uso y/o abuso de sustancias. En las primarias son secundarios a otras enfermedades psiquiátricas que no son estrictamente esquizofrenia (Freudenreich, 2016).

Las presentaciones sintomáticas atípicas (edad no frecuente, evolución y curso de la enfermedad, sintomatología, respuesta a los tratamientos) deben hacernos pensar en la posibilidad de síntomas psicóticos secundarios a patologías distintas a la esquizofrenia.

Por esto definimos y sepáramos los diagnósticos diferenciales en psiquiátricos y no psiquiátricos, a saber (APA, 2013):

### **16.1. Psiquiátricos (APA, 2013)**

- a) Trastorno bipolar tipo 1 con síntomas psicóticos,
- b) Depresión con síntomas psicóticos o catatónicos,
- c) Trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico breve,
- d) Trastorno esquizoafectivo,
- e) Trastorno delirante,
- f) Trastornos de personalidad: Esquizotípica, Paranoide o Esquizoide,
- g) Trastorno obsesivo compulsivo y trastorno dismórfico corporal
- h) Trastorno por estrés postraumático,
- i) Trastorno del espectro autista y
- j) Uso y abuso de sustancias.

### **16.2. No psiquiátricos (muchas veces acompañados de otros síntomas) (Griswold et. al., 2015).**

k) Delirium, l) Hiper o hipoglucemia, ll) Hipoxia, m) Sepsis, n) Alteración hidroelectrolítica, o) Deprivación de sueño, p) Hipertiroidismo, q) Encefalitis anti NMDA, r) VIH/neurosífilis, s) Epilepsia, t) Oncológicas, u) Tumores cerebrales o alteraciones anatómicas cerebrales, v) Enfermedad de Cushing/Addison, w) Lupus eritematoso sistémico, x) Farmacológicas (absentia, efectos adversos), y) Nutricionales (deficiencias vitamínicas B1, B3, B12), z) Genéticas (enfermedad de Wilson, Huntington).

Haremos una breve descripción de las características diferenciales en cada uno de ellos (Basu, 2017; Kokurcan & Atbaşoğlu, 2015; McCutcheon et al., 2020).

**Trastorno bipolar tipo 1 con síntomas psicóticos:** generalmente confundido con esquizofrenia porque los dos cuadros tienen algunos puntos en común: los síntomas psicóticos de una manía o una depresión bipolar pueden emular los síntomas positivos de la esquizofrenia; comparten tratamientos; los síntomas negativos pueden emular síntomas depresivos y, posiblemente, comparten ciertas vías neurobiológicas o alteración de idénticos neurotransmisores.

Algunas diferencias posibles se basan en el tipo de delirio, que suele ser más bizarro y desorganizado en la esquizofrenia. También la velocidad de comienzo que suele ser más insidiosa en esquizofrenia y más explosiva en la manía bipolar, sumado a los antecedentes familiares y personales.

**Trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico breve:** se diferencian por su curso temporal. En el caso del primero, su duración es menor a 6 meses y, en el segundo, no mayor a 1 mes.

**Trastorno esquizoafectivo:** los síntomas en este trastorno incluyen alteraciones del ánimo, tanto manía como depresión, coexistentes con los de esquizofrenia, sin poder establecerse una secuencia jerárquica en su aparición.

**Trastorno delirante:** el paciente presenta ideas delirantes variadas pero que no son tan bizarras o extrañas como las de la esquizofrenia, son mejor sistematizadas; y no agrega otros síntomas como las alucinaciones, la desorganización del pensamiento, la catatonía o los síntomas negativos.

**Trastornos de personalidad:** la principal diferencia es que los trastornos de personalidad son patrones conductuales estables, de rasgo, en los que la aparición de síntomas psicóticos es esporádica y limitada sobre todo en el trastorno esquizotípico. En el caso del trastorno paranoide la aparición de síntomas psicóticos no es observable.

En todos ellos las relaciones personales son muy limitadas pero la extrañeza de pensamientos y comportamientos son menos extremas que en la esquizofrenia.

**Trastorno obsesivo compulsivo y trastorno dismórfico corporal:** estos trastornos involucran intensas preocupaciones con obsesiones y compulsiones. Las obsesiones pueden llegar a tener proporciones delirantes, pero a diferencia de la esquizofrenia no se observan alucinaciones visuales o auditivas ni desorganización del pensamiento. Hay que tener en mente que es común la comorbilidad entre estas dos patologías en la cual un paciente con esquizofrenia puede además padecer trastorno obsesivo compulsivo (esquizo-toc), pero aquí sí se observará el complejo sintomático psicótico propio de la esquizofrenia.

**Trastorno por estrés postraumático:** este trastorno puede presentar imágenes retrospectivas (*flashbacks*) que tienen un patrón alucinatorio y un estado de hiper-vigilancia que puede remediar o alcanzar proporciones paranoicas, pero hay un hecho traumático desencadenante y los síntomas antes mencionados aluden en general a este evento y no a otros.

**Trastorno del espectro autista:** estos pacientes pueden padecer también síntomas psicóticos, o que se asemejan a estos, pero sus dificultades marcadas en la interacción social con comportamientos repetitivos motores o conductuales y los déficits comunicacionales son la base para el diagnóstico diferencial.

**Uso y abuso de sustancias:** aquí podemos diferenciar entre síntomas psicóticos como efectos adversos de medicamentos o tratamientos médicos y el efecto del uso o abuso de sustancias con motivo recreacional o

adictivo. Entre los primeros podemos destacar a los corticoides, los adrenérgicos, los anticolinérgicos, los opioides, los estimulantes dopaminergicos, las hormonas tiroideas o los antituberculosos, entre otros. Entre los segundos, la cocaína, la ketamina, el alcohol, los alucinógenos, los anabólicos, entre otros. Claramente, el antecedente de consumo de alguna de ellas en un paciente sin otros datos de enfermedad psicótica de base debe ser evaluado.

Entre aquellos *diagnósticos diferenciales secundarios a enfermedades no psiquiátricas* solo haremos mención aquí a ciertos tipos de epilepsia, cuadro de cierta frecuencia en la consulta y de posible confusión con la esquizofrenia.

**Epilepsia:** distinguir entre ciertas epilepsias y un episodio psicótico o una esquizofrenia es un punto importante en la formación de un psiquiatra ya que los síntomas psicóticos en ambos cuadros son muy similares y a veces realmente difíciles de diferenciar (Clancy et al., 2014).

Aquellas convulsiones, habitualmente confundidas con esquizofrenia o con síntomas psicóticos, son aquellas denominadas parciales complejas del lóbulo temporal. Son las denominadas epilepsias del lóbulo temporal. Los síntomas psicóticos que se manifiestan en estas epilepsias suelen ocurrir durante la convulsión (psicosis ictales) y se dan en un 7 % a un 11 % de estos pacientes (Gattaz et al., 2011).

Un electroencefalograma puede definir el diagnóstico y permitir el tratamiento adecuado con antiepi-lepticos y no con antipsicóticos en una primera ins-tancia (LaFrance et al., 2008).

**Anexo de figuras.** Corresponde al ítem 11. Instrumentos de diagnóstico y evaluación clínica aplicables a esquizofrenia.

**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 dis-curso científico, técnico y académico (Facultad de Far-macia y Bioquímica, UBA).

**Conflictos 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 Baliarda; Marcelo Cetkovich-Bakmas: ha sido conferencista o

asesor en Bagó, 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; Fabián Lamaison: ha recibido honorarios como speaker e investigador de Janssen, Bago, Baliarda, Bohermigher, 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, Dainippon 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, Boeringer 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 Ritcher, Janssen, Lundbeck, Megalabs, Raffo, Roemmers y Siegfried; Daniel Sotelo: ha recibido honorarios como speaker de Janssen, Bagó, GSK y honorarios como PI de Johnson & Johnson e Intra-Celular Therapies; Gustavo Vázquez: ha recibido honorarios como speaker/advisor de Abbvie, Adium, Allergan, Asofarma y Elea/Phoenix; Juan José Vilapriño: ha recibido honorarios de Eurofarmácia, 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

- Abidi, A., Kurdyak, P., Goering, P., et al. (2017). Canadian guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in children and youth. *Can J Psychiatry*, 62(9), 635–647. <https://doi.org/10.1177/0706743716684766>
- Achtyes, E., Hopkins, S., Dedic, N., et al. (2023). Ulotaront: review of preliminary evidence for the efficacy and safety of a TAAR1 agonist in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 273(7), 1543–1556. <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01580-3>
- Addington, J., Addington, D., Patten, S., et al. (2003). Weight gain in first episode psychosis. *Can J Psychiatry*, 48(4), 272–276. <https://doi.org/10.1177/070674370304800403>
- Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., et al. (2020). Progression from being at-risk to psychosis: next steps. *NPJ Schizophr*, 6, 27. <https://doi.org/10.1038/s41537-020-00118-2>
- Addington, D., Abidi, S., Garcia-Ortega, I. (2017). Canadian guidelines for the assessment and diagnosis of patients with schizophrenia spectrum and other psychotic disorders. *Can J Psychiatry*, 62(9):594–603. <https://doi.org/10.1177/0706743717719899>
- Addington, D., Addington, J., Schissel, B. (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*, 3(4):247–251. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(90\)90005-R](https://doi.org/10.1016/0920-9964(90)90005-R)
- Addington, J., Addington, D. (2002). Cognitive functioning in first-episode of schizophrenia. *J Psychiatr Neurosci*, 27(3), 188–192. <https://doi.org/10.1503/jpn.27.3.188>
- Addington, J., Cornblatt, B., Cadenhead, K., et al. (2017). Canadian Treatment Guidelines for individuals at Clinical High Risk of Psychosis. *Can J Psychiatry*, 62(10), 656–661. <https://doi.org/10.1177/070674371706200910>
- Ahmad, S. R., Zeyaullah, M., AlShahrani, A. M., et al. (2024). Unlocking the potential of lumateperone and novel anti-psychotics for schizophrenia. *BioImpacts: BI*, 15, 30259. <https://doi.org/10.34172/bi.30259>
- Ahmed, A. O., Richardson, J., Buckner, A., et al. (2018). Do cognitive deficits predict negative emotionality and aggression in schizophrenia? *Psychiatry Research*, 259, 350–357. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.11.003>
- Albin, K., Dragioti, E., Claesson, J., et al. (2021). Clinician recognition of first-episode psychosis. *J Adolesc Health*, 69(3), 457–464. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.12.138>
- Alvarez-Jimenez, M., Priede, A., Hetrick, S. E., Bendall, S., Killackey, E., Parker, A. G., ... & Gleeson, J. F. (2012). Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophrenia Research*, 139(1-3), 116–128. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.007>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*: DSM-5. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR). DSM-5-TR Library. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Amminger, G. P., Edwards, J., Brewer, W., et al. (2006). Treated incidence of first-episode psychosis in the catchment area of EPPIC between 1997 and 2000. *Acta Psychiatr Scand*, 114(5), 337–345. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00807.x>
- Amoretti, S., Camozzi, M., Fiorillo, A., et al. (2020). The impact of cognitive reserve, cognition and clinical symptoms on psychosocial functioning in first-episode psychoses. *Psychol Med*, 50(15), 1–12. <https://doi.org/10.1017/S0033291720002525>

- Anderson, K. K., Cheng, N., Feenburg, L., et al. (2012). The incidence of first-episode schizophrenia-spectrum psychosis in adolescents and young adults in Montreal: an estimate from an administrative claims database. *Can J Psychiatry*, 57(10), 626–633.  
<https://doi.org/10.1177/070674371205701005>
- Andreasen, N., Olsen, S. (1982). Negative v positive schizophrenia: Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*, 39(7), 789–794.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290070025006>
- Andreasen, N. C., Paradiso, S., O'Leary, D. S. (1998). "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull.* 24(2):203-218.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033321>
- Andreou, C., Boeker, H., Sommer, I.E., et al. (2023). Predictors of transition in patients with clinical high risk for psychosis: an umbrella review. *Transl Psychiatry*, 13, 286. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02515-7>
- Andrzejewska, M., Wójciak, P., Domowicz, K., et al. (2017). Emotion recognition and theory of mind in chronic schizophrenia: Association with negative symptoms. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 19(4), 7–12.  
<https://doi.org/10.12740/APP/79878>
- Apeldoorn, S., Sterk, B., Van Den Heuvel, E. et. al. (2014). Factors contributing to the duration of untreated psychosis. *Schizophrenia Research*, 158(1-3), 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.002>
- Arango, C., Garibaldi, G., Marder, S. (2013). Pharmacological approaches to treating negative symptoms: a review of clinical trials. *Schizophrenia Research*, 150(2-3), 346–352. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.026>
- Austad, G., Vatten, L., Ruths, S., et al. (2015). Gender differences in suicidal behavior in patients with first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry*, 9(4), 300–307. <https://doi.org/10.1111/eip.12113>
- Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis* (2016). Second edition. Orygen. The National Centre of Excellence in Youth Mental Health.
- Baldez, D. P., Biazus, T. B., Rabelo-da-Ponte, F. D., et al. (2021). The effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders: Network meta-analyses of randomized controlled trials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 126, 265–275.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.028>
- Balzan, R. P., Neaves, A., Denson, L. A., et al. (2014). Cognitive deficit awareness in schizophrenia: Absent, intact, or somewhere in-between? *Cognitive Neuropsychiatry*, 19(6), 471–484.  
<https://doi.org/10.1080/13546805.2014.909311>
- Barch, D., Pagliaccio, D., Luking, K. (2016). Mechanisms underlying motivational deficits in psychopathology: similarities and differences in depression and schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*, 27, 411–449.  
[https://doi.org/10.1007/7854\\_2015\\_376](https://doi.org/10.1007/7854_2015_376)
- Barrett, E. A., Sundet, K., Faerden, A., Nesvåg, R., Agartz, I., Fosse, R., Mork, E., Steen, N. E., Andreasen, O. A., Melle, I. (2010). Suicidality before and in the early phases of first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 119(1-3):11-7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.022>
- Basu, S. (2017). Differential diagnosis of schizophrenia & co-morbid psychiatric conditions in schizophrenia and their management. *Singapore Fam Physician*. 43(3):10-17. [https://www.cfps.org.sg/publications/the-singapore-family-physician/article/10\\_pdf](https://www.cfps.org.sg/publications/the-singapore-family-physician/article/10_pdf)
- Bégue, I., Kaiser, S., & Kirschner, M. (2020). Pathophysiology of negative symptom dimensions of schizophrenia: Current developments and implications for treatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 116, 74–88.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.020>
- Bell, M. D., Corbera, S., Johannessen, J. K., et al. (2013). Social cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia: Are there subtypes with distinct functional correlates? *Schizophrenia Bulletin*, 39(1), 186–196.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbr125>
- Bergé, D., Mané, A., Salgado, P., Cortizo, R., Garnier, C., Gomez, L., Diez-Aja, C., Bulbena, A., & Pérez, V. (2016). Predictors of Relapse and Functioning in First-Episode Psychosis: A Two-Year Follow-Up Study. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 67(2), 227–233.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ps.201400316>
- Bird, V., Premkumar, P., Kendall, T., et. al. (2010). Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 197(5), 350-356. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.074526>
- Blanchard, J. J., Neale, J. M. (1994). The neuropsychological signature of schizophrenia: Generalized or differential deficit? *Am J Psychiatry*, 151(1), 40–48. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.1.40>
- BLEULER, E. (1911). *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. New York: International Universities Press.
- Boland, R., Verduin, M. (2022). *Kaplan & Sadock Sinopsis de Psiquiatría*. 12th ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Bonner-Jackson, A., Grossman, L. S., Harrow, M., et al. (2010). Neurocognition in schizophrenia: A 20-year multi-follow-up of the course of processing speed and stored knowledge. *Comprehensive Psychiatry*, 51(5), 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2010.02.005>
- Boonstra N., Klaassen R., Sytema S. (2012). Duration of untreated psychosis and negative symptoms – a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophrenia Research*. 142:12–19.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.017>
- Bora, E., Murray, R. M. (2014). Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: Do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), 744–755. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt085>
- Bora, E., Yalcin, B., Akdede, B. B., et al. (2018). Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 193, 3–10.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.021>
- Bornheimer, L. A., Levy, S., Zucca, D., et al. (2021). Suicidal ideation in first-episode psychosis: considerations for depression, positive symptoms, clinical insight, and cognition. *Schizophrenia Research*, 228, 298–304.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.025>
- Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Köhler, C.A., et al. (2015). Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 3111–3125. <https://doi.org/10.2147/NDT.S76700>
- Bosnjak Kuharic, D., Aas, M., Andreasen, O. A., et al. (2019). Interventions for prodromal stage of psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 11:CD009960. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009960.pub2>
- Brasso, C., Colli, G., Sgro, R., et al. (2023). Efficacy of Serotonin and Dopamine Activity Modulators in the Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia: A Rapid Review. *Biomedicines*, 11(3), 921.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11030921>
- Buchsbaum, M. S., Buchsbaum, B. R., Hazlett, E. A., et al. (2007). Relative glucose metabolic rate higher in white matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 164(7):1072-1081.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.7.1072>
- Buchsbaum, M. S., Tang, C. Y., Peled, S., et al. (1998). MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport*. 9(3):425-430. <https://doi.org/10.1097/00001756-19980216-00013>
- Bugarski-Kirola, D., Arango, C., Fava, M., et al. (2022). Pimavanserin for negative symptoms of schizophrenia: results from the ADVANCE phase 2 randomised, placebo-controlled trial in North America and Europe. *Lancet Psychiatry*, 9(1), 46–58. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00386-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00386-2)
- Busner, J., Targum, S. D. (2007). The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 4(7):28–37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2880930/>
- Cannon, T. D., Chung, Y., He G., et al. (2015). Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry*, 77(2), 147–157. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.030>
- Carpenter, W. Jr, Heinrichs, D., Wagman, A. (1988). Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry*, 145(5), 578–583. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.5.578>
- Carpenter, W. T., van Os, J., McGorry, P. D., et al. (2014). Misunderstandings about attenuated psychosis syndrome in the DSM-5. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 16–21. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt010>

- Carrión, R. E., Auther, A. M., McLaughlin, D., et al. (2018). From the psychosis prodrome to the first episode of psychosis: no evidence of a cognitive decline. *J Psychiatr Res*, 96, 231–238.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.09.012>
- Catalan, A., Salazar De Pablo, G., Aymerich, C., et al. (2021). Neurocognitive Functioning in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(8), 859–867.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1290>
- Catani, M., ffytche, D. H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*. 128(10):2224-2239. <https://doi.org/10.1093/brain/awh622>
- Catherine, F. A., Aurélie, V., Eric, G., et al. (2017). Defining functioning levels in patients with schizophrenia: a combination of a novel clustering method and brain SPECT analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 270:32-38. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.09.005>
- Ceskova, E. (2020). Pharmacological strategies for the management of comorbid depression and schizophrenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(4), 459–465. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1717466>
- CIE-11. *Clasificación Internacional de Enfermedades*, undécima revisión. Organización Mundial de la Salud (OMS) 2019/2021.  
<https://icd.who.int/browse11>
- Clancy, M. J., Clarke, M. C., Connor, D. J., et al. (2014). The prevalence of psychosis in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 14:75. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-75>
- Coldham, E. L., Addington, J., Addington, D., et al. (2002). Medication adherence of individuals with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 106(4):286-290. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.02080.x>
- Compton, M. T., Gordon, T. L., Goulding, S. M. (2007). Defining, operationalizing and measuring the duration of untreated psychosis: advances, limitations and future directions. *Early Intervention in Psychiatry*. 1:236-250. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2007.00036.x>
- Conley, R. R., Ascher-Svanum, H., Zhu, B., Faries, D. E., & Kinon, B. J. (2007). The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 90(1-3), 186–197. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.09.027>
- Correll, C., Kishimoto, T., Chue, P., et al. (2016). The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry*. 77(Suppl 3):1–24. <https://doi.org/10.4088/JCP.SUP15022SU1C>
- Correll, C. U., Rubio, J. M., Inczedy-Farkas, G., Birnbaum, M. L., Kane, J. M., & Leucht, S. (2017). Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence. *JAMA Psychiatry*, 74(7), 675–684.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0624>
- Correll, C., Galling, B., Pawar, A., et al. (2018). Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early phase psychosis: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *JAMA Psychiatry*, 75(6), 555–565. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0257>
- Correll, C., Schooler, N. (2020). Negative symptoms in schizophrenia: a review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 16, 519–534. <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>
- Correll, C. U., Xiang, P., Sarikonda, K., Bhagvandas, N., Gitlin, M. (2024). The Economic Impact of Cognitive Impairment and Negative Symptoms in Schizophrenia: A Targeted Literature Review With a Focus on Outcomes Relevant to Health Care Decision-Makers in the United States. *J Clin Psychiatry*, 85(3):24r15316. <https://doi.org/10.4088/JCP.24r15316>
- Cosci, F., Fava, G. A. (2013). Staging of mental disorders: systematic review. *Psychother Psychosom*. 82(1):20-34. <https://doi.org/10.1159/000342243>
- Crow, T. (1985). The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*, 11(3), 471–483.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/11.3.471>
- Cuevas Esteban, J., Serrano Blanco, A., Rodriguez Montes, J. L., Baladón, L. (Coords.). (2020). *Hospitalización psiquiátrica breve. Manual clínico*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Cumming, P., Abi-Dargham, A., Gründer, G. (2021). Molecular imaging of schizophrenia: neurochemical findings in a heterogeneous and evolving disorder. *Behav Brain Res*, 398:113004.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113004>
- Chang, W.C., Yung, A.R., Yuen, H.P., et al. (2014). The relationships of suicidal ideation with symptoms, neurocognitive function, and psychological factors in patients with first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 157(1-3), 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.001>
- Chen, Y., Farooq, S., Edwards, J., et al. (2019). Patterns of symptoms before a diagnosis of first episode psychosis: a latent class analysis of UK primary care electronic health records. *BMC Med*, 17, 227.  
<https://doi.org/10.1186/s12916-019-1462-y>
- Choi, J., Medalia, A. (2010). Intrinsic motivation and learning in a schizophrenia spectrum sample. *Schizophrenia Research*, 118(1-3), 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.08.001>
- Chong, S.A., Mythily, S., Verma, S. (2005). Reducing the duration of untreated psychosis and changing help-seeking behaviour in Singapore. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 40:619–621.  
<https://doi.org/10.1007/s00127-005-0948-4>
- Dabin, M., Dehghani, F.F., Yang, K., et al. (2022). Neuroimaging in schizophrenia: a review article. *Front Neurosci*. 16:1042814.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1042814>
- Dabiri, M., Dehghani Firouzabadi, F., Yang, K., Barker, P. B., Lee, R. R., Yousem, D. M. (2022). Neuroimaging in schizophrenia: A review article. *Front Neurosci*;16:1042814. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1042814>
- Davies C., Cohen B., Eggleston B., et al. (2018b). Efficacy and acceptability of interventions for attenuated positive psychotic symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis: a network meta-analysis. *Front Psychiatry*, 9, 187. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00187>
- Dickson, H., Hedges, E.P., Ma, S.Y., et al. (2020). Academic achievement and schizophrenia: A systematic meta-analysis. *Psychological Medicine*, 50, 1949–1965. <https://doi.org/10.1017/S0033291720002354>
- Dienel, S. J., Fish, K. N., Lewis, D. A. (2023). The Nature of Prefrontal Cortical GABA Neuron Alterations in Schizophrenia: Markedly Lower Somatostatin and Parvalbumin Gene Expression Without Missing Neurons. *Am J Psychiatry*, 180(7):495-507. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220676>
- Dienel, S. J., Dowling, K. F., Barile, Z., et al. (2023). Diagnostic Specificity and Association With Cognition of Molecular Alterations in Prefrontal Somatostatin Neurons in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 80(12):1235–1245. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.2972>
- Dines, M., Kes, M., Ailán, D., et al. (2024). Bipolar disorders and schizophrenia: discrete disorders? *Front Psychiatry*, 15, 1352250.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1352250>
- Diniz, E., Fonseca, L., Rocha, D., Trevizol, A., Cerqueira, R., Ortiz, B., Brunoni, A.R., Bressan, R., Correll, C.U., Gadelha, A. (2023). Treatment resistance in schizophrenia: a meta-analysis of prevalences and correlates. *Braz. J. Psychiatry*, 45(5):448-458.  
<https://doi.org/10.4762/1516-4446-2023-3126>
- Dominguez, M. de G., Viechtbauer, W., Simons, C. J., van Os, J., Krabendam, L. (2009). Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol Bull*, 135(1):157-71. <https://doi.org/10.1037/a0014415>
- Drake, R. J., Lewis, S. W., Bentall, R. P. (2020). Effect of delaying treatment of first-episode psychosis on symptoms and social outcomes: a longitudinal analysis and modelling study. *The Lancet Psychiatry*, 7:602–610.  
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30171-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30171-5)
- DSM III-R. Pichot, P., y American Psychiatric Association. (1990). DSM-III-R: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* ([1a ed., 2a reimp.]). Masson.
- Dunkley, J. E., Harrison, G., MacIntyre, A., et al. (2015). Understanding the trauma of first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry*, 9(3), 211–220. <https://doi.org/10.1111/eip.12103>

- Edwards, J., Pattison, P., Cotton, S., et al. (2006). Randomized controlled trial of a cannabis-focused intervention for young people with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 114(2), 109–117.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00800.x>
- Faden, J., Citrome, L. (2023). Schizophrenia: one name, many different manifestations. *Med Clin North Am*, 107(1), 61–72.  
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.05.005>
- Fatouros-Bergman, H., Cervenka, S., Flyckt, L., et al. (2014). Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 158(1–3), 156–162.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.034>
- Fava, G. A., Kellner, R. (1993). Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand*, 87(4):225–30.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1993.tb03362.x>
- Fekih-Romdhane, F., Al Mouzakzak, F., Abilmona, G., Dahdouh, O., & Hallit, S. (2024). Validation and optimal cut-off score of the World Health Organization Well-being Index (WHO-5) as a screening tool for depression among patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 24(1), 391.  
<https://doi.org/10.1186/s12888-024-05814-z>
- Fervaha, G., Foussias, G., Agid, O., et al. (2015). Motivational deficits in early schizophrenia: prevalent, persistent, and key determinants of functional outcome. *Schizophrenia Research*, 166(1–3), 9–16.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.002>
- Fett, A. K. J., Velthorst, E., Reichenberg, A., et al. (2020). Long-term Changes in Cognitive Functioning in Individuals with Psychotic Disorders: Findings from the Suffolk County Mental Health Project. *JAMA Psychiatry*, 77(4), 387–396. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3993>
- First, M. B., Williams, J. B., Karg, R. S., et al. (2016). *Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders, Clinician Version (SCID-5-CV)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association. Disponible en: <https://www.columbiapsychiatry.org/research/research-labs/diagnostic-and-assessment-lab/structured-clinical-interview-dsm-disorders-11>
- Fountoulakis, K., Dragioti, E., Theofilidis, A., et al. (2019). Staging of schizophrenia with the use of PANSS: an international multicenter study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 22(11):681–697.  
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz052>
- Franco-Rubio, L., Puente-Martínez, A., & Ubillos-Landa, S. (2024). Factors associated with recovery during schizophrenia and related disorders: A review of meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 267, 201–212.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.03.021>
- Fraguas, D., Del Rey-Mejías, A., Moreno, C. (2014). Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis: a 2-year longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 152(1):130–138. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.019>
- Fresán A., Sarmiento E., Gómez-Carrillo A. (2020). Similarities and differences in associations between duration of untreated psychosis (DUP) and demographic, premorbid, and symptom severity measures in two samples of first-episode psychosis patients from Mexico and the United States. *Psychiatry Quarterly*, 91:769–781.  
<https://doi.org/10.1007/s11126-020-09736-3>
- Freudenreich, O. (2016). Clinical diagnosis and differential diagnosis of schizophrenia. In: Schulz, S. C., Green, M. F., Nelson, K. J., eds. *Schizophrenia and Psychotic Spectrum Disorders*. Oxford: Oxford University Press. p. 23–39. <https://doi.org/10.1093/med/978019936937.003.0002>
- Friis, S., Haahr, U., Hegelstad, W.T.V., et al. (2016). Early predictors of ten-year course in first-episode psychosis. *Psychiatr Serv*, 67(4), 438–443.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ps.201400518>
- Fusar-Poli P., Bonoldi I., Yung A.R., et al. (2012). Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*, 69(3), 220–229.  
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472>
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A.R., et al. (2015). Disorder, not just state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in people at high risk of psychosis. *Br J Psychiatry*, 207(3), 198–206.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.153113>
- Fusar-Poli, P., Papanastasiou, E., Stahl, D., Rocchetti, M., Carpenter, W., Shergill, S., & McGuire, P. (2015). Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophrenia Bulletin*, 41(4), 892–899.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbu170>
- Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Rutigliano, G., et al. (2016). Towards a standard psychometric diagnostic interview for subjects at ultra high risk of psychosis: CAARMS versus SIPS. *Psychiatry Journal*, 2016:8610295.  
<https://doi.org/10.1155/2016/8610295>
- Fusar-Poli, P., Schultz-Lutter, F., Valmaggia, L., et al. (2019). Preventive treatments for psychosis: umbrella review (just the evidence). *Front Psychiatry*, 10, 764. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00764>
- Galderisi, S., Giordano, G. (2022). We are not ready to abandon the current schizophrenia construct but should be prepared to do so. *Schizophrenia Research*, 242, 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.10.014>
- Galderisi, S., Mucci, A., Dollfus, S., et al. (2021). EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 64(1), e23. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2214>
- Galletly, C., Castle, D., Dark, F., et al. (2016). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 50(5), 410–472. <https://doi.org/10.1177/0004867416641195>
- Galling, B., Roldan, A., Hagi, K., Walyzada, F., Pham, T., Picard, L. S., ... & Correll, C. U. (2018). Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 199, 96–106. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.001>
- Gallucci, J., Yu, J. C., Oliver, L. D., Nakua, H., Zhukovsky, P., Dickie, E. W., Daskalakis, Z. J., Foussias, G., Blumberger, D. M., Hawco, C., & Voineskos, A. N. (2024). Neural Circuitry and Therapeutic Targeting of Depressive Symptoms in Schizophrenia Spectrum Disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 181(10), 910–919. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230655>
- Gargoloff, P. D., Urtasun, M. A., Riveros, R., Ruiz, V., & Cañas, M. (2025). Patrones de prescripción de psicofármacos en usuarios internados y en atención ambulatoria comunitaria en el hospital neuropsiquiátrico “Dr. Alejandro Korn”, La Plata, Argentina. Estudio de corte transversal. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 36(167, ene.-mar.), 6–16.  
<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i167.796>
- Gattaz, W. F., Valente, K. D., Raposo, N. R., et al. (2011). Increased PLA2 activity in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy and psychosis. *J Psychiatr Res*, 45(12):1617–1620.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.07.008>
- Gebregziabhere, Y., Habatmu, K., Mihretu, A., et al. (2022). Cognitive impairment in people with schizophrenia: An umbrella review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 272(7), 1139–1155.  
<https://doi.org/10.1007/s00406-022-01416-6>
- Giordano, G., Caporusso, E., Pezzella, P., et al. (2022). Updated perspectives on the clinical significance of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Expert Rev Neurother*, 22(7), 541–555.  
<https://doi.org/10.1080/14737175.2022.2091450>
- Giordano, G., Pezzella, P., Mucci, A., et al. (2024). Negative symptoms and social cognition as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia. *Front Psychiatry*, 15, 1333711.  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1333711>
- Goldberg, E., Bilder, R. M., Hughes, J. E., et al. (1989). A reticulo-frontal disconnection syndrome. *Cortex*, 25(4):687–695.  
[https://doi.org/10.1016/S0013-9452\(89\)80015-5](https://doi.org/10.1016/S0013-9452(89)80015-5)
- Goldberg, T. E., Ragland, J. D., Fuller Torrey, M. E., et al. (1990). Neuropsychological Assessment of Monozygotic Twins Discordant for Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 47(11), 1066–1072.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810110080016>
- Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H., & Miller, B. J. (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry*, 21(12), 1696–1709. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.3>

- Goodwin, F. K., & Jamison, K. R. (2007). *Manic-depressive illness: Bipolar disorder and recurrent depression* (2nd ed.). Oxford University Press.
- Grawe, R. W., Wagner, N. F., Boulware, P. G., et al. (2006). Two years of continued early treatment for recent onset schizophrenia: a randomised controlled study. *Acta Psychiatr Scand*, 114(4), 328–336. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00836.x>
- Green, M. (2020). From social cognition to negative symptoms in schizophrenia: how do we get there from here? *Schizophrenia Bulletin*, 46(2), 225–226. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz069>
- Green, M. F. (1996). What Are the Functional Consequences of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 153(3), 321–330. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.3.321>
- Green, M. F., Nuechterlein, K. H. (2004). The MATRICS initiative: Developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophrenia Research*, 72(1), 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.006>
- Gregory, A., Mallikarjun, P., & Upthegrove, R. (2017). Treatment of depression in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental science*, 211(4), 198–204. <https://doi.org/10.1192/bj.p.116.190520>
- Griswold, K. S., Del Regno, P. A., Berger, R. C. (2015). Recognition and differential diagnosis of psychosis in primary care. *Am Fam Physician*, 91(12):856-863.
- Grunze, H., Cetkovich-Bakmas, M. (2021). “Apples and pears are similar, but still different things.” Bipolar disorder and schizophrenia—discrete disorders or just dimensions? *Journal of Affective Disorders*, 290, 178–187. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.028>
- Guineau, M. G., Ikani, N., Rinck, M., Collard, R. M., Van Eijndhoven, P., Tendolkar, I., ... & Vrijen, J. N. (2023). Anhedonia as a transdiagnostic symptom across psychological disorders: a network approach. *Psychological Medicine*, 53(9), 3908–3919.
- Gulayín, M. E. (2022). Carga en cuidadores familiares de personas con esquizofrenia: una revisión bibliográfica. *Vertex Rev Arg Psiquiatr*. 33(155): 50–65. <https://doi.org/10.53680/vertex.v33i155.135>
- Guo, W., Liu, F., Chen, J., et al. (2017). Hyperactivity of the default-mode network in first-episode, drug-naïve schizophrenia at rest revealed by family-based case-control and traditional case-control designs. *Medicine (Baltimore)*, 96(13):e6223. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006223>
- Halverson, T. F., Orleans-Pobee, M., Merritt, C., et al. (2019). Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 105, 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.020>
- Hansen, H. G., Speyer, H., Starzer, M., Albert, N., Hjorthøj, C., Eplov, L. F., & Nordentoft, M. (2023). Clinical recovery among individuals with a first-episode schizophrenia an updated systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 49(2), 297–308. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac103>
- Hartmann, J. A., Böhnke, J. R., Klosterkötter, J., et al. (2017). Broad clinical high-risk mental state (CHARMS): methodology of a cohort study validating criteria for pluripotent risk. *Early Interv Psychiatry*, 11(6), 547–558. <https://doi.org/10.1111/eip.12530>
- Harvey, P. D., Bosia, M., Cavallaro, R., et al. (2022). Cognitive dysfunction in schizophrenia: An expert group paper on the current state of the art. *Schizophrenia Research: Cognition*, 29, 100249. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2022.100249>
- Hasan, A., Wobrock, T., Rajji, T., Malchow, B., & Daskalakis, Z. J. (2013). Modulating neural plasticity with non-invasive brain stimulation in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263(8), 621–631. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0446-8>
- Hastrup, L. H., Jeppesen, P., Christensen, T. O., et al. (2013). Cost-effectiveness of early intervention in first-episode psychosis: economic evaluation of a randomised controlled trial (the OPUS study). *Br J Psychiatry*, 202(1), 35–41. <https://doi.org/10.1192/bj.p.112.126231>
- Haznedar, M. M., Buchsbaum, M. S., Hazlett, E. A., et al. (2004). Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum. *Schizophrenia Research*, 71(2-3):249–262. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.02.018>
- Helper, B., Samara, M. T., Huhn, M., et al. (2016). Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 173(9):876–886. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15081035>
- Hernandez, G., Garin, O., Pardo, Y., et al. (2018). Validity of the EQ-5D-5L and reference norms for the Spanish population. *Qual Life Res*, 27(9), 2337–2348. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-1877-5>
- Herniman, S. E., Allott, K., Phillips, L. J., Wood, S. J., Uren, J., Mallawaarachchi, S. R., & Cotton, S. M. (2019). Depressive psychopathology in first-episode schizophrenia spectrum disorders: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Psychological Medicine*, 49(15), 2463–2474. <https://doi.org/10.1017/S0033291719002344>
- Herrero, P., Barrios, M. A., De la Fuente, M., et al. (2019). Influence of cognitive reserve in schizophrenia: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 103, 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.007>
- Hibar, D. P., Westlye, L. T., van Erp, T. G. M., Rasmussen, J., Leonardo, C. D., Faskowitz, J., ... & Thompson, P. M. (2016). Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 21(12), 1710–1716. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.227>
- Hogan, T. P., Awad, A. G., Eastwood, R. (1983). A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychological Medicine*, 13(1), 177–183. <https://doi.org/10.1017/S0033291700050182>
- Hoptman, M. J., Volavka, J., Johnson, G., et al. (2002). Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biological Psychiatry*, 52(1):9–14. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01396-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01396-2)
- Hoshi, Y., Shinba, T., Sato, C., et al. (2006). Resting hypofrontality in schizophrenia: a study using near-infrared time-resolved spectroscopy. *Schizophrenia Research*, 84(2-3):411–420. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.03.005>
- Hou, M., Wu, Y., Xue, J., Chen, Q., Zhang, Y., Zhang, R., ... Li, X. (2024). A predictive model for readmission within 1-year post-discharge in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 24(1), 573. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-06024-3>
- Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T. K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shirali, M., ... & McIntosh, A. M. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature Neuroscience*, 22(3), 343–352. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
- Howes, O. D., Whitehurst, T., Shatalina, E. (2021). The clinical significance of duration of untreated psychosis: an umbrella review and random-effects meta-analysis. *World Psychiatry*. 20:75–95. <https://doi.org/10.1002/wps.20822>
- Howes, O. D., Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: an integrated socio-developmental cognitive model. *Lancet*, 383(9929), 1677–1687. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62036-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62036-X)
- 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>
- Insel, T. R. (2014). The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: Precision medicine for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 171(4), 395–397. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14020138>
- Iwata, Y., Nakajima, S., Plitman, E., Mihashi, Y., Caravaggio, F., Chung, J. K., et al. (2018). Neurometabolic levels in antipsychotic naïve/free patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of 1H-MRS studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 86:340–52.
- Jackson, H. J., McGorry, P. D. (2009). *The Recognition and Management of Early Psychosis*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press.

- Janicak, P. G., Marder, S. R., Tandon, R. (2014). *Schizophrenia: recent advances in diagnosis and treatment*. Springer.  
<https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8753-7>
- Johnson, S., Marney, L., Perkins, R., et al. (2016). A randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a contingency management intervention compared to treatment as usual for reduction of cannabis use and of relapse in early psychosis (CIRCLE): a study protocol. *Trials*, 17, 515. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1619-0>
- Jones, D. K., Griffin, L. D., Alexander, D. C., et al. (2002). Spatial normalization and averaging of diffusion tensor MRI data set. *Neuroimage*, 17(2):592-617. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1182>
- Jones, M., Strassnig, M., Harvey, P. (2020). Emerging 5-HT receptor antagonists for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Emerg Drugs*, 25(2), 189-200. <https://doi.org/10.1080/14728214.2020.1718245>
- Joshi, Y. B., Thomas, M. L., Braff, D. L., et al. (2021). Anticholinergic medication burden-associated cognitive impairment in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 178(9), 838-847.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081212>
- Joyce, E. M., Roiser, J. P. (2007). Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(3), 268-272.  
<https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3280ba4975>
- Kadakia, A., Fan, Q., Shepherd, J., et al. (2022). Healthcare resource utilization and quality of life by cognitive impairment in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, 28, 100233.  
<https://doi.org/10.1016/j.socog.2021.100233>
- Kahn, R. (2020). On the origins of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 177, 291-297. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20020147>
- Kaminga, A. C., Myaba, J., Dai, W., et al. (2019). Association between referral source and duration of untreated psychosis in pathways to care among first episode psychosis patients in Northern Malawi. *Early Intervention in Psychiatry*, 14(5), 594-605. <https://doi.org/10.1111/eip.12885>
- Kanaan, R. A., Kim, J. S., Kaufmann, W. E. (2005). Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 58(12):921-929.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.015>
- Kanahara, N., Yamanaka, H., Shiko, Y. (2022). The effects of cumulative antipsychotic dose on brain structures in patients with schizophrenia: observational study of multiple CT scans over a long-term clinical course. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 319:111422.  
<https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2021.111422>
- Kane, J. M., Robinson, D. G., Schooler, N., et al. (2016). Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry*, 173(4), 362-372. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050632>
- Kaul, I., Sawchak, S., Correll, C., et al. (2023). Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (xanomeline-tropism) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial. *Lancet*, 403(10422), 160-170. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00082-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00082-0)
- Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Keefe, R. S. E., Davis, V. G., Spagnola, N. B., et al. (2015). Reliability, validity and treatment sensitivity of the Schizophrenia Cognition Rating Scale. *European Neuropsychopharmacology*, 25(2), 176-184.  
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.06.009>
- Keefe, R. S. E., Eesley, C. E., Poe, M. P. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 57(6):688-691. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.003>
- Keefe, R. S. E., Fox, K. H., Harvey, P. D., et al. (2011). Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophrenia Research*, 125(2-3), 161-168. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.015>
- Keepers, G. A., Fochtmann, L. J., Anzia, J. M., Benjamin, S., Lyness, J. M., Mojtabai, R., Servis, M., Walaszek, A., Buckley, P., Lenzenweger, M. F., Young, A. S., Degenhardt, A., Hong, S. H. (2020). (Systematic Review). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 177(9):868-872.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Kelly, S., Jahanshad, N., Zalesky, A., Kochunov, P., Agartz, I., Alloza, C., et al. (2018). Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: Results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry*, 23:1261-9.
- Kendler, K. (2021). Kraepelin's final views on dementia praecox. *Schizophrenia Bulletin*, 47(3), 635-643.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbab010>
- Kendler, K. S., Klee, A. (2021). Julius Wagner von Jauregg, Otto Diem and research methods for assessing the contributions of hereditary burden to mental illness risk: 1902-1906. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 186(1):50-64. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32832>
- Kendler, K., Mishara, A. (2019). The prehistory of Schneider's first-rank symptoms: texts from 1810 to 1932. *Schizophrenia Bulletin*, 45(5):971-990. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz019>
- Kern, R. S., Gold, J. M., Dickinson, D., et al. (2011). The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: Results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Schizophrenia Research*, 126(1-3), 124-131. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.008>
- Kharawala, S., Hastedt, C., Podhorna, J., et al. (2022). The relationship between cognition and functioning in schizophrenia: A semi-systematic review. *Schizophrenia Research: Cognition*, 27, 100217.  
<https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100217>
- Kim, M., Lee, Y., & Kang, H. (2023). Effects of Exercise on Positive Symptoms, Negative Symptoms, and Depression in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(4), 3719.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph20043719>
- Kirkpatrick, B., Buchanan, R., Ross, D., et al. (2001). A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58(2), 165-171. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.2.165>
- Kirkpatrick, B., Fenton, W. S., Carpenter, W. T. Jr, Marder, S. R. (2006). The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2):214-9. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj053>
- Kirkpatrick, B., Strauss, G., Nguyen, L., Fischer, B., Daniel, D., Cienfuegos, A., Marder, S. (2011). The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric Properties. *Schizophrenia Bulletin*, Volume 37, Issue 2, Pages 300-305, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq059>
- Kleist, K. (1934). *Gehirnpahtologie*. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth.
- Kleist, K. (2024). *Las Hebefrenias. Informe sobre la Patología Cerebral en su relevancia para la Neurología y la Psiquiatría*. Hofmann, B. E., Dorfmeister, T., Cetkovich-Bakmas, M. (Trads.). Buenos Aires: Ed Salerno.
- Klosterkötter, J., Schultze-Lutter, F., Ruhrmann S., et al. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry*, 58(2), 158-165. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.2.158>
- Kluft, R. (1987). First-rank symptoms as a diagnostic clue to multiple personality disorder. *Am J Psychiatry*, 144(3), 293-298.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.144.3.293>
- Kokurcan, A., Atbaşoğlu, E. C. (2015). Differential diagnosis of schizophrenia: psychotic symptoms in neurodevelopmental disorders and psychotic disorders due to other medical conditions. *Turk Psikiyatri Derg*, 26(4):279-90. PMID: 26731025.
- Kølbæk, P., Dines, D., Holm, T., et al. (2021). Clinical validation of ratings on the six-item Positive and Negative Syndrome Scale obtained via the Simplified Negative and Positive Symptoms Interview. *Journal of Psychopharmacology*, 35(9), 1081-1090. <https://doi.org/10.1177/0269881121996890>
- Kraepelin, E. (1996). *La demencia precoz*. Buenos Aires, Polemos.
- Kraepelin, E. (2008). *La demencia precoz*. Buenos Aires, Polemos.
- Kraguljac, N. V., Anthony, T., Skidmore, F. M. (2019). Micro- and macrostructural white matter integrity in never-treated and currently unmedicated patients with schizophrenia and effects of short-term antipsychotic treatment. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 4(5):462-471. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.01.006>
- Krause, M., Zhu, Y., Huhn, M., et al. (2018). Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 268, 625-639. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0868-2>

- Kring, A. M., Gur, R. E., Blanchard, J. J., Horan, W. P., Reise, S. P. (2013). The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *Am J Psychiatry*, 170(2):165-72. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010109>
- Krstev, H., Carbone, S., Harrigan, S. (2004). Early intervention in first-episode psychosis—the impact of a community development campaign. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39:711-719. <https://doi.org/10.1007/s00127-004-0798-5>
- Kruse, A., Bustillo, J. (2022). Glutamatergic dysfunction in schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 12(1), 500. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02179-3>
- Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C. F. (2007). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 41(1-2):15-30. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.05.005>
- Kubicki, M., Westin, C. F., Nestor, P. G. (2003). Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biological Psychiatry*, 54(11):1171-1180. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00419-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00419-0)
- Kuo, S. S., Pogue-Geile, M. F. (2019). Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: a comprehensive meta-analysis of 246 studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 98:85-104. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.030>
- LaFrance, W. C. Jr., Kanner, A. M., Hermann, B. (2008). Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Neurobiol*, 83:347-383. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(08\)00020-2](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)00020-2)
- Lako, I. M., Bruggeman, R., Knegtering, H., Wiersma, D., Schoevers, R. A., Slooff, C. J., & Taxis, K. (2012). A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. *Journal of Affective Disorders*, 140(1), 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.014>
- Lally, J., Ajnakina, O., Di Forti, M., et al. (2017). Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *Br J Psychiatry*, 211(6), 350-358. <https://doi.org/10.1192/bj.p.2017.9>
- Larsen, T. K., Melle, I., Friis, S., et al. (1996). First-episode schizophrenia 1: early course parameters. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2):241-256. [doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033490](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033490)
- Lefort-Besnard, J., Varoquaux, G., Derntl, B., et al. (2018). Patterns of schizophrenia symptoms: hidden structure in the PANSS questionnaire. *Transl Psychiatry*, 8(1), 237. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0289-1>
- Leiderman, E. A. (2000). Trastornos neurocognitivos en la esquizofrenia. *Publicación Universitaria de Psicofarmacología y Neurociencia*, 1(3), 18-21.
- Leonhard, K. (1999). *Clasificación de las Psicosis Endógenas y su Etiología Diferenciada*. Buenos Aires: Polemos.
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., & Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 373(9657), 31-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X)
- Leucht, S., Helfer, B., Dold, M., Kissling, W., & McGrath, J. J. (2015). Lithium for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(10), CD003834. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003834.pub3>
- Levi, L., Bar-Haim, M., Winter-van Rossum, I., et al. (2023). Cannabis use and symptomatic relapse in first-episode schizophrenia: trigger or consequence? Data from the OPTIMISE study. *Schizophrenia Bulletin*, 49(4), 903-913. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad033>
- Li, H., Chan, R. C., McAlonan, G. M. (2010). Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophrenia Bulletin*, 36(5):1029-1039. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn190>
- Li, J., Zelmat, Y., Storck, W., Laforgue, E. J., Yrondi, A., Balcerac, A., Sommet, A., & Montastruc, F. (2024). Drug-induced depressive symptoms: An update through the WHO pharmacovigilance database. *Journal of Affective Disorders*, 350, 452-467. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.119>
- Lin, A., Wood, S. J., Nelson, B., et al. (2015). Outcomes of non-transitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 172(3), 249-258. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14070842>
- Loebel, A. D., Lieberman, J. A., Alvir, J. M. (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 149(9):1183-1188. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.9.1183>
- Luther, L., Fischer, M., Firmin, R., et al. (2019). Clarifying the overlap between motivation and negative symptom measures in schizophrenia research: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 206, 27-36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.036>
- Madeira, N., Caldeira, S., Bajouco, M., et al. (2016). Social cognition, negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia. *Clin Neurosci Mental Health*, 1(3), 1. <https://doi.org/10.21035/ijcnmh.2016.3.1>
- Maj, M., van Os, J., De Hert, M., et al. (2021). The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. *World Psychiatry*, 20(1), 4-33. <https://doi.org/10.1002/wps.20730>
- Malla, A., McGorry, P. (2019). Early intervention in psychosis in young people: a population and public health perspective. *American Journal of Public Health*, 109(S3), S181-S184. [doi.org/10.2105/AJPH.2019.305018](https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305018)
- Manrique-García, E., Zammit, S., Dalman, C., et al. (2014). Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. *Psychol Med*, 44(12), 2513-2521. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000191>
- Marder, S., Davis, J., Chouinard, G. (1997). The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry*, 58(12), 538-546. <https://doi.org/10.4088/JCP.v58n1202>
- Marder, S., Umbricht, D. (2023). Negative symptoms in schizophrenia: newly emerging measurements, pathways, and treatments. *Schizophrenia Research*, 258, 71-77. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.09.023>
- Marshall, M., Husain, N., Bork, N., et al. (2014). Impact of early intervention services on duration of untreated psychosis: Data from the National EDEN prospective cohort study. *Schizophrenia Research*, 159(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.005>
- Martínez-Cao, C., de La Fuente-Tomás, L., García-Fernández, A., et al. (2022). Is it possible to stage schizophrenia? A systematic review. *Transl Psychiatry*, 12, 197. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01889-y>
- Matsui, M., Sumiyoshi, T., Arai, H., et al. (2008). Cognitive functioning related to quality of life in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(1), 280-287. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.08.019>
- McCutcheon, R., Keefe, R., McGuire, P. (2023). Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Mol Psychiatry*, 28(5), 1902-1918. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01949-9>
- McCutcheon, R. A., Marques, T. R., Howes, O. D. (2020). Schizophrenia—an overview. *JAMA Psychiatry*, 77(2):201-210. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>
- McGinty, J., Sayeed Haque, M., & Upthegrove, R. (2018). Depression during first episode psychosis and subsequent suicide risk: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophrenia Research*, 195, 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.09.040>
- McGorry, P. D., Hickie I. B., Yung A. R., et al. (2006). Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*, 40(8), 616-622. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2006.01924.x>
- McGorry, P. D. (2007). Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. *Am J Psychiatry*, 164(6), 859-860. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.859>
- McGorry, P. D., Nelson, B., Goldstone, S., Yung, A. R. (2010). Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can J Psychiatry*, 55(8):486-97. <https://doi.org/10.1177/070674371005500803>
- McGorry, P., Keshavan, M., Goldstone, S., Amminger, P., Allott, K., Berk, M., Lavoie, S., Pantelis, C., Yung, A., Wood, S., Hickie, I. (2014). Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry*, 13(3):211-23. <https://doi.org/10.1002/wps.20144>

- McGorry, P. D., Yung A. R., Phillips L. J., et al. (2021). Intervention strategies for ultra-high risk for psychosis: Progress in delaying the onset and reducing the impact of first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 228, 344–350. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.11.013>
- McGurk, S. R., Mueser, K. T. (2003). Cognitive Functioning and Employment in Severe Mental Illness. *J Nerv Ment Dis*, 191(12), 789–798. <https://doi.org/10.1097/01.NMD.0000100921.31489.5A>
- Mechelli, A., Carrión R. E., Rutigliano G., et al. (2017). Using clinical information to make individualized prognostic predictions in people at ultra high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 184, 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.12.001>
- Medalia, A., Choi, J. (2009). Cognitive remediation in schizophrenia. *Neuropsychol Rev*. 19:353–364. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9110-0>
- Mei, C., Jackson H. J., Woods R., et al. (2021). Preventive interventions for individuals at ultra high risk for psychosis: An updated and extended meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 88, 102005. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102005>
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., et al. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315–336. <https://doi.org/10.1037/a0014708>
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry*, 70(7), 663–671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
- Millgate, E., Hide, O., Lawrie, S. M., et al. (2022). Neuropsychological differences between treatment-resistant and treatment-responsive schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*, 52(1), 1–13. <https://doi.org/10.1017/S0033291721004128>
- Miura, I., Nosaka, T., Yabe, H., & Hagi, K. (2021). Antidepressive Effect of Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: Meta-Regression Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 24(3), 200–215. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa082>
- Mizrahi, R., Rusjan, P., Agid, O., Graff, A., Mamo, D. C., Zipursky, R. B., & Kapur, S. (2007). Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extrastratal D2 receptors: a PET study in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 164(4), 630–637. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.4.630>
- Molina, V., Sanz, J., Reig, S. (2005). Hypofrontality in males with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*, 186:203–208. <https://doi.org/10.1192/bj.p.186.3.203>
- Molina, V., Sanz, J., Sarramea, F. (2007). Marked hypofrontality in clozapine-responsive patients. *Pharmacopsychiatry*, 40(4):157–162. <https://doi.org/10.1055/s-2007-984455>
- Monteleone, P., Bifulco, A., Maiorino, M. I., et al. (2021). Prevalence of antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their association with neurocognition and social cognition in outpatients with schizophrenia in the “real-life”. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 109, 110250. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110250>
- Morgan, S. E., Seidlitz, J., Whitaker, K. J. (2019). Cortical patterning of abnormal morphometric similarity in psychosis is associated with brain expression of schizophrenia-related genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 116(19):9604–9609. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820754116>
- Morozova, A., Zorkina, Y., Abramova, O., et al. (2022). Neurobiological highlights of cognitive impairment in psychiatric disorders. *Int J Mol Sci*, 23(3), 1217. <https://doi.org/10.3390/ijms23031217>
- Mucci, A., Galderisi, S., Gibertoni, D., et al. (2021). Factors associated with real-life functioning in persons with schizophrenia in a 4-year follow-up study of the Italian network for research on psychoses. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 550–559. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3781>
- Muench, J., & Hamer, A. M. (2010). Adverse effects of antipsychotic medications. *American Family Physician*, 81(5), 617–622.
- Mullins, N., Forstner, A. J., O'Connell, K. S., Coombes, B., Coleman, J. R. I., Qiao, Z., ... & Stahl, E. A. (2021). Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nature Genetics*, 53(6), 817–829. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00857-4>
- Mwansisya, T. E., Hu, A., Li, Y., Chen, X., Wu, G., Huang, X., et al. (2017). Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 189:9–18
- Mwesiga, E., Ssewanyana, D., Nakitoma, A., et al. (2021). Quality of individual and group level interventions for first-episode psychosis at the tertiary psychiatric hospital in Uganda. *South African Journal of Psychiatry*, 27, 1–7. <https://doi.org/10.4102/sajpsychiatry.v27i0.1604>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2014). *Psychosis and schizophrenia in adults: Prevention and management* (NICE Guideline No. CG178). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2016). *Psychosis and schizophrenia in children and young people: Recognition and management* (NICE Guideline CG155). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg155>
- Nelson, A., Yuen, H. P., Yung, A. R. (2014). *The CAARMS: assessing young people at ultra-high risk of psychosis*. Orygen Youth Health Research Centre.
- Nordentoft, M., Wright, C., Coffey, M., et al. (2004). Change in suicide rates for patients with schizophrenia in Denmark, 1981–97: nested case-control study. *BMJ*, 329(7460), 261. <https://doi.org/10.1136/bmj.38133.622488.63>
- Norman, R. M., Malla, A. K. (2001). Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance. *Psychological Medicine*, 31(2):381–400. <https://doi.org/10.1017/S0033291700001458>
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., et al. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72(1), 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.007>
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., et al. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*, 165(2), 203–213. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>
- Objeda, N., Peña, J., Schretlen, D. J., et al. (2012). Hierarchical structure of the cognitive processes in schizophrenia: The fundamental role of processing speed. *Schizophrenia Research*, 135(1–3), 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.12.004>
- Oliver, D., Davies, C., Crossland, G., et al. (2018). Can we reduce the duration of untreated psychosis? A systematic review and meta-analysis of controlled interventional studies. *Schizophrenia Bulletin*, 44(6), 1362–1372. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby072>
- Onwordi, E. C., Half, E. F., Whitehurst, T. (2020). Synaptic density marker SV2A is reduced in schizophrenia patients and unaffected by antipsychotics in rats. *Nat Commun*, 11:246. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14122-0>
- Østergaard, S. D., Lemming, O. M., Mors, O., et al. (2016). PANSS-6: a brief rating scale for the measurement of severity in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(6), 436–444. <https://doi.org/10.1111/acps.12526>
- Paksarian, D., Moffitt, T. E., Poulton, R., et al. (2014). Perceived trauma during hospitalization and treatment participation among individuals with psychotic disorders. *Psychiatr Serv*, 65(2), 266–269. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201200556>
- Paquin-Goulet, M., Jain, S., Bhugra, D., et al. (2023). A systematic review of factors prolonging or reducing the duration of untreated psychosis for people with psychosis in low- and middle-income countries. *Early Intervention in Psychiatry*, 17(5), 1045–1060. <https://doi.org/10.1111/eip.13733>
- Park, A. L., McCrone P., Knapp, M. (2016). Early intervention for first-episode psychosis: broadening the scope of economic estimates. *Early Interv Psychiatry*, 10(2):144–51. <https://doi.org/10.1111/eip.12149>
- Pegoraro, L. F. L., Dantas, C. R., Banzato, C. E. M., et al. (2013). Correlation between insight dimensions and cognitive functions in patients with deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 147(1), 91–94. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.041>

- Pelizza, L., Pupo, S., Raballo, A., et al. (2022). Prevalence and appropriateness of antipsychotic prescribing in an Italian prison: is everything always really overprescribed? *J Clin Psychopharmacol*, 42(1), 31–36.  
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001474>
- Pelletier-Baldelli, A., Holt, D. (2020). Are negative symptoms merely the “real world” consequences of deficits in social cognition? *Schizophrenia Bulletin*, 46(2), 236–241. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz022>
- Penadés, R., Pujol, N., Catalán, R. (2013). Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. *Biological Psychiatry*, 73(10):1015–1023.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.017>
- Penttilä, M., Jääskeläinen, E., Hirvonen, N., et al. (2014). Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 205(2), 88–94. <https://doi.org/10.1192/bj.p.113.127753>
- Peralta, V., Cuesta, M. (2023). Schneider's first-rank symptoms have neither diagnostic value for schizophrenia nor higher clinical validity than other delusions and hallucinations in psychotic disorders. *Psychol Med*, 53(6), 2708–2711. <https://doi.org/10.1017/S003329172100407X>
- Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K., et al. (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1785–1804. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1785>
- Petersen, L., Jeppesen, P., Thorup, A., et al. (2005). A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ*, 331(7522), 602.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.331.7522.602>
- Picó-Pérez, M., Vieira, R., Fernández-Rodríguez, M. (2022). Multimodal meta-analysis of structural gray matter, neurocognitive and social cognitive fMRI findings in schizophrenia patients. *Psychol Med*, 52(4):614–624.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291721005523>
- Polari, C., Larsen, T. K., McGlashan, T. H. (2009). Duration of untreated psychosis: what are we talking about? *Acta Neuropsychiatrica*, 21(2), 106–108. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2009.00370.x>
- Popovic, D., Benabarre, A., Crespo, J. M., Goikolea, J. M., González-Pinto, A., Gutiérrez-Rojas, L., Montes, J. M., & Vieta, E. (2014). Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 418–426.  
<https://doi.org/10.1111/acps.12332>
- Posner, K., Brown, G.K., Stanley, B., et al. (2011). The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *American Journal of Psychiatry*, 168(12), 1266–1277.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111704>
- Potkin, S., Phiri, P., Szegedi, A., et al. (2013). Long-term effects of aripiprazole or olanzapine in patients with persistent negative symptoms of schizophrenia: a pooled analysis. *Schizophrenia Research*, 150(2–3), 442–449.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.043>
- Preti, A., Cellia, M. (2010). Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: A review of treatment effectiveness. *Schizophrenia Research*, 123(1–3), 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.026>
- Qiu, H. Z., Ye, Z. J., Liang, M. Z., Huang, Y. Q., Liu, W., Lu, Z. D. (2017). Effect of an art brut therapy program called go beyond the schizophrenia (GBTs) on prison inmates with schizophrenia in mainland China-A randomized, longitudinal, and controlled trial. *Clin Psychol Psychother*, 24(5):1069–1078. <https://doi.org/10.1002/cpp.2069>
- Qiu, H., He, Y., Zhang, Y., et al. (2018). Antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia in China and Japan. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 52(12):1202–1212.  
<https://doi.org/10.1177/000486741880559>
- Qin, H., Zhang, J., Wang, Z., Min, H., Yan, C., Chen, F., Fu, W., Zhang, M. (2014). Duration of untreated psychosis and clinical outcomes of first-episode schizophrenia: a 4-year follow-up study. *Shanghai Arch Psychiatry*, 26(1):42–8. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2014.01.006>
- Raballo, A., Damiani, S., Velthorst, E., et al. (2023). The temporal dynamics of transition to psychosis in individuals at clinical high-risk (CHR-P) shows negative prognostic effects of baseline antipsychotic exposure: a meta-analysis. *Transl Psychiatry*, 13, 286.  
<https://doi.org/10.1038/s41398-023-02566-x>
- Rabinowitz, J., Levine, S.Z., Nachshoni, U., et al. (2006). A population based elaboration of the role of age of onset on the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 88(1–3), 96–101.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.08.017>
- Radua, J., Ramella-Cravaro, V., Ioannidis, J. P. A., et al. (2018). What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry*, 17(1), 49–66. <https://doi.org/10.1002/wps.20490>
- Radua, J., Vieta, E., Shinohara, R. (2020). Increased power by harmonizing structural MRI site differences with the ComBat batch adjustment method in ENIGMA. *Neuroimage*, 218:116956.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116956>
- Rahm, C., Liberg, B., Reckless, G. (2015). Negative symptoms in schizophrenia show association with amygdala volumes and neural activation during affective processing. *Acta Neuropsychiatr*, 27(4):213–220.  
<https://doi.org/10.1017/neu.2015.11>
- Rajji, T. K., Ismail, Z., Mulsant, B. H. (2009). Age at onset and cognition in schizophrenia: Meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 195(4), 286–293.  
<https://doi.org/10.1192/bj.p.108.060723>
- Raveendranathan, D., Joseph, J., MacHado, T., et al. (2020). Neurocognitive and clinical correlates of insight in schizophrenia. *Indian Journal of Psychiatry*, 62(2), 131–136.  
[https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsycho.238\\_19](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsycho.238_19)
- Renwick, R., Morgan, C., Chisholm, D. (2008). Early intervention service for psychosis: views from primary care. *Early Intervention in Psychiatry*, 2, 285–290. [doi.org/10.1111/j.1751-7893.2008.00080.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2008.00080.x)
- Rhindress, K., Robinson, D. G., Gallego, J.A. (2017). Hippocampal subregion volume changes associated with antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *Psychol Med*, 47(10):1706–1718.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291717000137>
- Robbins, T., Banca, P., Belin, D. (2024). From compulsion to compulsion: the neural basis of compulsive disorders. *Nat Rev Neurosci*. 1–21.  
<https://doi.org/10.1038/s41583-024-00142-7>
- Rodrigues, S., Anderson, K. K. (2017). The traumatic experience of first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 189, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.045>
- Rodríguez-Sánchez, J. M., Rubio, J. M., Serrano-Blanco, A., et al. (2013). Course of cognitive deficits in first episode of non-affective psychosis: a 3-year follow-up study. *Schizophrenia Research*, 150(1), 121–128.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.034>
- Rofail, D., Regnault, A., le Scouiller, S., et al. (2016). Assessing the impact on caregivers of patients with schizophrenia: psychometric validation of the Schizophrenia Caregiver Questionnaire (SCQ). *BMC Psychiatry*, 16, 245. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0951-1>
- Rogers, B. P., Morgan, V. L., Newton, A. T. (2007). Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magn Reson Imaging*, 25(10):1347–1357. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2007.03.007>
- Rosen, C., Grossman, L. S., Harrow, M., Bonner-Jackson, A., & Faull, R. (2011). Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms: a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 52(2), 126–131.  
<https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2010.06.005>
- Rosenberger, G., Kubicki, M., Nestor, P. G. (2008). Age-related deficits in fronto-temporal connections in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Schizophrenia Research*, 102(1–3):181–188.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.018>
- Rosenberger, G., Kubicki, M., Nestor, P. G. (2008). Age-related deficits in fronto-temporal connections in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Schizophrenia Research*, 102(1–3):181–188.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.018>

- Rosenbrock, H., Desch, M., Wunderlich, G. (2023). Development of the novel GlyT1 inhibitor, icloperitin (BI 425809), for the treatment of cognitive impairment associated with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 273(7), 1557–1566. <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01582-1>
- Ross, C., Miller, S., Reagor, P., et al. (1990). Schneiderian symptoms in multiple personality disorder and schizophrenia. *Compr Psychiatry*, 31(2), 111–118. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(90\)90014-J](https://doi.org/10.1016/0010-440X(90)90014-J)
- Rossell, S. L., Shapleske, J., Fukuda, R. (2001). Corpus callosum area and functioning in schizophrenic patients with auditory-verbal hallucinations. *Schizophrenia Research*, 50(1-2):9-17. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00136-5](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00136-5)
- Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R. K., et al. (2010). Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry*, 67(3), 241–251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.13>
- Rutigliano, G., Raballo, A., Mechelli, A., et al. (2016). Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *Journal of Affective Disorders*, 203, 101–110. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.050>
- Sadeghi, D., Shoeibi, A., Ghassemi, N. (2022). An overview of artificial intelligence techniques for diagnosis of schizophrenia based on magnetic resonance imaging modalities: methods, challenges, and future works. *Comput Biol Med*, 146:105554. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.105554>
- Sadeghi, D., Shoeibi, A., Ghassemi, N. (2022). An overview of artificial intelligence techniques for diagnosis of schizophrenia based on magnetic resonance imaging modalities: methods, challenges, and future works. *Comput Biol Med*, 146:105554. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.105554>
- Sadeghieh Ahari, S., Asghari, F., Seyedamini, B. (2013). An investigation of duration of untreated psychosis and the affecting factors. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 21(1), 87–92. <https://doi.org/10.1111/jpm.12067>
- Salazar de Pablo, G., Aymerich, C., Guinart, D., et al. (2023). What is the duration of untreated psychosis worldwide? A meta-analysis of pooled mean and median time and regional trends and other correlates across 369 studies. *Psychological Medicine*, 54(4), 652–662. <https://doi.org/10.1017/S0033291723003458>
- Salazar de Pablo, G., Guinart, D., Armendariz, A., Aymerich, C., Catalan, A., Alameda, L., Rogdaki, M., Martinez Baringo, E., Soler-Vidal, J., Oliver, D., Rubio, J. M., Arango, C., Kane, J. M., Fusar-Poli, P., Correll, C. U. (2024). Duration of Untreated Psychosis and Outcomes in First-Episode Psychosis: Systematic Review and Meta-analysis of Early Detection and Intervention Strategies. *Schizophrenia Bulletin*, 50(4):771–783. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbae017>
- Samara, M., Lappas, A. S., Pinioti, E., Glarou, E., Foher, I., Christogiannis, C., Sifakis, S., Christodoulou, N., Helfer, B., Mavridis, D., & Leucht, S. (2025). Efficacy and tolerability of pharmacological interventions for schizophrenia non-responsive to prior treatment: a systematic review and network meta-analysis. *eClinicalMedicine*, 84, 103291. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2025.103291>
- Saykin, A. J., Gur, R. C., Gur, R. E., et al. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia: Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*, 48(7), 607–613. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810310036007>
- Scott, K., Lewis, C. (2015). Using Measurement-Based Care to Enhance Any Treatment. *Cognitive and Behavioral Practice*, 22(1), 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.cbpra.2014.01.010>
- Schmidt, S. J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., et al. (2015). EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*, 30(3), 388–404. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.02.011>
- Schneider, K. (1975). *Patopsicología Clínica*. 4.<sup>a</sup> ed. Madrid: Paz Montalvo.
- Schule, C., Baghai, T. C., & Eser, D. (2014). The role of antidepressants in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs*, 28(9), 807–819. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0184-2>
- Schultze-Lutter, F., Koch, E. (2010). *Schizophrenia Proneness Instrument, Child & Youth Version (SPI-CY)*. Roma: Giovanni Fioriti Editore.
- Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S. (2008). *Früherkennung und Frühbehandlung von Psychosen*. UNI-MED.
- Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., Ruhrmann, S., et al. (2015). EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*, 30(4), 405–416. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.04.001>
- Secher, R., Jeppesen P., Thorup, A., et al. (2015). Ten-year follow-up of the OPUS specialized early intervention trial for patients with a first episode of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 41(3), 617–626. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu185>
- Sergi, M. J., Rassovsky, Y., Widmark, C., et al. (2007). Social cognition in schizophrenia: Relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 90(1-3), 316–324. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.09.028>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Harnett-Sheehan, K., et al. (1998). The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 20), 22–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9881538/> (consultado 20/10/2024)
- Shumway, M., Saunders, T., Shern, D., Pines, E., Downs, A., Burbine, T., Beller, J. (2003). Preferences for schizophrenia treatment outcomes among public policy makers, consumers, families, and providers. *Psychiatr Serv*, 54(8):1124–8. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.54.8.1124>
- Sifakis, S., Chiocchia, V., Macleod, M., et al. (2024). Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) agonism for psychosis: a living systematic review and meta-analysis of human and non-human data. *Wellcome Open Res*, 9,182. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.21302.1>
- Siegel, B. Y., Buchsbaum, M. S., Bunney, W. E. (1993). Cortical-striatal-thalamic circuits and brain glucose metabolic activity in 70 unmedicated male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 150(9):1325–1336. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.9.1325>
- Simon, A. E., Cattapan-Ludewig, K., Zmilacher, S., et al. (2007). Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 761–771. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm018>
- Simon, G. E., Johnson, E., Lawrence, J. M., et al. (2017). Incidence and presentation of first-episode psychosis in a population-based sample. *Psychiatr Serv*, 68(5), 456–461. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201600257>
- Simpson, E., Balsam, P. (2016). The behavioral neuroscience of motivation: an overview of concepts, measures, and translational applications. *Springer Int Publ*. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2015\\_402](https://doi.org/10.1007/7854_2015_402)
- Singh, S., Singh, V., Kar, N., et al. (2010). Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 197(3), 174–179. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.075342>
- Singh, S. P., Javed, A. (2020). Early intervention in psychosis in low- and middle-income countries: A WPA initiative. *World Psychiatry*, 19, 122. <https://doi.org/10.1002/wps.20708>
- Siris, S. G., Addington, D., Azorin, J. M., Falloon, I. R., Gerlach, J., & Hirsh, S. R. (2001). Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophrenia Research*, 47(2-3), 185–197. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(00\)00135-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00135-3)
- Siskind, D., McCartney, L., Goldschmidt, T., et al. (2022). Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 220(3), 115–120. <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.61>
- Smart, S. E., Jackson, H. J., McGorry, P. D., et al. (2022). Clinical predictors of antipsychotic treatment resistance: development and internal validation of a prognostic prediction model by the STRATA-G consortium. *Schizophrenia Research*, 250, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.05.002>

- Soares-Weiser, K., Maayan, N., Bergman, H., et al. (2015). First rank symptoms for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1):CD010653. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010653.pub2>
- Solmi, M., Radua, J., Olivola, M., et al. (2022). Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*, 27(1), 281–295. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01161-7>
- Song, J., Pasman, J. A., Johansson, V., Kuja-Halkola, R., Harder, A., Karlsson, R., Lu, Y., Kowalec, K., Pedersen, N. L., Cannon, T. D., Hultman, C. M., & Sullivan, P. F. (2024). Polygenic Risk Scores and Twin Concordance for Schizophrenia and Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry*, 81(12), 1246–1252. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.2406>
- Souaiby, L., Gauthier, C., Rieu, C. (2019). Individual factors influencing the duration of untreated psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 13(4), 798–804. <https://doi.org/10.1111/eip.12555>
- Spencer, E. K., Shaw, J., Birchwood, M., et al. (2001). Management of first-episode psychosis. *Adv Psychiatr Treat*, 7(2), 133–142. <https://doi.org/10.1192/apt.7.2.133>
- Stafford, M. R., Jackson, H., Mayo-Wilson, E., et al. (2013). Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 346, f185. <https://doi.org/10.1136/bmj.f185>
- Stone, J., Guo, J., Zhu, H., et al. (2020). Association between the duration of untreated psychosis and selective cognitive performance in community-dwelling individuals with chronic untreated schizophrenia in rural China. *JAMA Psychiatry*, 77(11), 1116–1126. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2130>
- Strauss, G., et al. (2018). The latent structure of negative symptoms of schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 75(12), 1271–1279. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1997>
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., & O'Donovan, M. (2018). Genetic architectures of psychiatric disorders: The emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics*, 19(8), 537–551. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0030-1>
- Tandon, R. (2011). Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview. *J Clin Psychiatry Suppl*, 72(1), 4–9. <https://doi.org/10.4088/JCP.10075su1.01>
- Tandon, R., Barch, D., Bustillo, J., et al. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>
- Tandon, R., Nasrallah, H., Akbarian, S., et al. (2024). The schizophrenia syndrome, circa 2024: what we know and how that informs its nature. *Schizophrenia Research*, 264, 1–28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.11.015>
- Tandon, R., Nasrallah, H., Keshavan, M. (2009). Schizophrenia, “just the facts” 4: clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*, 110(1–3), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.005>
- Tandon, R., & Gibson, M. D. (2004). Pharmacological treatment of schizophrenia. In J. Panksepp (Ed.), *Textbook of biological psychiatry* (pp. 299–317). Wiley-Liss.
- Terrier, N., Lewis, S. W., Haddock, G., et al. (2004). Cognitive-behavioural therapy in first-episode and early schizophrenia: 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 184, 231–239. <https://doi.org/10.1192/bj.184.3.231>
- Taylor, S. F., Kang, J., Brege, I. S. (2012). Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 71(2):136–145. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.09.007>
- Taylor, D. M., Barnes, T. R. E., & Young, A. H. (Eds.). (2025). *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry* (15th ed.). Wiley.
- Thomasen, M. E., Thompson, P. M. (2011). Diffusion imaging, white matter and psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*, 7:63–85. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032210-104507>
- Thompson, W. K., Savla, G. N., Vahia, I. V., et al. (2013). Characterizing trajectories of cognitive functioning in older adults with schizophrenia: Does method matter? *Schizophrenia Research*, 143(1), 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.033>
- Tiihonen, J., Suokas, J. T., Suvisaari, J. M., Haukka, J., & Korhonen, P. (2012). Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 69(5), 476–483. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1532>
- Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Torniainen, M., Alexanderson, K., & Tanskanen, A. (2016). Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *The American Journal of Psychiatry*, 173(6), 600–606. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050618>
- Tiihonen, J., Tanskanen, A., & Taipale, H. (2018). 20-year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 175(8), 765–773. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17091001>
- Torres, U. S., Duran, F. L. S., Schaefelberger, M. S. (2016). Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: a multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness. *Neuroimage Clin*, 12:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2016.05.011>
- Torrey, E. F. (2002). Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophrenia Research*, 58(2–3):101–115. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00398-2](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00398-2)
- Townsend, L., Pillinger, T., Selvaggi, P. (2022). Brain glucose metabolism in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of (18) FDG-PET studies in schizophrenia. *Psychol Med*, 52(18):1–18. <https://doi.org/10.1017/S003329172200174X>
- Trotta, A., Murray, R. M., Maccabe, J. H. (2015). Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 45(2), 381–394. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001512>
- Trubetskoy, V., Pardiñas, A. F., Qi, T., Panagiotaropoulou, G., Awasthi, S., Bigdeli, T. B., ... & Sullivan, P. F. (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>
- Tschentscher, N., Woll, C. F. J., Tafelmaier, J. C., et al. (2023). Neurocognitive deficits in first-episode and chronic psychotic disorders: A systematic review from 2009 to 2022. *Brain Sci*, 13(2), 299. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020299>
- Upthegrove, R., Marwaha, S., & Birchwood, M. (2017). Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue? *Schizophrenia Bulletin*, 43(2), 240–244. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw097>
- Valle, R. (2020). La esquizofrenia en la CIE-11: comparación con la CIE-10 y el DSM-5. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 13(2):95–104. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.01.001>
- Van Erp, T. G. M., Walton, E., Hibar, D. P., Schmaal, L., Jiang, W., Glahn, D. C., ... & Turner, J. A. (2018). Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the ENIGMA consortium. *Biological Psychiatry*, 84(9), 644–654. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.023>
- van Oel, C. J., Sitskoorn, M. M., Cremer, M. P. M., Kahn, R. S. (2002). School performance as a premorbid marker for schizophrenia: A twin study. *Schizophrenia Bulletin*, 28(3), 401–410. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006894>
- van Rooijen, G., Vermeulen, J. M., Ruhé, H. G., & de Haan, L. (2019). Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia. *CNS Spectrums*, 24(2), 239–248. <https://doi.org/10.1017/S1092852917000554>
- Van Veelen, N. M., Vink, M., Ramsey, N. F. (2011). Prefrontal lobe dysfunction predicts treatment response in medication-naïve first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 129(2–3):156–162. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.026>
- Venet-Kelma, L., Morvan, Y., Romain, A. J., Mendy, M., Meslier, M., Thoisy, I., Mulin, E., Chirio-Espitalier, M., Dadi, G., Moualla, M., Amado, I., & Kern, L. (2024). Effect of an adapted physical activity program on stress, anxiety, depression in patients with schizophrenia: study protocol of a randomized-controlled trial. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 274(4), 891–902. <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01689-5>

- Waddell, L., Taylor, M. (2008). A new self-rating scale for detecting atypical or second-generation antipsychotic side effects. *J Psychopharmacol*, 22(3), 238–243. <https://doi.org/10.1177/0269881107087976>
- Wang, H., Hu, N., Chai, J., et al. (2024). The efficacy of social skills training (SST) and social cognition and interaction training (SCIT) for negative symptoms: A meta-analysis. *Eur J Psychiatry*, 38(2), 100246. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2024.100246>
- Weibell, M. A., Jackson, H. J., McGorry, P. D., et al. (2017). The effect of substance use on 10-year outcome in first-episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 43(4), 843–851. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx174>
- Weiden, P., Breier, A., Kavanagh, S., et al. (2022). Antipsychotic efficacy of KarXT (Xanomeline-Tropisium): post hoc analysis of positive and negative syndrome scale categorical response rates, time course of response, and symptom domains of response in a phase 2 study. *J Clin Psychiatry*, 83(3), 40913. <https://doi.org/10.4088/JCP.21m13712>
- Weinberger, D. R., Harrison, P. J. (2011). Schizophrenia. 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell. p.334-352. <https://doi.org/10.1002/9780470977299>
- Whitehurst, T. S., Osugo, M., Townsend, L. (2020). Proton magnetic resonance spectroscopy of N-acetyl aspartate in chronic schizophrenia, first episode of psychosis and high-risk of psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 119:255–267. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.10.001>
- WHO. (2018). *International Classification of Diseases*.11th Revision (ICD-11).
- Wójciak, P., Remlinger-Molenda, A., Rybakowski, J. (2016). Stages of the clinical course of schizophrenia – staging concept. *Psychiatr Pol*, 50(4):717–730. <https://doi.org/10.12740/PP/58723>
- Wolkin, A., Choi, S. J., Szilagyi, S. (2003). Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry*, 160(3):572–574. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.572>
- Wong, D. F., Kuwabara, H., Horti, A. G. (2018). Brain PET imaging of α7-nAChR with [18F] ASEM: reproducibility, occupancy, receptor density, and changes in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 21(7):656–667. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pwy021>
- Wood, S. J., Pantelis, C., Velakoulis, D., et al. (2011). Neuroimaging and treatment evidence for clinical staging in psychotic disorders: from the at-risk mental state to chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 70(7), 619–625. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.015>
- Yan, W., Zhang, R., Zhou, M. (2020). Relationships between abnormal neural activities and cognitive impairments in patients with drug-naïve first-episode schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 20:283. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02692-z>
- Yang, Z., Lee, S., Abdul Rashid, N., et al. (2021). Predicting real-world functioning in schizophrenia: the relative contributions of neurocognition, functional capacity, and negative symptoms. *Front Psychiatry*, 12, 639536. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.639536>
- Yucel, M., Brewer, W. J., Harrison, B. J. (2007). Anterior cingulate activation in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 115(2):155–158. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00852.x>
- Yung, A. R., McGorry, P. D., McFarlane, C. A., et al. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 353–370. <https://doi.org/10.1093/schbul/22.2.353>
- Yung, A. R., Yuen, H. P., McGorry, P. D., et al. (2005). Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Aust NZ J Psychiatry*, 39(9), 964–971. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x>
- Zanelli, J., Mollon, J., Sandin, S., et al. (2019). Cognitive change in schizophrenia and other psychoses in the decade following the first episode. *Am J Psychiatry*, 176(10), 811–819. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091088>
- Zhang, T., Wei, Y., Tang, X., et al. (2024). Cognitive impairments in drug-naïve patients with first-episode negative symptom-dominant psychosis. *JAMA Netw Open*, 7(6), e2415110. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.15110>
- Zhao, M., Ma, J., Wu, Y., Zhang, Y., Wang, L., Song, H., & Sun, X. (2024). Depressive and anxiety symptoms among schizophrenia patients. *Journal of Affective Disorders*, 362, 749–754. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.07.130>
- Zoghbi, A. W., Lieberman, J. A., Girgis, R. R. (2023). The neurobiology of duration of untreated psychosis: a comprehensive review. *Molecular Psychiatry*, 28(1), 168–190. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01718-0>

volver al índice