

Rendimiento neuropsicológico en el trastorno bipolar en eutimia con y sin intentos de suicidio: estudio comparativo con controles sanos

Validación al español de un inventario de estresores y situaciones positivas cotidianas, en una población de mujeres embarazadas

Trastornos del sueño en adultos atendidos en el Centro de Salud y Acción Comunitaria número 27, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Impacto del tiempo de uso de redes sociales en la depresión y la ansiedad generalizada en estudiantes de Medicina de Bolivia

Prescripción *off-label* de fármacos antiepilépticos en internación psiquiátrica

Anhedonia como fenómeno transdiagnóstico: aproximaciones neurobiológicas, clínicas y terapéuticas

Experiencias anómalas (alteraciones) del *self* en trastornos del espectro de la esquizofrenia: el aspecto cualitativo

Primer Consenso Argentino sobre el manejo de la Esquizofrenia: cuarta parte. Recomendaciones para el manejo de la esquizofrenia en poblaciones especiales y escenarios clínicos complejos



# REDACCIÓN

**Director** Juan Carlos Stagnaro (Universidad de Buenos Aires).

**Sub-directores** Martín Nemirovsky (Proyecto Suma).  
Martín Agrest (Proyecto Suma).

**Directores asociados** **América Latina:** Manuel Vilapriño Duprat (Universidad Nacional de Cuyo).

**Europa:** Dominique Wintrebert (Asociación Mundial de Psicoanálisis, Francia), Martín Reca (Association Psychanalytique de France, Francia), Eduardo Mahieu (Cercle d'études psychiatriques Henri Ey, Francia), Federico Ossola (Hôpital Psychiatrique Paul Guiraud, Francia).

**EE. UU. y Canadá:** Daniel Vigo. (University of British Columbia, Canadá).

**Comité científico** **Argentina:** Lila Almirón (Universidad Nacional de Corrientes); Marcelo Cetkovich Bakmas (Universidad Favaloro); Jorge Nazar (Universidad Nacional de Cuyo); Jorge Pellegrini (Universidad de La Punta); Lía Ricón (Universidad de Buenos Aires); Sergio Rojtenberg (Instituto Universitario de Salud Mental); Analía Ravenna (Universidad Nacional de Rosario); Eduardo Rodríguez Echandía (Universidad Nacional de Cuyo); Alberto Sassatelli (Universidad Nacional de Córdoba); Carlos Solomonoff (Consultor independiente); Manuel Suárez Richards (Universidad Nacional de La Plata); Miguel Ángel Vera (Universidad Nacional del Comahue); Hugo Vezzetti (Universidad de Buenos Aires). **Bélgica:** Julien Mendlewicz (Universidad Libre de Bruselas). **Brasil:** Joao Mari (Consultor independiente); **Colombia:** Rodrigo Noel Córdoba (Universidad del Rosario). **Chile:** Andrés Heerlein (Universidad del Desarrollo); Fernando Lolas Stepke (Universidad de Chile). **España:** Rafael Huertas (Consejo Superior de Investigaciones Científicas); Valentín Baremblit (Centre d'atenció, docència i investigació en Salut Mental). **Francia:** Thierry Tremine (Consultor independiente); Bernard Odier (Fédération Française de Psychiatrie). **Italia:** Franco Rotelli (Centro de Estudios e Investigación sobre Salud Mental). **México:** Sergio Villaseñor Bayardo (Universidad de Guadalajara). **Perú:** Renato Alarcón (Universidad Cayetano Heredia). **Reino Unido:** Germán Berrios (Universidad de Cambridge). **Suecia:** Lenal Jacobsson (Umeå University). **Suiza:** Nelson Feldman (Hospital

Vertex Revista Argentina de Psiquiatría es una publicación de periodicidad trimestral (enero-marzo/abril-junio/julio-septiembre y octubre-diciembre). Reg. Nacional de la Propiedad Intelectual: Nro. 207187 - ISSN 2718-904X (versión en línea). Hecho el depósito que marca la ley.

Vertex Revista Argentina de Psiquiatría. (2026). 37(172): 7-159. Vertex Revista Argentina de Psiquiatría, es una publicación de Polemos SA. Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas no representan necesariamente la opinión de la revista y son de exclusiva responsabilidad de sus autores. Esta revista y sus artículos se publican bajo la licencia Creative Commons BY-NC-ND 4.0



**Coordinación de edición** Lic. Carolina Pangas - edicion@polemos.com.ar

**Diseño y diagramación** D.I. Pilar Diez - mdpdiez@gmail.com - [www.mdpdiez.wixsite.com/pdestudio.com](http://www.mdpdiez.wixsite.com/pdestudio.com)

Imágenes de tapa: Un faro alto en el campo - de wirestock [www.freepik.com](http://www.freepik.com)

# REDACCIÓN

## Comité científico

Universitario de Ginebra). **Uruguay:** Humberto Casarotti (Universidad Católica); Álvaro Lista (MacGill University). **Venezuela:** Carlos Rojas Malpica (Universidad de Carabobo).

## Consejo de redacción

**Martín Agrest** (Proyecto Suma), **Norberto Aldo Conti** (Hospital “José T. Borda”), **Juan Costa** (Hospital de Niños “R. Gutiérrez”), **Gabriela S. Jufe** (Consultor independiente), **Eduardo Leiderman** (Universidad de Palermo), **Alexis Mussa** (Consultor independiente), **Esteban Toro Martínez** (Cuerpo Médico Forense de la Corte Suprema de Justicia de la Nación), **Fabián Triskier** (PAMI e INECO), **Ernesto Walhberg** (Consultor independiente), **Silvia Wikinski** (CONICET, Universidad de Buenos Aires).

## Comité de redacción

**Secretario:** Martín Nemirovsky (Proyecto Suma, Buenos Aires, Argentina). Daniel Abadi (Proyecto Suma, Buenos Aires, Argentina); Adriana Bulacia (Universidad de Buenos Aires, Argentina); Julián Bustin (Universidad Favaloro, Argentina); José Capece (Consultor independiente, Argentina); Pablo Coronel (Cuerpo Médico Forense, Argentina); Sebastián Cukier (Consultor independiente, Argentina); Irene Elenitza (Consultora independiente, Argentina); Laura Fainstein (Hospital “C. G. Durand”, Argentina); Aníbal Goldchluk (Consultor independiente, Argentina); Sergio Halsband (Asociación de Psiquiatras Argentinos, Argentina); Luis Herbst (Consultor independiente, Argentina); Edith Labos (Universidad de Buenos Aires, Argentina); Elena Levy Yeyati (Asociación Mundial de Psicoanálisis, Francia); Silvina Mazaira (Hospital “T. de Alvear, Argentina); Mariana Moreno (Consultor independiente, Argentina); Mariano Motuca (Universidad Nacional de Cuyo, Argentina); Nicolás Oliva (Cuerpo Médico Forense, Argentina); Federico Pavlovsky (Dispositivo Pavlovsky, Argentina); Ramiro Pérez Martín (Fuero de Responsabilidad Penal Juvenil, Argentina); Demián Rodante (Hosp. Neuropsiquiátrico “B. A. Moyano”); Diana Zalzman (Universidad de Buenos Aires, Argentina); Judith Szulik (Universidad de Tres de Febrero, Argentina); Juan Tenconi (Universidad de Buenos Aires, Argentina).

## Corresponsales

**México:** María Dolores Ruelas Rangel (Grupo Latinoamericano de Estudios Transculturales). **Colombia:** Jairo González (School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario). **Venezuela:** Miguel Ángel De Lima Salas (Universidad Central de Venezuela). **Francia:** Eduardo Mahieu (Cercle Henri Ey). **Reino Unido:** Catalina Bronstein (British Psychoanalytic Association).



---

## EDITORIAL

En el escenario actual de la psiquiatría clínica, la transversalidad de género dejó de ser una corriente teórica periférica para consolidarse como un determinante estructural e indispensable de la salud mental. Los datos epidemiológicos locales e internacionales obligan a la comunidad médica a revisar los sesgos diagnósticos tradicionales y a examinar con rigor clínico cómo las asimetrías sociales, las sobrecargas funcionales y las fluctuaciones neurobiológicas convergen para trazar un perfil de vulnerabilidad psíquica marcadamente diferenciado en las mujeres.

Históricamente, la investigación científica y la práctica clínica han oscilado entre la patologización de los procesos biológicos femeninos y la invisibilización de sus condicionantes psicosociales. Sin embargo, la evidencia contemporánea en nuestro país revela una realidad incontestable. Según el Observatorio de la Deuda Social de la Universidad Católica Argentina (UCA), el malestar psicológico urbano mostró un preocupante incremento sostenido, donde el género femenino se posiciona de manera sistemática como un predictor crítico de padecimiento, manifestando una prevalencia de sintomatología ansiosa y depresiva significativamente mayor en comparación con los varones.

Esta brecha se materializa con crudeza al desglosar entidades clínicas específicas. El Estudio Argentino de Epidemiología en Salud Mental demuestra que las mujeres en nuestro medio presentan hasta un 85 % más de probabilidades de desarrollar trastornos de ansiedad a lo largo de su ciclo vital. Paralelamente, la prevalencia del trastorno depresivo mayor duplica la de los hombres, una tendencia global refrendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se replica con variables agravantes en el tejido socioeconómico de Argentina.

¿Cómo decodificamos esta disparidad desde la neuropsiquiatría? La respuesta exige un modelo integrativo multidimensional. Por un lado, no podemos soslayar el sustrato endócrino. Las transiciones hormonales fisiológicas –el climaterio, el eje perinatal y las fluctuaciones del ciclo menstrual– actúan como ventanas de vulnerabilidad neurobiológica bien documentadas, en las cuales se involucran diversos sistemas de neurotransmisión como el serotoninérgico, adrenérgico y gabaérgico, entre otros. No obstante, el reduccionismo biologicista es insuficiente. Los determinantes sociales de la salud operan tanto como catalizadores crónicos de este distrés como, en muchos casos, directamente generadores de traumas agudos y complejos.

En la Argentina actual, las mujeres asumen una desproporcionada carga de trabajo no remunerado, combinando la inserción laboral formal con el cuidado familiar y las tareas domésticas. Este fenómeno de doble jornada y "carga mental" puede desencadenar un estado de estrés crónico





---

## EDITORIAL

e insomnio, patologías donde nuestro país lidera alarmantes rankings globales según mediciones de la Facultad de Psicología de la Universidad de Buenos Aires (UBA). A esto se suman variables de alta sensibilidad local, como las tasas de trastornos de la conducta alimentaria (TCA) – donde las mujeres representan el 90 % de los afectados– y la exposición sistemática a la violencia de género en sus diversas formas (física, sexual, psicológica, simbólica, económica), factores que deterioran de manera drástica la resiliencia psíquica. Es necesario que los y las psiquiatras tengan formación con respecto a la detección de los signos de alarma de la violencia de género. Lamentablemente, en Argentina sigue ocurriendo un femicidio cada 30 horas. Los profesionales de la salud mental debemos preguntarnos si tenemos en cuenta esta situación. Como se enseña en la Facultad de Medicina, en la materia de semiología y de medicina interna: no se diagnostica lo que no se busca, y no se busca lo que no se conoce. El desafío para las sociedades científicas y los profesionales de la psiquiatría radica en transformar el enfoque clínico asistencial. Urge consolidar una semiología que integre la perspectiva de género de forma operativa, no meramente discursiva. Esto implica refinar los criterios diferenciales de cribado, evitar tanto la sobremedicalización de los malestares reactivos a contextos de opresión como el subdiagnóstico de cuadros endógenos enmascarados, y promover estrategias psicoterapéuticas y psicofarmacológicas personalizadas.

Frente a un sistema de salud que experimenta profundas tensiones de financiamiento y cobertura, la salud mental de las mujeres argentinas demanda políticas de prevención específicas y redes de contención institucionales sólidas, organizadas, planificadas sanitariamente y financiadas adecuadamente. Solo mediante una práctica psiquiátrica basada en la evidencia conceptual, despojada de estigmas y profundamente consciente de las desigualdades estructurales de las cuales son víctimas las mujeres, podremos ofrecer abordajes terapéuticos que garanticen una verdadera equidad en el bienestar subjetivo y la salud integral de las mujeres.

*Silvina Mazaira  
Juan Carlos Stagnaro*



# ÍNDICE

## 3 Editorial

### Artículos

- 7** Rendimiento neuropsicológico en el trastorno bipolar en eutimia con y sin intentos de suicidio: estudio comparativo con controles sanos. *Ester Romero, Lucila Tannenhaus, Gustavo Vázquez*
- 15** Validación al español de un inventario de estresores y situaciones positivas cotidianas, en una población de mujeres embarazadas. *Gustavo Izbizky, Mario Sebastiani*
- 27** Trastornos del sueño en adultos atendidos en el Centro de Salud y Acción Comunitaria número 27, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. *Claudia Wydler, Carolina Fraga, Aldana Azcárate, Eugenia Sarcona*
- 33** Impacto del tiempo de uso de redes sociales en la depresión y la ansiedad generalizada en estudiantes de Medicina de Bolivia. *José Luis Vilca Villegas, Alvaro Andre Vargas Aguilar, Natália Velasquez Oliveira, Maria Vitoria Rodrigues Magalhães, Andrei Jair Nuñez Albornoz, Ingrid Nayara Rodrigues Da Fonseca*
- 41** Prescripción *off-label* de fármacos antiepilépticos en internación psiquiátrica. *Pamela S. Sacco*
- 49** Anhedonia como fenómeno transdiagnóstico: aproximaciones neurobiológicas, clínicas y terapéuticas. *Paula Mirabel Révora, Mario Levin, Fernando Torrente, Pedro Damián Gargoloff, María Florencia Iveli*
- 72** Experiencias anómalas (alteraciones) del *self* en trastornos del espectro de la esquizofrenia: el aspecto cualitativo. *Marco Fierro, Abel Guerrero, Juan Toro*
- 82** Primer Consenso Argentino sobre el manejo de la Esquizofrenia: cuarta parte. Recomendaciones para el manejo de la esquizofrenia en poblaciones especiales y escenarios clínicos complejos. *Alejo Corrales, Andrea Abadi, Asociación de Ayuda de Familiares de Personas con Esquizofrenia (AAFE), Gastón Bartoli, Carlos Benavente Pinto, Adrián Cabrera, Sebastián Camino, Ricardo Corral, Guillermo Delmonte, Gerardo García Bonetto, Cristian Javier Garay, Damián Gargoloff, Pedro Gargoloff, Aníbal Goldchluk, María Florencia Iveli, Gabriela Jufe, Fabián Lamaison, Eduardo Leiderman, Andrea López Mato, Eliana Marengo, Tomás Maresca, María Delia Michat, Carlos Morra, Cintia Prokopez, Julieta Ramírez, Federico Rebok, Eduardo Rubio Domínguez, Daniel Sotelo, Sergio Strejilevich, Esteban Toro Martínez, Gustavo Vázquez, Juan José Vilapriño, Manuel Vilapriño, Marcela Waisman Campos, Verónica Grasso, Marcelo Cetkovich-Bakmas*
- 148** **El rescate y la memoria**  
Carlos Castilla del Pino: de la neuropsiquiatría a la antropología dialéctica. *Norberto Aldo Conti*





---

# ÍNDICE

## Carta de Lectores

- 156** Efectos adversos psiquiátricos en pacientes en hemodiálisis por enfermedad renal crónica: una dimensión clínica con implicaciones pronósticas. *Jorge Andrés Hernández Navas, Juliana Gelvez Mantilla, Valentina Hernández Navas*

## Lecturas

- 158** El imperio de la normalidad. Neurodiversidad y capitalismo. Robert Chapman. *Mariela Ragone*



# Rendimiento neuropsicológico en el trastorno bipolar en eutimia con y sin intentos de suicidio: estudio comparativo con controles sanos

*Neuropsychological performance in euthymic bipolar disorder with and without suicide attempts: a comparative study with healthy controls*

Ester Romero<sup>1</sup>, Lucila Tannenhaus<sup>2</sup>, Gustavo Vázquez<sup>3</sup>

<https://doi.org/10.53680/vertex.v37i172.1012>

## Resumen

**Objetivo:** Comparar el rendimiento neuropsicológico de pacientes bipolares eutímicos con (CIS) y sin intentos de suicidio (SIS), frente a controles sanos (HC). **Materiales y métodos:** Estudio transversal con 31 pacientes (CIS n=15; SIS n=16) y 46 HC independientes. **Batería:** RAVLT, Figura Compleja de Rey, WAIS-III Dígitos, TMT-A/B, WCST, Stroop y COWAT-FAS. Comparaciones CIS-SIS con t de Student; CIS/SIS vs HC con t de Welch; p bilaterales sin corrección por multiplicidad. **Resultados:** CIS y SIS mostraron rendimientos globalmente similares en memoria episódica, memoria de trabajo directa, Stroop y fluencia; la única diferencia significativa entre pacientes fue un menor número de categorías en WCST en CIS. Frente a HC, ambos grupos rindieron peor en memoria verbal (RAVLT) y mostraron lentificación en TMT-B. Sin embargo, emergió un patrón diferencial: los CIS presentaron déficits adicionales en TMT-A y dígitos inversos, mientras que los SIS no difirieron de los controles en estas pruebas. En conjunto, los CIS mostraron alteraciones significativas frente a HC en tres de cuatro pruebas (RAVLT, TMT-A y dígitos inversos), y los SIS en dos (RAVLT y TMT-B). **Conclusiones:** La diferencia CIS-SIS fue modesta (única señal en WCST), pero el contraste con controles reveló perfiles parcialmente distintos. Los resultados sugieren que los déficits en velocidad de procesamiento atencional y memoria de trabajo podrían estar más acentuados en pacientes con antecedentes de intentos suicidas. Estos hallazgos deben interpretarse como exploratorios y requieren replicación en muestras mayores y diseños longitudinales.

**Palabras clave:** trastorno bipolar, intento de suicidio, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, neuropsicología

## Abstract

**Methods:** This cross-sectional study included 31 patients (CIS n=15; SIS n=16) and 46 independent HC. The battery comprised RAVLT, Rey Complex Figure, WAIS-III Digit Span, TMT-A/B, WCST, Stroop, and COWAT-FAS. CIS-SIS comparisons were conducted with Student's t tests; CIS/SIS vs HC with Welch's t tests; two-tailed p values uncorrected for multiplicity. **Results:** CIS and SIS showed broadly similar performance in episodic memory, forward working memory, Stroop, and verbal fluency; the only significant between-patient difference was a lower number of WCST categories in CIS. Compared with HC, both groups performed worse on verbal memory (RAVLT) and showed slowing on TMT-B. However, a differential pattern emerged: CIS displayed additional deficits in TMT-A and backward digits, whereas SIS did not differ from HC in these tests. Overall, CIS showed significant impairment relative to HC in three of four measures

RECIBIDO 26/12/2025 - ACEPTADO 16/3/2026

<sup>1</sup>Doctora en Psicología. Especialista en Neuropsicología. Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Licenciada en Psicología. Universidad de Buenos Aires. Especialista en Evaluación y Diagnóstico Psicológico. Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>Doctor en Medicina. Department of Psychiatry, School of Medicine and Centre for Neuroscience Studies, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada. International Consortium for Mood & Psychotic Disorder Research, McLean Hospital, Belmont, MA, EE. UU.

<https://orcid.org/0000-0002-2918-3336>

**Autor correspondiente:**

Gustavo Vázquez

[g.vazquez@queensu.ca](mailto:g.vazquez@queensu.ca)



(RAVLT, TMT-A, and backward digits), while SIS differed in two (RAVLT and TMT-B). Conclusions: Direct CIS–SIS differences were modest (only WCST categories), but contrasts with controls revealed partially distinct profiles. The findings suggest that deficits in processing speed and working memory may be more pronounced in patients with a history of suicide attempts. These results should be interpreted as exploratory, and replication in larger samples and longitudinal designs is warranted.

**Keywords:** bipolar disorder, suicide attempt, executive functions, processing speed, neuropsychology

## Introducción

El trastorno bipolar presenta alteraciones cognitivas que persisten más allá de los episodios agudos y se observan incluso durante la eutimia (Lolich et al., 2016; Romero et al., 2016). Metaanálisis han documentado déficits en memoria verbal, atención/velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, con tamaños de efecto de moderados a grandes (Robinson et al., 2006; Bora et al., 2009; Mann-Wrobel et al., 2011; Bourne et al., 2013; Bostock et al., 2017), hallazgos que han sido confirmados y ampliados en revisiones más recientes sobre cognición en el trastorno bipolar (Martinez-Aran et al., 2025). Estas dificultades se asocian con peor funcionamiento psicosocial y mayor vulnerabilidad clínica a lo largo del curso de la enfermedad.

La conducta suicida constituye un problema central en el trastorno bipolar y requiere estrategias de estratificación del riesgo. En esta línea, revisiones de consenso señalan tasas elevadas de intento y mortalidad, y destacan la contribución de factores clínicos y comórbidos al riesgo global (Schaffer et al., 2015). Paralelamente, la literatura sugiere que ciertos dominios neuropsicológicos —en particular, funciones ejecutivas, toma de decisiones, control inhibitorio y velocidad de procesamiento atencional— podrían aportar información complementaria para caracterizar la vulnerabilidad (Barrera et al., 2013; Richard-Devantoy, Berlim, & Jollant, 2014; Richard-Devantoy, Olié, Guillaume, & Courtet, 2016; Yun et al., 2023).

No obstante, la evidencia sigue siendo heterogénea en cuanto a la especificidad de los déficits y su relación con el historial de intentos suicidas, en parte por tamaños muestrales reducidos, diferencias metodológicas y ausencia de controles sanos en varios estudios. En este contexto, resulta pertinente comparar perfiles cognitivos de pacientes bipolares con y sin intentos, incorporando un grupo control, para distinguir déficits transversales del trastorno de posibles patrones asociados al riesgo suicida.

El objetivo de este estudio fue comparar el rendimiento neuropsicológico de pacientes bipolares eutí-

micos con y sin antecedentes de intentos suicidas, e incluir un grupo de controles sanos para contextualizar el perfil cognitivo observado. Se utilizó una batería neuropsicológica que evaluó memoria episódica, memoria de trabajo, atención/velocidad de procesamiento e indicadores ejecutivos (flexibilidad e inhibición).

## Materiales y métodos

### Diseño y participantes

Se realizó un estudio observacional de diseño transversal que incluyó tres grupos: pacientes ambulatorios con trastorno bipolar con antecedentes de intentos de suicidio (CIS,  $n = 15$ ), pacientes ambulatorios con trastorno bipolar sin intentos de suicidio (SIS,  $n = 16$ ) y un grupo independiente de controles sanos (HC,  $n = 46$ ), utilizado para comparaciones métricas crudas equivalentes. Los pacientes fueron reclutados de la práctica clínica ambulatoria privada de los autores del estudio mediante un muestreo no probabilístico consecutivo. El diagnóstico de trastorno bipolar fue establecido mediante evaluación clínica realizada por especialistas en salud mental según criterios DSM-IV/DSM-5. Los antecedentes de intentos de suicidio fueron determinados mediante entrevista clínica y revisión de la historia clínica.

Al momento de la evaluación, todos los participantes se encontraban en eutimia. En los pacientes, el puntaje total medio en la YMRS fue de  $4.7 \pm 3.1$ , mientras que en los controles sanos fue de  $0.3 \pm 0.9$ . En la BDI-II, los pacientes presentaron un puntaje medio de  $7.5 \pm 4.1$  y los controles sanos de  $3.4 \pm 2.5$ .

La edad media fue de 42.6 años en el grupo CIS y de 37.5 años en el grupo SIS, con un 61.2 % de mujeres en el total de la muestra clínica. En el grupo de controles sanos, la edad media fue de  $35.1 \pm 18.0$  años, con un 56.5 % de mujeres.

El nivel educativo se registró mediante una escala ordinal de cuatro categorías (1 = primario incompleto; 2 = primario completo/secundario incompleto; 3 = secundario completo/terciario–universitario incom-

pleto; 4 = terciario-universitario completo). Las medias fueron de 3.6 en el grupo CIS, 2.9 en el grupo SIS y 3.7 en los controles sanos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales (UCES), Buenos Aires, Argentina. Todos los participantes recibieron información sobre los objetivos del estudio y firmaron un consentimiento informado previo a su inclusión.

### Batería neuropsicológica

Memoria episódica: RAVLT (puntaje total y recuerdo diferido) y Figura Compleja de Rey (copia y recuerdo diferido). Memoria de trabajo/atencional: WAIS-III Dígitos (directo, inverso y total). Atención/velocidad y *set-shifting*: TMT-A y TMT-B (segundos). Funciones ejecutivas e inhibición: WCST (categorías y errores perseverativos) y Stroop (palabra, color, color-palabra e interferencia). Lenguaje/fluencia: COWAT (FAS).

### Controles sanos

Para contrastes tri-grupo se utilizaron controles sanos con métricas crudas equivalentes en un subconjunto de pruebas neuropsicológicas para las cuales se disponía de medidas comparables entre los grupos clínicos y los controles sanos: RAVLT total, TMT-A, TMT-B y Dígitos inversos. Estas pruebas se seleccionaron porque contaban con métricas crudas equivalentes entre los grupos, lo que permitió realizar comparaciones directas entre CIS, SIS y controles sanos. Las comparaciones CIS/SIS frente a controles sanos se expresaron además mediante *z-scores* calculados respecto del grupo control ( $z > 0$  = tiempo mayor/peor que la referencia en pruebas cronometradas).

### Análisis estadístico

Las comparaciones entre pacientes con intentos (CIS) y sin intentos (SIS) se realizaron con *t* de Student bilateral ( $\alpha=0,05$ ; varianzas iguales), reportando diferencia de medias ( $\Delta$ =CIS-SIS), estadístico *t*, grados de libertad, IC95 % y valor *p*. Dado que las hipótesis del estudio se centraron en contrastes específicos previamente definidos (CIS vs SIS y cada grupo clínico vs controles sanos), se priorizaron comparaciones dirigidas en lugar de una prueba global entre los tres grupos. Para las comparaciones con el grupo de controles sanos, se empleó *t* de Welch (dos colas) por posibles varianzas desiguales y tamaños muestrales distintos; reportamos *t*, *gl* ajustados, IC95 % y *p*. En pruebas cronometradas (TMT) mayores tiempos indican peor desempeño; en el resto, valores mayores indican mejor rendimiento. Los valores *p* se informan sin corrección por compa-

raciones múltiples. Como análisis de sensibilidad, se estimaron IC95 % por bootstrap y se sintetizaron efectos por dominio con un modelo bayesiano de medias y varianzas específicas por grupo (priors débiles), reportando el efecto estandarizado posterior (*d*) y su HDI95 %. Las comparaciones CIS-SIS se planificaron con fines exploratorios; por lo tanto, no se aplicaron correcciones por multiplicidad y se presentan principalmente estimaciones ( $\Delta$ , IC95 %, *g* de Hedges) para informar la magnitud del efecto. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando R (R Core Team, 2024).

### Resultados

En la comparación entre la muestra de pacientes (CIS+SIS;  $n = 31$ ) y los controles sanos (HC;  $n = 46$ ) no se observaron diferencias significativas en edad ni en la proporción de mujeres. El nivel de instrucción fue similar entre grupos y la sintomatología maníaca fue baja en los pacientes y prácticamente ausente en los controles. En cambio, los pacientes presentaron puntuaciones significativamente mayores que los controles en los temperamentos distímico, ciclotímico, irritable y ansioso (todas  $p \leq 0.001$ ), mientras que la puntuación hipertímica mostró solo una tendencia a valores más altos en el grupo clínico ( $p = 0.06$ ) (ver *Tabla 1*).

En memoria episódica no se observaron diferencias entre grupos. En RAVLT total la diferencia fue mínima ( $\Delta=+0.25$  puntos), con  $t(29)=0.10$ ,  $p=0.920$  e IC95 %  $[-4.83, +5.33]$ ; en RAVLT diferido la discrepancia fue prácticamente nula ( $\Delta=-0.06$ ),  $t(29)=-0.01$ ,  $p=0.993$ , IC95 %  $[-14.94, +14.82]$ . La Figura Compleja de Rey mostró efectos pequeños e imprecisos: en copia  $\Delta=-3.19$ ,  $t(29)=-0.50$ ,  $p=0.620$ , IC95 %  $[-16.19, +9.81]$ , y en diferido  $\Delta=-1.15$ ,  $t(29)=-0.20$ ,  $p=0.842$ , IC95 %  $[-12.83, +10.53]$ .

En memoria de trabajo/atencional (WAIS-III Dígitos) tampoco hubo diferencias concluyentes entre CIS y SIS: en dígitos directos  $\Delta=-0.54$ ,  $t(29)=-0.66$ ,  $p=0.514$ , IC95 %  $[-2.21, +1.13]$ ; en dígitos inversos  $\Delta=-0.18$ ,  $t(29)=-0.22$ ,  $p=0.827$ , IC95 %  $[-1.85, +1.49]$ .

En atención/velocidad y *set-shifting*, los tiempos fueron mayores (peor) en CIS pero con gran variabilidad: TMT-A arrojó  $\Delta=+10.78$  s,  $t(29)=1.30$ ,  $p=0.203$ , IC95 %  $[-6.16, +27.72]$ ; TMT-B  $\Delta=+5.81$  s,  $t(29)=0.32$ ,  $p=0.750$ , IC95 %  $[-31.14, +42.76]$  (ver *Tabla 2*).

En funciones ejecutivas, la única señal nominal fue en WCST categorías (menor en CIS):  $\Delta=-1.18$ ,  $t(29)=-2.19$ ,  $p=0.037$ , IC95 %  $[-2.28, -0.08]$ . El resto no mostró diferencias: WCST errores perseverativos

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de CIS, SIS y controles sanos (HC)

Variable	CIS	SIS	Controles sanos (HC)
N	15	16	46
Edad, años (media $\pm$ DE)	42.62 $\pm$ 11.8	37.50 $\pm$ 11.8	35.1 $\pm$ 18.0
Sexo femenino, n (%)	9 (60 %)	10 (62.5 %)	26 (56.5 %)
Instrucción – índice 1–4 (media)	3.6	2.9	3.7
YMRS	3.75 (0–16)	5.6 (0–6)	0.3 $\pm$ 0.9
TEMPS – Distimia (media $\pm$ DE)	8.43 $\pm$ 4.75	9.87 $\pm$ 3.50	5.9 $\pm$ 3.8
TEMPS – Ciclotimia (media $\pm$ DE)	13.5 $\pm$ 4.25	13.67 $\pm$ 4.50	5.7 $\pm$ 5.0
TEMPS – Hipertimia (media $\pm$ DE)	10.31 $\pm$ 3.75	10.26 $\pm$ 3.75	8.5 $\pm$ 4.4
TEMPS – Irritabilidad (media $\pm$ DE)	8.6 $\pm$ 4.00	10.8 $\pm$ 4.25	4.5 $\pm$ 4.0
TEMPS – Ansiedad (media $\pm$ DE)	12.8 $\pm$ 5.50	14.0 $\pm$ 4.50	5.9 $\pm$ 4.2

**Tabla 2.** Comparación del desempeño cognitivo entre pacientes con intentos suicidas (CIS) y sin intentos (SIS)

Prueba	CIS media $\pm$ DE (n)	SIS media $\pm$ DE (n)	$\Delta$ (CIS–SIS)	IC95 % $\Delta$	t (gl)	p
RAVLT total	52.00 $\pm$ 5.83 (15)	51.75 $\pm$ 7.78 (16)	+0.25	[-4.83, +5.33]	0.10 (29)	0.920
RAVLT diferido	10.94 $\pm$ 13.82 (15)	11.00 $\pm$ 24.78 (16)	-0.06	[-14.94, +14.82]	-0.01 (29)	0.993
FCR copia	27.53 $\pm$ 12.98 (15)	30.72 $\pm$ 21.15 (16)	-3.19	[-16.19, +9.81]	-0.50 (29)	0.620
FCR diferido	13.60 $\pm$ 12.24 (15)	14.75 $\pm$ 18.66 (16)	-1.15	[-12.83, +10.53]	-0.20 (29)	0.842
WAIS Dígitos directos	8.06 $\pm$ 2.00 (15)	8.60 $\pm$ 2.50 (16)	-0.54	[-2.21, +1.13]	-0.66 (29)	0.514
WAIS Dígitos inversos	6.12 $\pm$ 1.76 (15)	6.30 $\pm$ 2.67 (16)	-0.18	[-1.85, +1.49]	-0.22 (29)	0.827
TMT-A, s ( $\downarrow$ mejor)	51.78 $\pm$ 21.28 (15)	41.00 $\pm$ 24.59 (16)	+10.78	[-6.16, +27.72]	1.30 (29)	0.203
TMT-B, s ( $\downarrow$ mejor)	104.07 $\pm$ 69.31 (15)	98.26 $\pm$ 20.04 (16)	+5.81	[-31.14, +42.76]	0.32 (29)	0.750
WCST Categorías	4.38 $\pm$ 2.04 (15)	5.56 $\pm$ 0.68 (16)	-1.18	[-2.28, -0.08]	-2.19 (29)	0.037
WCST Errores perseverativos	23.75 $\pm$ 12.91 (15)	23.44 $\pm$ 12.64 (16)	+0.31	[-9.08, +9.70]	0.07 (29)	0.947
Stroop Palabra	97.31 $\pm$ 11.61 (15)	101.38 $\pm$ 15.80 (16)	-4.07	[-14.31, +6.17]	-0.81 (29)	0.423
Stroop Color	64.00 $\pm$ 12.89 (15)	58.12 $\pm$ 21.07 (16)	+5.88	[-7.06, +18.82]	0.93 (29)	0.360
Stroop Color–Palabra	37.62 $\pm$ 12.53 (15)	36.92 $\pm$ 12.63 (16)	+0.70	[-8.55, +9.95]	0.15 (29)	0.878
Stroop Interferencia	-2.03 $\pm$ 13.67 (15)	-1.01 $\pm$ 7.85 (16)	-1.02	[-9.14, +7.10]	-0.26 (29)	0.799
COWAT (FAS)	41.00 $\pm$ 12.09 (15)	38.34 $\pm$ 16.56 (16)	+2.66	[-8.05, +13.37]	0.51 (29)	0.615

Nota: t de Student bilateral (varianzas iguales),  $\alpha=0.05$ ; gl=29. En TMT (pruebas cronometradas), valores mayores indican peor rendimiento; en el resto, valores mayores indican mejor rendimiento. Los p son sin corrección por comparaciones múltiples.

$\Delta=+0.31$ ,  $t(29)=0.07$ ,  $p=0.947$ , IC95 % [-9.08, +9.70]; Stroop palabra  $\Delta=-4.07$ ,  $t(29)=-0.81$ ,  $p=0.423$ , IC95 % [-14.31, +6.17]; Stroop color  $\Delta=+5.88$ ,  $t(29)=0.93$ ,  $p=0.360$ , IC95 % [-7.06, +18.82]; Stroop color–palabra  $\Delta=+0.70$ ,  $t(29)=0.15$ ,  $p=0.878$ , IC95 % [-8.55, +9.95]; Stroop interferencia  $\Delta=-1.02$ ,  $t(29)=-0.26$ ,  $p=0.799$ , IC95 % [-9.14, +7.10]; y COWAT-FAS  $\Delta=+2.66$ ,  $t(29)=0.51$ ,  $p=0.615$ , IC95 % [-8.05, +13.37].

Al incorporar comparaciones externas, la brecha clínica frente a controles sanos fue marcada allí donde hubo métricas idénticas. En RAVLT total, tanto CIS como SIS rindieron claramente por debajo de controles: CIS vs HC  $\Delta=-16.00$ ,  $t(34.9)=-8.17$ ,  $p=1.29 \times 10^{-9}$ , IC95 % [-19.98, -12.02]; SIS vs HC  $\Delta=-16.25$ ,  $t(28.4)=-7.02$ ,  $p=1.13 \times 10^{-7}$ , IC95 % [-20.99, -11.51] (ver Tabla 3).

**Tabla 3.** Rendimiento cognitivo en CIS, SIS y controles sanos

Prueba	CIS media±DE (n)	SIS media±DE (n)	Controles media±DE (n)	p CIS-SIS	p CIS-HC	p SIS-HC
RAVLT total (↑ mejor)	52.00±5.83 (15)	51.75±7.78 (16)	68.00±8.50 (46)	0.920	<0.001	<0.001
TMT-A, s (↓ mejor)	51.78±21.28 (15)	41.00±24.59 (16)	31.90±12.10 (46)	0.200	0.003	0.170
Dígitos inversos (↑ mejor)	6.12±1.76 (15)	6.30±2.67 (16)	7.50±2.10 (46)	0.830	0.018	0.120
TMT-B, s (↓ mejor)	104.07±69.31 (15)	98.26±20.04 (16)	67.90±39.90 (70)	0.750	0.068	<0.001

Nota: Medias±DE y tamaño muestral entre paréntesis. Valores p obtenidos con t de Welch (bilateral, α=0,05). RAVLT total, TMT-A, TMT-B y Dígitos inversos se comparan con controles sanos (n=46). En pruebas cronometradas (TMT) valores mayores indican peor rendimiento; en las demás, valores mayores indican mejor rendimiento. p sin corrección por comparaciones múltiples. Diferencias de edad/escolaridad entre grupos podrían favorecer a los controles; interpretar con cautela.

En TMT-A, los CIS fueron significativamente más lentos que controles (Δ=+19.88 s, t(17.0)=3.44, p=0.003, IC95 % [+7.69, +32.07]), mientras que los SIS mostraron una lentificación moderada pero no significativa (Δ=+9.10 s, t(17.6)=1.42, p=0.173, IC95 % [-4.37, +22.57]).

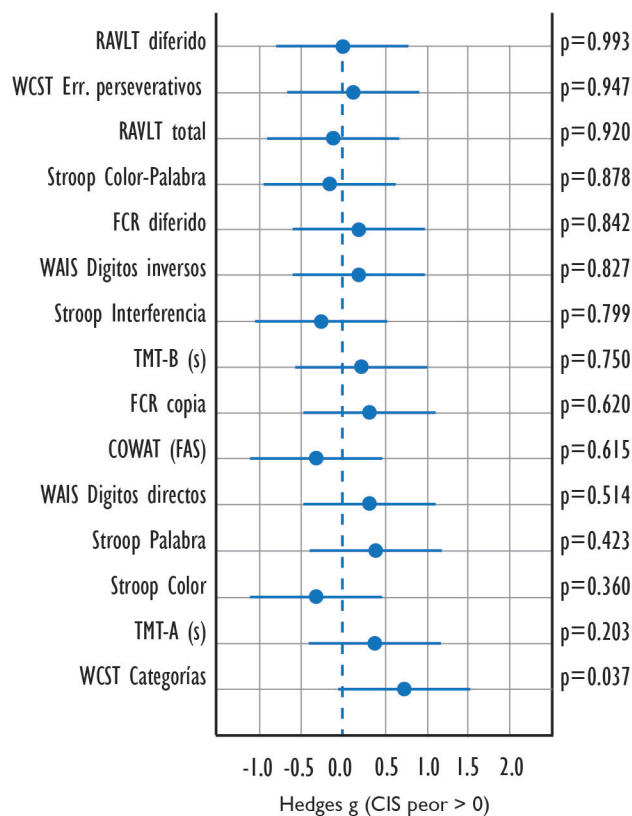
En WAIS dígitos inversos, CIS estuvieron por debajo de controles (Δ=-1.38, t(28.1)=-2.51, p=0.018, IC95 % [-2.51, -0.25]), mientras que SIS no difirieron significativamente (Δ=-1.20, t(21.8)=-1.63, p=0.117, IC95 % [-2.73, +0.33]) (ver Figura 1).

Para TMT-B, CIS vs control Δ=+36.17 s, t(16.0)=1.95, p=0.068, IC95 % [-3.08, +75.42], y SIS vs control Δ=+30.36 s, t(46.2)=4.39, p<0.001, IC95 % [+16.44, +44.28]; ambos grupos mostraron lentificación clínicamente relevante respecto de los controles (z aproximados ~+0.9 y ~+0.8, respectivamente).

En conjunto, las diferencias CIS-SIS son pequeñas y con intervalos amplios (única señal nominal en WCST categorías). Sin embargo, al comparar con controles sanos se observa que los déficits son más marcados en CIS, particularmente en TMT-A y dígitos inversos, donde los SIS no difieren de controles. Esto sugiere que el perfil de deterioro cognitivo en velocidad de proceso atencional y memoria de trabajo podría estar más acentuado en el subgrupo con historia de intentos suicidas. En términos globales, los pacientes CIS mostraron deterioro significativo frente a controles en tres de cuatro dominios (RAVLT, TMT-A y dígitos inversos), mientras que los SIS difirieron en dos (RAVLT y TMT-B), confirmando la similitud estadística entre ambos subgrupos pero con un patrón diferencial de déficits frente a controles sanos (ver Figura 2).

En los temperamentos afectivos (medidos según la TEMPS-A Buenos Aires), no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes; SIS tendió

**Figura 1.** Efecto estandarizado (Hedges g) por prueba: CIS vs SIS, con IC95 % y valores p (g>0 = peor CIS)



Nota: Tamaños de efecto (Hedges g) de CIS vs SIS por prueba con IC95 % y valores p del contraste t de Student bilateral (varianzas iguales), sin corrección por comparaciones múltiples. Convención: g>0 = peor rendimiento en CIS; g<0 = peor en SIS. La línea punteada marca g=0.

a puntuar levemente más alto que CIS en distimia, irritabilidad y ansiedad (distimia:  $\Delta=-1.44$ ,  $g=-0.34$ ; irritabilidad:  $\Delta=-2.20$ ,  $g=-0.52$ ; ansiedad:  $\Delta=-1.20$ ,  $g=-0.23$ ) (ver Figura 3).

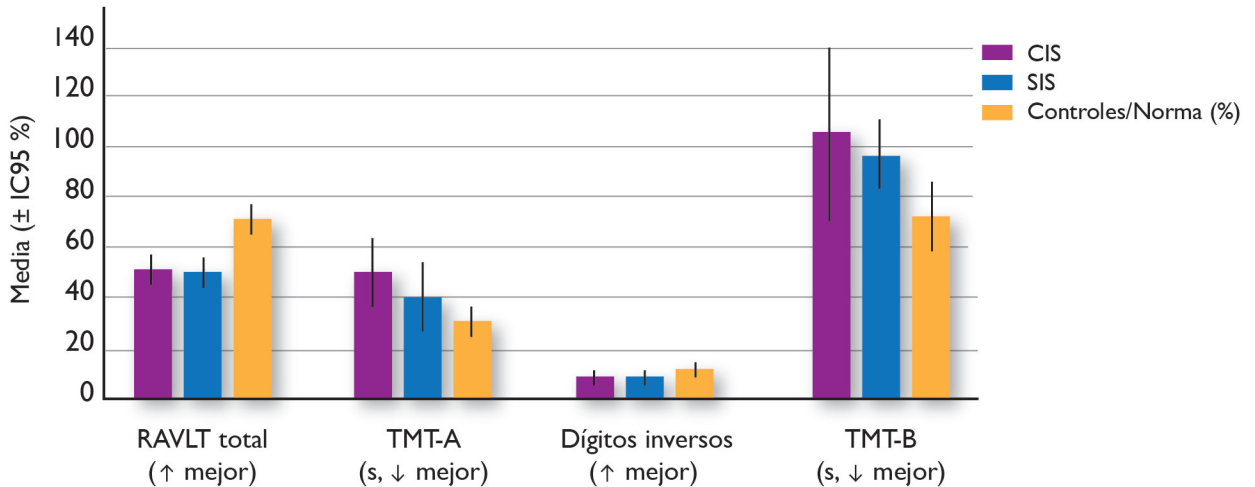
### Discusión

El presente estudio exploró el rendimiento neuropsicológico en pacientes bipolares eutímicos con y sin antecedentes de intentos suicidas, en comparación con controles sanos. Los resultados indican que, en general, CIS y SIS comparten un perfil de déficit cognitivo característico del trastorno bipolar, pero con algunas diferencias puntuales que podrían estar asociadas a la historia de conducta suicida.

En primer lugar, la ausencia de diferencias robustas entre CIS y SIS en la mayoría de los dominios (memoria episódica, memoria de trabajo directa, Stroop, fluencia verbal) concuerda con trabajos previos que han encontrado un patrón global de alteración cognitiva en el trastorno bipolar, independientemente del historial suicida (Bourne et al., 2013; Bostock et al., 2017). Este hallazgo refuerza la noción de que los déficits cognitivos constituyen un rasgo relativamente estable y transdiagnóstico de la enfermedad, observable incluso en fases de eutimia (Robinson et al., 2006; Bora et al., 2009; Mann-Wrobel et al., 2011).

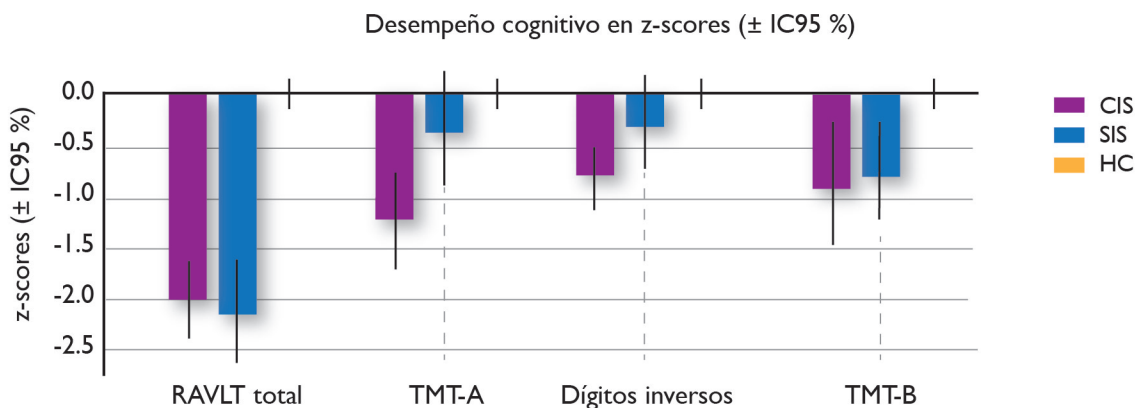
No obstante, emergieron señales diferenciales en tareas específicas. En el WCST, los CIS completaron

**Figura 2.** Comparación de CIS, SIS y controles sanos en cuatro pruebas (RAVLT total, TMT-A, Dígitos inversos y TMT-B): medias  $\pm$  IC95 %



Nota: Medias  $\pm$  IC95 % para CIS (n=15), SIS (n=16) y controles/normalidad (HC: RAVLT, TMT-A, TMT-B y Dígitos inversos n=46). En pruebas cronometradas (TMT) menor es mejor; en las demás, mayor es mejor. IC95 % calculados según tabla; contrastes con HC mediante t de Welch y entre CIS-SIS con t de Student, p bilaterales sin corrección por multiplicidad.

**Figura 3.** Desempeño cognitivo en pacientes bipolares con (CIS) y sin intentos suicidas (SIS) frente a controles sanos (HC), expresado en z-scores ( $\pm$ 95 % IC)



Nota: Cada panel muestra la media de z-scores con intervalos de confianza al 95 %. Los valores positivos indican mejor rendimiento relativo al promedio normativo/control, y los negativos, peor rendimiento. En pruebas cronometradas (TMT-A, TMT-B) los z-scores fueron invertidos para mantener la misma dirección interpretativa.

menos categorías que los SIS, sugiriendo una mayor dificultad en la generación de estrategias y la flexibilidad cognitiva. Este hallazgo se alinea con estudios que han asociado la disfunción ejecutiva con conductas de riesgo, incluyendo el suicidio, en pacientes psiquiátricos (Richard-Devantoy, Berlim, & Jollant, 2014). Aun cuando este efecto debe interpretarse con cautela por el número de comparaciones y el tamaño muestral, resulta clínicamente relevante por el rol central de la flexibilidad cognitiva en la capacidad de adaptación y regulación conductual.

Más interesante aún fue el patrón observado en TMT-A y dígitos inversos: solo los CIS mostraron déficits significativos frente a los controles, mientras que los SIS no difirieron de estos. Esto sugiere que la velocidad de procesamiento y la manipulación de información en memoria de trabajo podrían constituir dominios de interés para el estudio de la vulnerabilidad suicida en el trastorno bipolar. Estudios previos han reportado hallazgos similares, describiendo enlentecimiento cognitivo y déficits en procesos de control ejecutivo como posibles correlatos neuropsicológicos de la conducta suicida (Richard-Devantoy, Olié, Guillaume, & Courtet, 2016). Este patrón es coherente con modelos neurobiológicos que vinculan disfunción de redes fronto-subcorticales con impulsividad, rigidez cognitiva y dificultades en la regulación emocional, factores que se han implicado de manera reiterada en el riesgo suicida. El perfil CIS —con afectación de atención rápida (TMT-A) y memoria de trabajo (Dígitos inversos) no replicada en SIS frente a controles— apunta a una ineficiencia frontotemporal de interés para el riesgo suicida; se trata, no obstante, de una hipótesis a confirmar.

Nuestros hallazgos también se insertan en la literatura internacional que ha documentado, mediante revisiones y metaanálisis, un vínculo entre disfunción ejecutiva y suicidabilidad en distintos trastornos psiquiátricos (Richard-Devantoy, Berlim, & Jollant, 2014; Richard-Devantoy, Olié, Guillaume, & Courtet, 2016). En particular, la alteración de la velocidad de proceso atencional y la dificultad para manipular información en memoria de trabajo podrían reflejar una menor eficiencia de los circuitos frontales y de redes de control inhibitorio, procesos neurocognitivos que regulan tanto la flexibilidad como la inhibición de respuestas impulsivas. Esta convergencia entre datos clínicos y modelos neurobiológicos sugiere que los déficits observados en CIS podrían reflejar dimensiones cognitivas relevantes para comprender la vulnerabilidad suicida, aunque su significado clínico requiere confirmación en estudios prospectivos.

Desde una perspectiva aplicada, la diferenciación observada adquiere relevancia clínica porque indica que pruebas breves y de uso común, como el TMT-B y el subtest de dígitos inversos, podrían aportar información complementaria en la evaluación clínica del riesgo suicida. No obstante, estos resultados deben interpretarse como exploratorios, dado el tamaño muestral y el diseño transversal del estudio, y requieren replicación en muestras mayores y diseños longitudinales.

En síntesis, aunque CIS y SIS compartieron un perfil globalmente similar, su contraste con controles delineó un patrón diferencial: los CIS mostraron alteraciones adicionales en velocidad de proceso atencional (TMT-A) y memoria de trabajo (dígitos inversos), mientras que los SIS evidenciaron mayor compromiso en el *set-shifting* (TMT-B). En términos cuantitativos, los CIS difirieron de los controles en tres de cuatro dominios (RAVLT, TMT-A y dígitos inversos), y los SIS en dos (RAVLT y TMT-B), en consonancia con la ausencia de diferencias directas CIS-SIS y sugiriendo posibles vías cognitivas parcialmente distintas asociadas a la vulnerabilidad suicida.

El hecho de que tanto CIS como SIS presentarían déficits marcados en RAVLT y TMT-B refuerza la hipótesis de que los dominios de memoria verbal y velocidad de procesamiento constituyen núcleos de disfunción compartida en el trastorno bipolar. La mayor alteración de CIS en pruebas más demandantes de control atencional y memoria de trabajo podría reflejar un subtipo de disfunción más severo, con implicancias pronósticas. Desde una perspectiva clínica, esta diferenciación podría orientar futuras investigaciones sobre herramientas cognitivas complementarias para la evaluación del riesgo suicida, más que constituir por sí misma un instrumento de tamizaje.

Estos hallazgos también abren preguntas para futuras investigaciones. Por ejemplo, si las alteraciones observadas en CIS reflejan un fenotipo cognitivo más severo ligado a la vulnerabilidad suicida, cabría explorar su estabilidad en estudios longitudinales, así como su interacción con factores clínicos (curso de enfermedad, severidad y número de episodios previos, hospitalizaciones) y biológicos (funcionamiento de redes ejecutivas, marcadores neurofisiológicos). También resulta relevante examinar cómo intervienen variables como la medicación, la comorbilidad ansiosa o el abuso de sustancias, factores que pueden modular tanto el rendimiento cognitivo como el riesgo suicida.

En suma, este estudio aporta evidencia de que, aunque el perfil cognitivo alterado es común en pacientes bipolares, ciertos dominios —en particular, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo— podrían re-

presentar áreas cognitivas relevantes para comprender la vulnerabilidad suicida. Si se replican en muestras más amplias y diseños longitudinales, estos hallazgos podrían contribuir al desarrollo de modelos de estratificación del riesgo y al diseño de programas de rehabilitación cognitiva específicos para esta población.

## Limitaciones

El estudio es transversal y con un tamaño muestral reducido (CIS n=15; SIS n=16), lo que limita la potencia estadística y ensancha los intervalos de confianza. La muestra fue obtenida mediante un muestreo no probabilístico a partir de la práctica ambulatoria de los investigadores, lo que puede limitar la generalización de los resultados. Los controles sanos no estuvieron completamente apareados por edad y escolaridad. No se controlaron sistemáticamente variables clínicas relevantes (subtipo de trastorno bipolar, curso de la enfermedad, número de episodios previos), ni la exposición a medicación, posibles confusores del rendimiento cognitivo. Tampoco se dispuso de estimaciones de CI premórbido ni de una evaluación sistemática de comorbilidades psiquiátricas o médicas. Además, las comparaciones se realizaron sin corrección por multiplicidad y los análisis bayesianos tuvieron un carácter exploratorio. Estos factores obligan a interpretar los resultados con cautela y refuerzan la necesidad de replicación en estudios mayores, con muestras mejor apareadas y diseños longitudinales.

## Conclusiones

Los pacientes bipolares eutímicos, con o sin intentos suicidas, mostraron un perfil cognitivo alterado frente a controles, particularmente en memoria verbal y en velocidad de procesamiento atencional/ejecutivo. La comparación directa entre CIS y SIS reveló diferencias modestas, con una señal puntual en WCST–categorías y un patrón diferencial en el que los CIS exhibieron déficits en TMT-A y dígitos inversos, mientras que los SIS no difirieron de los controles.

En conjunto, estos resultados sugieren que la lentificación de los procesos cognitivos atencionales y de la memoria de trabajo podría representar un dominio cognitivo de interés para comprender la vulnerabilidad suicida en el trastorno bipolar. Si se replican en muestras más amplias y en diseños longitudinales, estos hallazgos podrían contribuir a orientar la evaluación cognitiva y al desarrollo de estrategias de intervención o rehabilitación cognitiva más específicas.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Referencias bibliográficas

- Barrera, A., Vázquez, G., Tannenhaus, L., Lolich, M., Herbst, L. (2013). Theory of mind and functionality in bipolar patients with symptomatic remission. *Rev Psiquiatr Salud Ment.*;6(2):67-74. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2012.07.004>
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1–2), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
- Bostock, E. C. S., Kirkby, K. C., & Garry, M. I. (2017). Systematic review of cognitive function in euthymic bipolar disorder and pre-surgical temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 133. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00133>
- Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., et al. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: An individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 149–162. <https://doi.org/10.1111/acps.12133>
- Lolich, M., Romero, E., & Vázquez, G. (2016). Temperamentos afectivos y edad de inicio en pacientes bipolares tipo II. *Revista De Psicología*, 25(1). <https://doi.org/10.5354/0719-0581.2016.41938>
- Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: An update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders*, 13(4), 334–342. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x>
- Martínez-Arán, A., Jiménez, E., Montejo, L., Solé, B., Torrent, C., & Sánchez-Moreno, J. (2025). Cognitive functioning in bipolar disorder. En I. C. Passos, M. Berk, & F. Kapczinski (Eds.), *Bipolar disorder: An evidence-based clinical guide* (pp. 355–380). Springer Nature Switzerland AG. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-85519-1\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-031-85519-1_18)
- Richard-Devantoy, S., Berlim, M. T., & Jollant, F. (2014). A meta-analysis of neuropsychological markers of vulnerability to suicidal behavior in mood disorders. *Psychological Medicine*, 44(8), 1663–1673. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002304>
- Richard-Devantoy, S., Olié, E., Guillaume, S., & Courtet, P. (2016). Decision-making in unipolar or bipolar suicide attempters. *Journal of Affective Disorders*, 190, 128–136. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.001>
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., et al. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93(1–3), 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.016>
- Romero, E., Holtzman, J. N., Tannenhaus, L., Monchablon, R., Rago, C. M., Lolich, M., Vázquez, G. H. (2016). Neuropsychological performance and affective temperaments in Euthymic patients with bipolar disorder type II. *Psychiatry Res.*, 30;238:172-180. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.032>. Epub 2016 Feb 17. PMID: 27086230.
- Schaffer, A., Isometsä, E. T., Azorin, J. M., Cassidy, F., Goldstein, T., Rihmer, Z., ... Yatham, L. N. (2015). International Society for Bipolar Disorders Task Force report on suicide in bipolar disorder: Knowledge gaps and research priorities. *Bipolar Disorders*, 17(1), 1–26. <https://doi.org/10.1111/bdi.12271>
- Yun, J. Y., Choi, S. H., Park, S. et al. (2023). Association of executive function with suicidality based on resting-state functional connectivity in young adults with subthreshold depression. *Sci Rep* 13, 20690. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48160-y>

# Validación al español de un inventario de estresores y situaciones positivas cotidianas, en una población de mujeres embarazadas

*Spanish validation of an inventory of daily hassles and uplift scale in a population of pregnant women*

Gustavo Izbizky<sup>1</sup>, Mario Sebastiani<sup>2</sup>

<https://doi.org/10.53680/vertex.v37i172.1013>

## Resumen

**Introducción:** El estrés materno se asocia con resultados perinatales adversos. Las investigaciones se centran fundamentalmente en la medición de estímulos. La interacción entre las demandas del entorno y la capacidad para hacer frente a estas demandas fue menos explorada. El inventario de estresores y situaciones positivas cotidianas en personas embarazadas (CDHUS) es una herramienta atractiva, ya que permite el análisis de un amplio espectro de factores que pueden ser tanto estresantes como positivos. Dado que la mayoría de las escalas se han desarrollado en lengua inglesa, el objetivo de este estudio fue llevar a cabo una validación y adaptación transcultural de la CDHUS en el embarazo. **Material y métodos:** Se adoptó el procedimiento de traducción repetida hacia adelante y hacia atrás. Se realizó un estudio de corte transversal para evaluar las características psicométricas del instrumento en gestantes con embarazo único de 19 a 45 años. Se evaluó la validez convergente frente a los instrumentos de ansiedad, estrés y calidad de vida. **Resultados:** Se dispone de 257 cuestionarios para el análisis. El índice de validez de contenido fue de 0.61. Hubo una correlación moderada entre el CDHUS y las otras escalas. El coeficiente alfa de Cronbach para la escala de problemas fue de 0.89. Un análisis de componentes principales mostró seis factores diferenciados. **Conclusión:** Este trabajo arrojó una versión española del CDHUS, la cual mostró buena confiabilidad y validez de constructo. El instrumento puede ser utilizado en futuras investigaciones dentro del campo del estrés psicosocial y los resultados gestacionales adversos.

**Palabras claves:** estrés materno, problemas del embarazo, medición de estrés, validación transcultural

## Abstract

**Introduction:** Maternal psychosocial stress has been associated with adverse perinatal outcomes. Much research is focused on stimuli measurement, other approaches include consideration of the interaction between environmental demands and the power of the individual to deal with these demands, less attention has been paid to constructive thinking.

The Combined Daily Hassles and Uplifts Scale (CDHUS) is a particularly attractive tool for use in research, because it allows the analysis of a wide spectrum of factors that can be both stressful and comforting. As most scales have been developed in English-speaking, the aim of this study was to carry out a cross-cultural validation and adaptation of the CDHUS during each trimester of pregnancy. **Participants, ethics and methods:** To produce a target language version that is conceptually equivalent to the source instrument the repeated forward-backward translation procedure was adopted. A cross sectional study was performed to evaluate the psychometric features of the instrument in pregnant

---

RECIBIDO 12/2/2024 - ACEPTADO 21/4/2025

<sup>1</sup>Médico, Magister en Efectividad Clínica, Servicio de Obstetricia, Hospital Italiano de Buenos Aires. Departamento de Clínica Tocoginecológica, Universidad del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-8511-5733>

<sup>2</sup>Doctor en Medicina, Servicio de Obstetricia, Hospital Italiano de Buenos Aires. <https://orcid.org/0000-0001-6222-1392>

### Autor correspondiente:

Gustavo Izbizky

[gustavo.izbizky@hospitalitaliano.org.ar](mailto:gustavo.izbizky@hospitalitaliano.org.ar)

**Lugar de realización del estudio:** Servicio de Obstetricia, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.



women with singleton pregnancy aged 19-45 years. STAI, PSS, and EQ-5d were used to assess convergent validity. Results: 257 questionnaires were available for analysis. General content validity index (CVI) was 0.61. There was a moderate correlation between the CDHUS and the other scales. Cronbach's alpha coefficient for the scale of problems was 0.89. A principal component analysis showed six differentiated factors. Conclusion: This work yielded a Spanish version of the CDHUS, which showed good reliability and construct validity. The instrument can be used in future research within the field of psychosocial stress and adverse gestational outcomes.

**Keywords:** maternal stress, pregnancy complications, stress measurement, cross cultural validation

## Introducción

La salud mental materna es una preocupación permanente en la práctica obstétrica cotidiana, como lo reflejan las distintas guías de práctica clínica (NICE, 2014; ACOG, 2018; Shea, 2024).

El estrés, la ansiedad y la depresión prenatal suelen presentarse juntas, y a menudo, se acompañan de depresión y/o ansiedad posnatal. La importancia de estudiar el estrés durante el embarazo radica en la asociación descrita entre el estrés materno, los resultados perinatales adversos y los eventos tempranos de la vida y el riesgo posterior de enfermedad (Gluckman, 2008; Hanson, 2014; Lobel, 1992; Traylor, 2020).

Los mecanismos que subyacen a la asociación entre factores de riesgo psicosociales y los resultados adversos del embarazo siguen siendo desconocidos (Lobel, 1992; Staneva, 2015; Traylor, 2020), sin embargo, la hormona liberadora de corticotrofina desempeña un papel clave en la coordinación de la respuesta endocrina, inflamatoria, inmunitaria y vascular de las mujeres embarazadas a los factores estresantes (Wadhwa, 2001a; Wadhwa, 2001b). Por otra parte, los glucocorticoides, que son hormonas fundamentales en la respuesta al estrés, han sido implicados en los mecanismos de programación al riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles del adulto durante el desarrollo embrionario (Hanson, 2014).

Existe un cúmulo significativo de investigación sobre el estrés, sin embargo, la definición y la conceptualización de este fenómeno, ha sido inconsistente no existiendo un patrón oro para su medición. Pueden hallarse una serie de modelos que intentan explicar el estrés, los cuales se pueden agrupar en una de las siguientes categorías generales: 1) aquellos que se enfocan en los estresores externos; 2) los que se centran en las respuestas al estrés; y 3) aquellos que enfatizan la interacción entre las evaluaciones individuales de la demanda impuesta y su capacidad de respuesta. En consecuencia, el enfoque varía según el énfasis puesto

en algunas de las características centrales que describen el fenómeno del estrés: el estímulo, la respuesta o la interacción estímulo-respuesta (Cohen, 1997).

El estrés es un constructo multidimensional que comprende la exposición a eventos, las percepciones del estrés y las respuestas fisiológicas al mismo, aunque se carece de patrón oro para medirlo. Existen numerosos y disímiles modelos que intentan explicar el estrés psicosocial, objetivo que no es parte de este trabajo, desde alguno de los siguientes enfoques de forma específicas o en forma multidimensional: los estresores; la apreciación individual de los estímulos; las respuestas al estrés; las capacidades individuales para el afrontamiento, la interacción entre las evaluaciones individuales de la demanda impuesta y su capacidad de respuesta; etc. (Huizink, 2004; DiPietro, 2008). Se puede consultar una descripción detallada de los instrumentos generales de medición de estrés en el texto de Cohen et al. (Cohen, 1997) o revisiones más recientes (Carpenter, 2016; Dorsey, 2022).

Durante mucho tiempo, gran parte de la investigación se centró en la medición de estímulos (Holmes, 1967); sin embargo, resultan más atractivos otros enfoques que incluyen la consideración de la interacción entre las demandas del entorno y el poder del individuo para hacer frente a estas demandas sin exceder los recursos disponibles (Lazarus, 1993). Entre los eventos estresantes, se caracterizó la búsqueda de los acontecimientos dramáticos medidos por las escalas mencionadas; sin embargo, los eventos cotidianos no dramáticos (mucho más frecuentes) podrían ser incluso más relevantes para la adaptación y la salud (DeLongis, 1988).

En contrapartida a los factores estresantes, el pensamiento constructivo es importante debido a la evidencia que muestra que predice el ajuste psicológico y el comportamiento durante el embarazo (Park, 1997; Lobel, 2002).

Sin embargo, al carecer de instrumento de pesquisa prácticos para la consulta ambulatoria habitual, validados y consistentes, más allá de los que buscan

depresión, el estrés, los estados de ánimo, y la ansiedad, perinatales, suelen pasar desapercibidos para los profesionales sanitarios.

El inventario de estresores y situaciones positivas cotidianas en personas embarazadas (Combined Daily Hassles and Uplifts Scale, CDHUS por sus siglas en inglés), es una herramienta particularmente atractiva para su uso en investigación, ya que permite el análisis de un amplio espectro de factores que pueden ser tanto estresantes como reconfortantes (Lazarus, 1989).

Una laguna importante en la investigación con escalas es que la mayoría se han desarrollado en países de habla inglesa y hay relativamente pocas mediciones que se hayan construido adecuadamente o traducido y evaluado adecuadamente en entornos culturales de habla no inglesa.

Por esta razón, el objetivo principal de este estudio fue llevar a cabo una validación y adaptación transcultural del Inventario Combinado de Estresores y Situaciones Positivas durante cada trimestre del embarazo.

## Material y métodos

### Traducción

Se adoptó el procedimiento de traducción-retrotraducción para producir una versión en español que sea conceptualmente equivalente al instrumento de origen (Guillemin, 1993), que es el más utilizado en el proceso de adaptación transcultural de un instrumento.

El procedimiento se dividió en cuatro fases. La fase 1 consistió en crear dos versiones de la escala original traducidas al español y unificarlas. Con este fin, se realizaron dos traducciones independientes al español argentino realizadas por traductores profesionales. Se enfatizó la equivalencia semántica y no literal, tratando de dar sentido a los artículos sin cambiar el significado o la intención de la versión original. Se discutieron los errores y las interpretaciones divergentes para obtener una versión consensuada.

La fase 2 consistió en producir una versión retrotraducida. Para ello, el instrumento de consenso fue sometido a traducción inversa por un traductor cuya lengua materna fuera el inglés y con amplia experiencia y conocimiento de la lengua española en su versión local para adaptar el instrumento al contexto cultural, con el fin de evaluar la equivalencia semántica. Este traductor no tenía información sobre los objetivos del proyecto y las características del material original para eliminar el sesgo.

La fase 3 consistió en verificar la equivalencia entre la escala original y la versión retrotraducida. La fase 4 consistió en continuar con la traducción directa e

inversa hasta alcanzar una equivalencia satisfactoria. Los documentos de origen se compararon con las diferentes versiones de la traducción y la traducción inversa para obtener la versión piloto.

La escala por validar, sobre la que se realizó el procedimiento descrito, fue el inventario de estresores y situaciones positivas cotidianas, que consta de 53 elementos redactados para que la persona encuestada pueda indicar si un artículo determinado es un estresor, una situación reconfortante o ambas. La herramienta permite medir la frecuencia y la gravedad de cada uno de los artículos. Este instrumento es una forma abreviada de la Escala de Molestias Diarias, desarrollada por Lazarus y Folkman (1989) que en su forma original consta de 117 artículos. Cada elemento se califica de acuerdo con una escala de Likert de cuatro puntos que requiere una puntuación de 0 = Ninguno o No ocurrió con frecuencia a 3 = Con mucha frecuencia. El instrumento tiene 3 puntajes generales (global, estresores y situaciones reconfortantes) que se usaron para el análisis, que son las mismas que en el idioma original y que constan de: 1) la frecuencia, que es el recuento del número de ítems marcados (puede variar de 0 a 53); 2) el índice de gravedad, que es la suma de las puntuaciones de hasta 3 puntos, que puede variar entre 0 y 159 (3 x 53); y 3) la intensidad, que es el índice de gravedad dividido por la frecuencia, que oscila entre 0 y 3. La puntuación de este último es un índice de la intensidad (fuerza de la experiencia).

### Prueba piloto

Esta última se administró a diez mujeres embarazadas para evaluar la validez aparente, la equivalencia conceptual, la interpretabilidad, aceptabilidad, la comprensión y la factibilidad de la administración. Después de identificar las dificultades, sus causas y proponer las soluciones, se elaboró la versión final utilizada en este estudio.

## Métodos

### Diseño

Para evaluar las características psicométricas del instrumento, se realizó un estudio de corte transversal.

### Población

Los instrumentos del estudio (ver más adelante) se aplicaron en forma autoadministrada a una muestra de conveniencia de mujeres embarazadas, con un embarazo simple, de 19 a 45 años de edad, sin condiciones crónicas, que asistían al control prenatal. Se elaboró un cuestionario demográfico y obstétrico para

recopilar información sobre la edad de la participante, la edad gestacional, el estilo de vida, la situación económica, laboral, educativa y los antecedentes obstétricos de la participante. Se realizó un muestreo por conveniencia de mujeres no embarazadas de 19 a 45 años por cuotas de acuerdo con la distribución etaria de las gestantes para contar con datos de referencia de nuestra población.

### Análisis estadístico

Se estimó un tamaño de muestra de al menos 250 mujeres embarazadas distribuidas a lo largo de los tres trimestres (cada mujer fue encuestada una sola vez) y 100 mujeres no embarazadas que acudieron a controles ginecológicos, para tener datos de control para una población de mujeres no embarazadas, de acuerdo con la sugerencia de incluir al menos cinco sujetos por artículo, con un mínimo de 100 sujetos, independientemente del número de artículos (Garsuch, 1983).

Se utilizaron como estadísticos descriptivos la media, la desviación estándar, el rango y las frecuencias. Las diferencias entre las variables continuas se probaron para determinar su significación mediante una prueba *t* no pareada si se distribuyen normalmente, y la prueba de suma de rangos de Wilcoxon en caso contrario. Para las variables categóricas se utilizó la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher (ver Figura 1).

### Validez, confiabilidad y exactitud

Dado que no existe un patrón oro se desarrollaron varias hipótesis aplicando en forma convergente otros instrumentos que pudieran evaluar dominios similares. Los instrumentos utilizados para este fin fueron: el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) de Spielberger. Comprende 2 escalas autoadministradas

para medir 2 conceptos distintos de ansiedad, estado de ansiedad y rasgo de ansiedad. El estado de ansiedad se conceptualizó como un estado emocional transitorio, mientras que el rasgo se refiere a diferencias individuales relativamente estables en su propensión a la ansiedad.

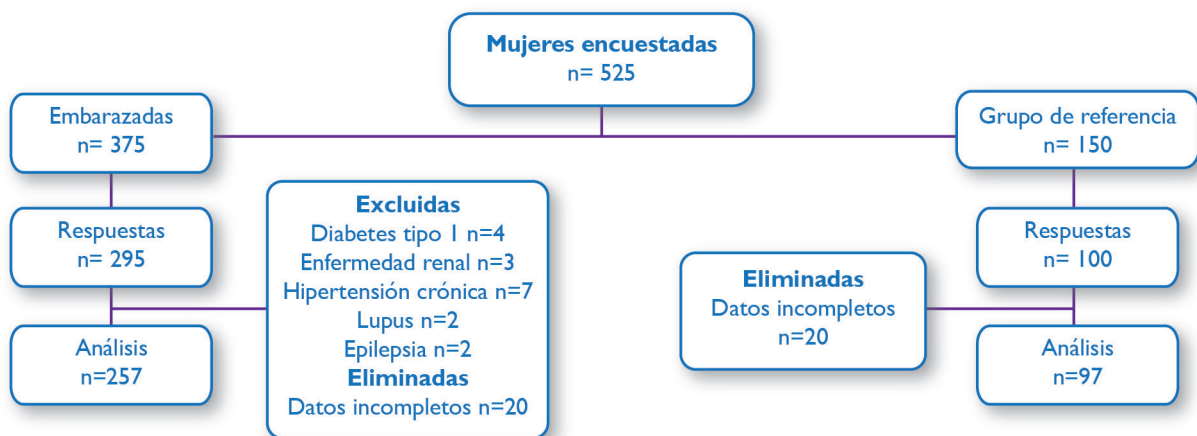
Para obtener las puntuaciones de cada una (S-ansiedad y T-ansiedad) se realiza la suma de las puntuaciones ponderadas para los veinte artículos que componen cada escala. El puntaje global se obtiene de la suma de todos los elementos (Spielberger, 1983).

También se utilizó la Escala de Estrés Percibido (PSS, por sus siglas en inglés) (Cohen, 1983), una escala de 14 artículos que evalúa el estrés percibido o las respuestas al estrés durante el mes anterior. Cada artículo se presenta con un formato tipo escala de Likert de 5 puntos, que requiere que el individuo dé un puntaje para los artículos considerados positivos o estresantes. La puntuación directa obtenida indica que a una mayor puntuación corresponde un mayor nivel de estrés percibido.

Finalmente, se administró el EQ-5D (Augustovski, 2009), un instrumento genérico de medición del estado de salud, multilingüe y multicultural. Está compuesto por dos partes: el sistema descriptivo y una escala analógica visual. El primero consiste en una descripción de los estados de salud posibles, en cinco dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades cotidianas, dolor-disconfort, y ansiedad-depresión). La segunda parte del EQ-5D consiste en una escala visual analógica (EVA), en forma de termómetro, cuyos extremos aparecen etiquetados como “peor estado de salud imaginable” y “mejor estado de salud imaginable”, con puntuación de 0 a 100.

Se elaboraron distintas hipótesis como que aque-

Figura 1.



llas mujeres con los peores resultados en la escala de dificultades tuvieran peores resultados tanto en la escala STAI como en la PSS y valores más bajos en la Escala Visual Analógica del EQ-5D.

Para evaluar la validez de contenido, se pidió a 10 especialistas en obstetricia y 6 obstétricas con más de 10 años de experiencia, que evaluaran el contenido perinatal. Los revisores clasificaron cada uno de los 53 artículos como relevantes o no relevantes para las mujeres embarazadas, se calculó el índice de validez de contenido según el método descrito por Lynn para el CDHUS (Lynn, 1985).

Para la consistencia interna del instrumento CDHUS se calculó el coeficiente de profecía de Cronbach y Spearman-Brown por correlación ítem-total (Streiner, 2015).

Para analizar la posible estructura de los datos sin imponer ningún modelo previo, se realizó un análisis factorial exploratorio con el objeto de identificar las principales dimensiones en función de una encuesta.

El instrumento está licenciado por MindGarden (MindGarden, Inc. Menlo Park, CA 94025 USA), se solicitó la autorización y licencia para la realización de este trabajo académico.

Para la carga de los datos se utilizó MS Excel (Mi-

crosoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA, USA) y para el análisis de los datos el Stata 12.0 (Stata Corporation, 4905 Lakeway Drive, Collage Station, TX, 77845, USA).

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires revisó y aprobó esta investigación (número 1328). Todas las personas participantes dieron su consentimiento informado oral para ser incluidas en el estudio.

## Resultados

Un total de 375 mujeres fueron invitadas a participar, luego de las exclusiones quedaron para análisis: 257 pacientes embarazadas y 97 mujeres en el grupo de referencia (ver Figura 1).

Las características demográficas basales de las mujeres encuestadas se pueden ver en la Tabla 1.

Hubo pequeñas divergencias en la redacción del cuestionario traducido al español, principalmente debido a las características de las oraciones, breves y transitivas en inglés en 14 ítems, resueltas por consenso.

En la Tabla 2 se muestran las puntuaciones del cuestionario de las gestantes por trimestre, no encontrándose diferencias entre los mismos.

**Tabla 1.** Características demográficas de las participantes del estudio

	Embarazadas n=257		Grupo de referencia n=97		p
	n	%	n	%	
Edad (años) (media, desvío estándar)	32.6	5.7	31.3	7.4	0.06
Educación (años) (media, desvío estándar)	16	3	14	2	<0.010
Problemas para quedar embarazada					
Sí	29	11.3	10	10.3	0.790
No	228	88.7	87	89.7	
Historia de embarazos					
0	119	46.4	46	47.7	0.851
1	71	27.6	31	32.0	0.422
2	46	17.8	12	12.6	0.210
>2	21	8.2	8	7.7	0.978
Historia de partos					
0	144	56	51	52.8	0.319
1	75	29.2	32	33.3	0.487
2	29	11.3	10	10.2	0.794
>2	9	3.5	4	3.7	0.781
¿Historia de enfermedades severas?					
Sí	20	7.7	8	8.3	0.885
No	237	92.3	89	91.7	

**Tabla 1.** Características demográficas de las participantes del estudio (Continúa de la página 19)

¿Historia familiar de enfermedades severas?					
Sí	125	48.6	49	50.6	0.753
No	132	51.4	48	49.4	
¿Ha cuidado personas con enfermedades severas?					
Sí	24	9.3	14	14.6	0.167
No	233	90.7	83	85.4	
Tabaquismo					
No	129	50.2	71	72.9	0.040
Ex fumadora	112	43.6	16	16.7	0.010
Fumadora activa	16	6.2	10	10.4	0.264
Actividad					
Empleada	215	83.6	76	78.4	0.244
Estudiante	4	1.5	4	4.1	0.147
Ama de casa	26	10.1	10	10.4	0.957
Buscando trabajo	5	2.0	3	3.0	0.517
Otros	7	2.8	4	4.1	0.498

En la *Tabla 3* se muestra la comparación de los puntajes de los instrumentos entre las embarazadas y el grupo de referencia, encontrándose diferencias significativas en todos los puntajes menos uno (la escala analógica visual del EQ-5D), resaltando la importancia de que las embarazadas constituyen un grupo particular (ver *Tabla 3*).

El panel de expertos indicó como poco importantes para eventos específicos del embarazo a 34/53 artículos (64 %). El índice de validez de contenido general (IVC) fue de 0.61, mientras que el IVC para eventos perinatales fue de 0.53, lo que para un panel de 16 observadores es aceptable (valor mínimo 0.49) para un instrumento (Schipper, 1975).

La validez de constructo del CDHUS se analizó mediante su correlación con el STAI, PSS y EQ-5D. Las mujeres con peores resultados en la escala de dificultades presentaron peores resultados en las escalas de ansiedad del STAI (T-anx y S-anx), por otra parte, la frecuencia de estresores del CDHUS tuvo una correlación moderada con las puntuaciones T-anx y S-anx del STAI ( $r = 0.3302$  y  $r = 0.4199$  respectivamente) aunque estadísticamente significativa (ambas  $p < 0.001$ ). También se observó una correlación moderada pero estadísticamente significativa entre la frecuencia de estresores del CDHUS y la puntuación PSS ( $r = 0.4057$ ,  $p < 0.001$ ). Por otro lado, el grupo de gestantes mostró puntuaciones significativamente más

**Tabla 2.** Comparación de los puntajes de los diferentes instrumentos administrados entre los tres trimestres en mujeres embarazadas

	Primer trimestre n= 52		Segundo trimestre n= 83		Tercer trimestre n= 122		$p^{\infty}$
	Media	ds	Media	ds	Media	ds	
CDHUS <sup>§</sup> estresores	36.3	20.6	38.3	19.2	38.0	19.7	0.8
CDHUS <sup>§</sup> reconfortantes	76.1	22.1	73.7	23.9	70.5	21.3	0.5
STAI <sup>*</sup>	73.6	16.1	74.2	16.7	78.4	16.4	1.0
S-anx <sup>+</sup>	36.3	10.1	36.1	9.3	38.6	10.2	0.6
T-anx <sup>§</sup>	37.3	7.4	38.1	9.1	39.8	8.2	0.2
PSS <sup>#</sup>	20.2	6.6	21.3	7.7	22.0	7.2	0.2
EQ-5D <sup>¶</sup> _EAV <sup>¶</sup>	82.4	13.5	82.4	11.4	80.6	14.7	0.05

ds: desvío estándar; <sup>§</sup> CDHUS: Combined Hassles and Uplift Scales; <sup>\*</sup>STAI: State-Trait Anxiety Inventory global score; State-Trait Anxiety Inventory; <sup>+</sup>S-anx: state anxiety scale STAI; <sup>§</sup>T-anx: trait anxiety scale STAI; <sup>#</sup>PSS: Perceived Stress Scale, <sup>¶</sup>EQ-5D EAV Escala Analógica Visual. <sup>∞</sup> análisis de varianza.

**Tabla 3.** Comparación de los puntajes de los diferentes instrumentos entre embarazadas y el grupo de referencia

	Embarazadas n= 257		Grupo de referencia n= 97		p
	Media	ds	Media	ds	
Estresores CDUHS <sup>§</sup>	38.0	19.7	47.4	16.6	0.0022
Situaciones positivas CDUHS <sup>§</sup>	72.7	22.4	55.3	23.9	0.0001
STAI <sup>*</sup>	76.1	16.5	64.5	27.9	0.0001
S-anx <sup>*</sup>	37.3	10.0	32.6	14.4	0.0060
T-anx <sup>§</sup>	38.8	8.4	31.9	14.0	0.0001
PSS <sup>#</sup>	22.0	5.5	23.7	8.0	0.0450
EQ-5D_EAV <sup>Ω</sup>	81.6	13.5	80.7	9.8	0.6545

ds: desvío estándar; <sup>§</sup>CDHUS: Combined Hassles and Uplift Scales; <sup>\*</sup>STAI: State-Trait Anxiety Inventory global score State-Trait Anxiety Inventory; <sup>\*</sup>S-anx: state anxiety scale STAI; <sup>§</sup>T-anx: trait anxiety scale STAI; <sup>#</sup>PSS: Perceived Stress Scale, <sup>Ω</sup>EQ-5D EAV.

altas en la escala de situaciones reconfortantes (72.7 vs. 55.3,  $p < 0.01$ ) (ver Tabla 4).

Según la hipótesis planteada, hubo una correlación positiva entre la escala de problemas y todas las puntuaciones del STAI (global, S-anx y T-anx) y el PSS. Las mujeres con resultados positivos en el artículo sobre ansiedad-depresión en el EQ-5D tuvieron puntuaciones más altas en la escala de estresores ( $32.9 \pm 17.8$  vs.  $43.7 \pm 20.2$ ,  $p < 0.001$ ).

Otro hallazgo fue la observación de una correlación inversa moderada pero estadísticamente significativa entre la puntuación global de las situaciones reconfortantes y el puntaje global de las escalas de ansiedad T-anx y S-anx del STAI, así como con la puntuación PSS ( $r = -0.3990$ ;  $r = -0.3148$ ;  $r = -0.3429$  respectivamente,  $p < 0.001$ ), y en el EQ-5D ( $r = -0.3488$ ,  $p < 0.001$ ), confirmándose la convergencia entre los diferentes instrumentos (ver Tabla 5).

Se analizó la asociación entre las puntuaciones de la escala y las diferentes variables demográficas (edad de la participante, la edad gestacional a la realización del cuestionario, estilo de vida, la situación económica, laboral, educativa y los antecedentes obstétricos de la participante) no encontrándose asociación alguna.

Se analizó la consistencia interna del CDHUS y la equivalencia de las diferentes preguntas a través de la matriz de correlaciones tanto para problemas como para situaciones reconfortantes. Se observó que un número significativo de artículos mostraron un grado de correlación inferior a 0.20, lo que se aceptó como punto de corte. El coeficiente alfa de Cronbach para la escala de problemas fue de 0.89, mientras que el de la escala de situaciones reconfortantes fue de 0.91.

Se realizó un análisis exploratorio de componentes principales para las escalas de molestias y elevaciones,

en el que se extrajo una solución de seis factores y se rotó por el método Varimax. Esta solución mostró la mejor bondad del ajuste (AIC=2280.3 y BIC= 3355.7) comparado con otras soluciones con más o menos factores (ver Tabla 6).

Hubo 4 ítems que no se cargaron en ninguno de los 6 factores de la escala de molestias.

El análisis exploratorio de la escala de situaciones reconfortantes también mostró seis factores diferenciados; sin embargo, las 53 variables no saturan cada factor de manera tan distintiva como la escala de estresores (ver Tabla 7).

Esta solución también mostró la mejor bondad del ajuste (AIC=2349.2 y BIC= 3424.5) comparado con otras soluciones con más o menos factores. Se observan una serie de preguntas que saturan claramente los dominios de la seguridad laboral, familiar y futura, y otros que lo hacen de manera ambigua en dominios que podrían referirse a la salud, el medio ambiente y los quehaceres. A través de estos, se delimitaron seis dominios claros: medio ambiente, trabajo, hogar, economía, salud, familia-interior. Se identificaron 8 elementos que podrían ser suprimidos ya que son redundantes al ser una medida del mismo estresor, la medida de consistencia interna sin esos elementos de 0.89 para la escala de problemas y 0.90 para la escala de situaciones reconfortantes.

## Discusión

El propósito de este estudio fue realizar la adaptación transcultural de un instrumento que permite medir estrés y situaciones reconfortantes en forma simultánea (CDHUS) en mujeres embarazadas durante los tres trimestres de la gestación. Los resultados arrojan una equivalencia transcultural con la versión ori-

**Tabla 4.** Inventario de estresores y situaciones positivas cotidianas en personas embarazadas (CDHUS): 10 principales estresores y situaciones positivas en embarazadas por frecuencia e intensidad

Estresores				Situaciones positivas			
Artículo	Frecuencia	Intensidad		Artículo	Frecuencia	Intensidad	
		Media	ds			Media	ds
Trabajo hogareño	0.77	1.27	0.99	Tiempo pasado con la familia	0.98	2.59	0.68
Noticias cotidianas	0.74	1.30	1.01	Tiempo pasado con la pareja	0.96	2.60	0.82
Asuntos sociales y políticos	0.71	1.21	1.01	Tiempo sola	0.96	2.30	0.88
Apariencia física	0.70	1.11	0.95	Amigos	0.95	2.40	0.89
Dinero suficiente para las necesidades	0.68	1.25	1.09	Cantidad de tiempo libre	0.93	2.12	0.96
Obligaciones familiares	0.67	1.07	0.98	Comer en casa	0.93	2.24	0.92
Arreglos de la casa	0.67	1.14	1.04	Sexo	0.92	2.13	0.99
Ser organizada	0.62	1.03	1.02	Entretenimiento fuera de casa	0.92	2.16	0.96
Características del trabajo	0.61	1.08	1.06	Padres	0.90	2.06	1.02
Carga laboral	0.61	1.11	1.09	Entretenimiento en casa	0.90	2.16	1.01

ds: desvío estándar; CDUHS: Combined Hassles and Uplift Scales.

**Tabla 5.** Coeficientes de correlación entre los diferentes instrumentos en mujeres embarazadas

	CDHUS <sup>§</sup> Estresores	CDHUS <sup>§</sup> Positivas	STAI <sup>*</sup>	S_anx <sup>+</sup>	T_anx <sup>§</sup>	PSS <sup>#</sup>	EQ-5D_EAV <sup>Ω</sup>
CDHUS <sup>§</sup> Estresores	1						
CDHUS <sup>§</sup> Positivas	-0.0014	1					
STAI <sup>*</sup>	0.4205	-0.392	1				
S_anx <sup>+</sup>	0.4199	-0.3148	0.9177	1			
T_anx <sup>§</sup>	0.3302	-0.399	0.8815	0.6214	1		
PSS <sup>#</sup>	0.4057	-0.3429	0.6957	0.5668	0.6982	1	
EQ-5D_EAV <sup>Ω</sup>	-0.3488	0.1931	-0.471	-0.4659	-0.3752	-0.3502	1

<sup>§</sup>CDHUS: Combined Daily Hassles and Uplift Scale; <sup>\*</sup>STAI: global score State-Trait Anxiety Inventory; <sup>+</sup>S-anx: state anxiety scale STAI; <sup>§</sup>T-anx: trait anxiety scale STAI; <sup>#</sup>PSS: Perceived Stress Scale, <sup>Ω</sup>EQ-5D EAV: EQ-5D Escala Visual Analógica.

**Tabla 6.** Estructura factorial de la escala de estresores con rotación ortogonal varimax en embarazadas

Factor	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5	Factor 6
Factor 1	0.4907	0.3123	0.4509	0.4132	0.4017	0.3553
Factor 2	0.1687	0.8797	-0.2197	-0.1857	-0.2605	-0.2169
Factor 3	-0.5861	0.2815	0.0187	-0.3497	0.3030	0.6024
Factor 4	0.1577	-0.0515	0.5519	-0.6847	0.2555	-0.3657
Factor 5	0.5997	-0.2156	-0.3863	-0.4503	-0.0950	0.4826
Factor 6	0.0528	0.0143	-0.5424	0.0305	0.7776	-0.3118

**Tabla 7.** Estructura factorial de la escala de situaciones positivas con rotación ortogonal varimax en embarazadas

Factor	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5	Factor 6
Factor 1	0.5300	0.5557	0.3374	0.4069	0.3291	0.1500
Factor 2	-0.2567	-0.0309	0.8836	-0.2505	0.0058	-0.2995
Factor 3	-0.4067	0.0023	0.2312	0.3572	-0.3581	0.7248
Factor 4	0.4257	-0.5311	0.1568	0.4959	-0.4392	-0.2709
Factor 5	-0.4068	-0.3233	-0.0358	0.5201	0.6611	-0.1456
Factor 6	0.3756	-0.5510	0.1617	-0.3573	0.3655	0.5176

ginal, que se ha logrado a través del método de traducción-retrotraducción (Guillemin, 1993).

Encontramos que la CDHUS es una forma válida para evaluar el estrés y las situaciones reconfortantes en esta población, con buena confiabilidad y validez de construcción, con una estructura de 6 factores. Además, observamos que las puntuaciones de las escalas se mantienen estables a lo largo del embarazo, y que las personas embarazadas muestran puntajes de la escala de estresores menores que la población utilizada como referencia y mayores puntajes en la escala de situaciones positivas.

Existen diferentes enfoques para la evaluación del estrés, tanto desde el punto de vista psicométrico, como a través de la medición de los valores hormonales asociados al estrés, algunos de ellos se han aplicado a la población de mujeres embarazadas (Christian, 2013). La medición del estrés a través de eventos vitales ha dominado la literatura, a pesar de que la evidencia muestra una baja correlación con los resultados de salud ( $r = 0.12$ ) (Rabkin, 1976).

Los estudios que utilizan solo situaciones estresantes o reconfortantes relacionadas con el embarazo, dejando de lado las situaciones de la vida cotidiana, no tienen en cuenta las diferentes formas en que las embarazadas pueden enfrentar los acontecimientos cotidianos, como se demostró en el presente estudio (DiPietro, 2008).

Este enfoque tampoco proporciona ninguna pista sobre cómo los eventos que tienen un significado subjetivo para cada individuo o diferencias individuales en las habilidades y recursos de afrontamiento.

En contraste con el enfoque anterior, Lazarus propuso que los microestresores y las habilidades de afrontamiento juegan un papel adaptativo significativo y que estos eventos del día a día son los que finalmente tienen un significado cercano con los resultados de salud (Cohen, 1997; Park, 1997). En este sentido el presente estudio muestra que los microestresores también afec-

tan a las embarazadas, aunque en menor medida, y que este grupo pone en juego mayor recursos de afrontamiento positivo. Simultáneamente encontramos que las relaciones personales son consideradas por las embarazadas como una importante fuente de soporte, en concordancia con lo descrito en la bibliografía. Un importante volumen de la literatura está dedicado a los problemas de salud mental y sus consecuencias en las mujeres después de los eventos obstétricos (abortos o partos), como lo muestra una reciente revisión sistemática (Bodunde, 2025); sin embargo, las investigaciones sobre ocurrencia de problemas de salud mental durante el embarazo es más heterogénea (Goodman, 2014). En coincidencia con lo reportado encontramos mayores puntajes en las escalas de ansiedad en las embarazadas, por lo que explorar estos atributos de la salud con instrumentos fáciles de administrar durante el embarazo pueden representar una oportunidad de mejora en los resultados gestacionales.

El CDHUS ofrece la oportunidad de identificar eventos de la vida cotidiana clasificados como estresores potencialmente modificables, así como eventos clasificados como reconfortantes que permiten trabajar en aquellos atributos que permiten a las mujeres embarazadas lidiar con el estrés con menor costo psicológico.

A pesar de que el índice de validez de contenido cumplió con el nivel de criterio establecido (0.49), el panel indicó que el CDHUS contenía numerosos artículos que no representaban temas perinatales específicos.

La validez constructiva del CDHUS fue evaluada en estudios previos por su correlación con la escala de ajuste a los eventos vitales desarrollada por Holmes y Rahe (Holmes, 1967).

En el presente estudio la validez de construcción fue analizada utilizando diferentes escalas como comparadores (STAI, PSS y EQ-5D), la correlación moderada indica que los distintos instrumentos expresan diferentes aspectos del fenómeno subyacente "estrés", o alternativamente puede explicarse por la longitud de la escala utilizada (Campo-Arias, 2008).

En nuestro trabajo, encontramos valores de consistencia interna (la magnitud en la que diferentes ítems de la escala miden el mismo constructo) (Streiner, 2003) para ambas escalas (0.90) similares a los observados por Lazarus y Folkman para la versión completa del instrumento, y superiores a los de la validación francesa (0.76) (Dumont, 1998). Ruiz también encontró una consistencia interna de 0.91, no reportando valores para la escala de situaciones positivas (Ruiz, 1999). Se pueden observar con frecuencia coeficientes elevados por encima de 0.90 cuando se explora la consistencia interna de instrumentos con más de veinte artículos, como se analiza en este estudio (Epstein, 1992).

El análisis factorial CDHUS, utilizando el método de componentes principales con rotación Varimax para maximizar la independencia, generó seis factores: ambiente, trabajo, quehaceres, seguridad (económica) futura, salud, familia, que explican el 38 % de la varianza, un resultado similar a la validación francesa (Dumont, 1998) que encontró una estructura de 6 factores (trabajo, finanzas, preocupaciones socioeconómicas, relaciones íntimas y familiares, salud, y preocupaciones internas) que explicaron el 35 %. Se utilizó una solución de seis factores, que fue diferente a la descrita anteriormente (DeLongis, 1988).

Al identificar 8 elementos que podrían ser suprimidos, realizamos el análisis de la consistencia interna quitando los mismos, confirmando la redundancia. Este estudio confirma que las preocupaciones generales relacionadas a la vida cotidiana (trabajo, finanzas, relaciones íntimas y familiares, salud, y preocupaciones internas) afectan a las mujeres embarazadas. En conjunto con la observación del panel de expertos, los elementos del CDHUS podrían tomarse para la construcción de un nuevo cuestionario que contenga elementos perinatales específicos como la salud del bebé, su crecimiento, presencia de malformaciones, aspectos relacionados al parto (dolor, pudor), lactancia, etc.

De acuerdo con otros reportes de la literatura (Lazarus, 1993; Lobel, 2000; Lobel, 2002) este estudio encontró que las mujeres embarazadas tienen un pensamiento más constructivo (y, por extensión, optimismo). Este pensamiento constructivo se refiere a la capacidad de pensar y resolver problemas cotidianos, con afrontamiento y adaptación a diferentes situaciones con un

coste mínimo en estrés. A diferencia de lo reportado por otros autores, utilizando la versión original de la escala (Lobel, 1992) de estresores diarios y situaciones positivas, no se encontró que los malestares fueran más severos o frecuentes en ningún trimestre.

En el presente estudio no se encontró que el nivel de ingresos, los años de estudio, las experiencias previas con enfermedades y la presencia de una relación estable tuvieran un efecto en los puntajes de estrés en las gestantes, lo que podría explicarse por la relativa homogeneidad de la muestra. Sin embargo, en diferentes contextos, se han observado las consecuencias de la interacción del estrés materno con variables como el estatus socioeconómico, la etnia o el riesgo médico (Daalderop, 2023). Aún más, un estudio reciente mostró resultados prometedores en cuanto a que las intervenciones en la reducción del estrés tienen un efecto positivo en el porcentaje de recién nacidos con peso al nacer por debajo del percentil 10 (Crovetto, 2021).

Las conclusiones de este estudio deben interpretarse a la luz de sus limitaciones. La muestra se limitó a mujeres de un único centro con un nivel educativo mayoritariamente terciario y un nivel socioeconómico medio. La posibilidad de generalizar estos resultados a poblaciones de mujeres en otros contextos culturales requiere evidencia que demuestre la validez externa de estos hallazgos. Por otro lado, las fortalezas de este estudio incluyen la inclusión de un grupo de referencia de la misma población, el control de los factores de riesgo obstétrico, su carácter prospectivo y el uso de herramientas ya validadas para evaluar la validez convergente.

## Conclusión

Este trabajo nos ha permitido obtener una versión en español del inventario de estresores y situaciones positivas cotidianas, la cual mostró buena confiabilidad y validez de constructo. Es un instrumento que puede ser utilizado en futuras investigaciones dentro del campo del estrés psicosocial y los resultados gestacionales adversos.

**Conflictos de interés:** *los autores financiaron esta investigación con fondos propios y declaran no poseer conflictos de interés.*

## Referencias bibliográficas

- Al-Mutawtah, M., Campbell, E., Kubis, H. P., Erjavec, M. (2023). Women's experiences of social support during pregnancy: a qualitative systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*, 23(1):782. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06089-0>
- ACOG Committee Opinion No. 757 (2018). Screening for Perinatal Depression. *Obstet Gynecol*, 132(5):e208-e212. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002927>
- Augustovski, F. A., Irazola, V. E., Velázquez, A. P., Gibbons, L., Craig, B. M. (2009). Argentine valuation of the EQ-5D health states. *Value Health*, 12(4):587-96. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00468.x>
- Bodunde, E. O., Buckley, D., O'Neill, E., Al Khalaf, S., Maher, G. M., O'Connor, K., et al. (2025). Pregnancy and birth complications and long-term maternal mental health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 132(2):131-142. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17889>
- Campo-Arias, A. y Oviedo, H. C. (2008). Propiedades psicométricas de una escala: la consistencia interna. *Revista de Salud Pública*, 10(5), 831-839. <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/96741>
- Carpenter, R. (2016). A Review of Instruments on Cognitive Appraisal of Stress. *Arch Psychiatr Nurs*, 30(2):271-9.
- Christian, L. M., Glaser, R., Porter, K., Iams, J. D. (2013). Stress-induced inflammatory responses in women: effects of race and pregnancy. *Psychosom Med*, 75(7):658-69. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31829bbc89>
- Cohen, S., Kamarck, T., Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*, 24(4):385-96. <https://doi.org/10.2307/2136404>
- Cohen, S., Gordon, L., Kessler, R. (1997). *Measuring Stress: A Guide for Health and Social Scientists*. Oxford University Press.
- Crovetto, F., Crispi, F., Casas, R., Martín-Asuero, A., Borràs, R., Vieta, E., Estruch, R., Gratacós, E.; IMPACT BCN Trial Investigators. (2021). Effects of Mediterranean Diet or Mindfulness-Based Stress Reduction on Prevention of Small-for-Gestational Age Birth Weights in Newborns Born to At-Risk Pregnant Individuals: The IMPACT BCN Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 326(21):2150-2160. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.20178>
- Daalderop, L. A., Lagendijk, J., Steegers, E. A., El Marroun, H., Posthumus, A. G. (2023). Psychological distress during pregnancy and adverse maternal and perinatal health outcomes: The role of socioeconomic status. *Int J Gynaecol Obstet*, 163(3):920-930. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14891>
- DeLongis, A., Folkman, S., Lazarus, R. S. (1988). The impact of daily stress on health and mood: psychological and social resources as mediators. *J Pers Soc Psychol*, 54(3):486-95. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.54.3.486>
- DiPietro, J., Christensen, A., Costigan, K. (2008). The Pregnancy Experience Scale - Brief Version. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 29(4):262-267. <https://doi.org/10.1080/01674820802546220>
- Dorsey, A., Scherer, E., Eckhoff, R., and Furberg, R. (2022). *Measurement of Human Stress: A Multidimensional Approach*. RTI Press Publication No. OP-0073-2206. Research Triangle Park, NC: RTI Press. <https://doi.org/10.3768/rtipress.2022.op.0073.2206>
- Dumont, M., Tarabulsy, G., Gagnon, J., Tessier, R., Provost, M. (1998). Validation française d'un inventaire de micro-stresseurs de la vie quotidienne: combinaison du "Daily Hassles Scale" et du "Uplifts Scale". *International Journal of Psychology*, 33: 57-71. <https://doi.org/10.1080/002075998400619>
- Epstein, S., Katz, L. (1992). Coping ability, stress, productive load, and symptoms. *J Pers Soc Psychol*, 62(5):813-25. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.62.5.813>
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Cooper, C., Thornburg, K. L. (2008). Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*, 359(1):61-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0708473>
- Goodman, J. H., Chenausky, K. L., Freeman, M. P. (2014). Anxiety disorders during pregnancy: a systematic review. *J Clin Psychiatry*, 75(10):e1153-84. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09035>
- Gorsuch, R. L. (1983). *Factor Analysis* (2nd. Ed). Hillsdale, NJ: Erlbaum. <https://doi.org/10.4324/9780203781098>
- Guillemin, F., Bombardier, C., Beaton, D. (1993). Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*, 46(12):1417-32. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90142-n](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90142-n)
- Hanson, M. A., Gluckman, P. D. (2014). Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev*, 94(4):1027-76. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2013>
- Holmes, T. H., Rahe, R. H. (1967). The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res*, 11(2):213-8. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(67\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0022-3999(67)90010-4)
- Huizink, A. C., Mulder, E. J., Robles de Medina, P. G., Visser, G. H., Buitelaar, J. K. (2004). Is pregnancy anxiety a distinctive syndrome? *Early Hum Dev*, 79(2):81-91. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2004.04.014>
- Lazarus, R. S. (1993). Coping theory and research: past, present, and future. *Psychosom Med*, 55(3):234-47. <https://doi.org/10.1097/00006842-199305000-00002>
- Lazarus, R., Folkman, S. (1989). *Hassles and Uplifts Scales*. Mind Garden, Inc.
- Lobel, M., Dunkel-Schetter, C., Scrimshaw, S. C. (1992). Prenatal maternal stress and prematurity: a prospective study of socioeconomically disadvantaged women. *Health Psychol*, 11(1):32-40. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.11.1.32>
- Lobel, M., DeVincent, C. J., Kaminer, A., Meyer, B. A. (2000). The impact of prenatal maternal stress and optimistic disposition on birth outcomes in medically high-risk women. *Health Psychol*, 19(6):544-53. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.19.6.544>
- Lobel, M., Yali, A. M., Zhu, W., DeVincent, C. J., Meyer, B. A. (2002). Beneficial associations between optimistic disposition and emotional distress in high-risk pregnancy. *Psychol Health*, 17:77-95. <https://doi.org/10.1080/08870440290001548>
- Lynn, M. R. (1985). Reliability estimates: use and misuse. *Nurs Res*, 34(4):254-6. PMID: 3847878.
- NICE clinical guideline 192. (2014). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/resources/antenatal-and-postnatal-mental-health-clinical-management-and-service-guidance-pdf-35109869806789>
- Park, C. L., Moore, P. J., Turner, R. A., Adler, N. E. (1997). The roles of constructive thinking and optimism in psychological and behavioral adjustment during pregnancy. *J Pers Soc Psychol*, 73(3):584-92. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.73.3.584>
- Rabkin, J. G., Struening, E. L. (1976). Live events, stress, and illness. *Science*, 194(4269):1013-20. <https://doi.org/10.1126/science.790570>
- Ruiz, R. J., Fullerton, J. T. (1999). The measurement of stress in pregnancy. *Nurs Health Sci*, 1(1):19-25. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2018.1999.00004.x>
- Schipper, L. citado en Lawshe, C. H. (1975). A quantitative approach to content validity. *Personnel Psychology*, 28(4), 563-575. <https://doi.org/10.1111/j.1744-6570.1975.tb01393.x>
- Shea, A., Jumah, N. A., Forte, M., Cantin, C., Bayrampour, H., Butler, K., et al. (2024). Guideline No. 454: Identification and Treatment of Perinatal Mood and Anxiety Disorders. *J Obstet Gynaecol Can*. 46(10):102696. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2024.102696>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Staneva, A., Bogossian, F., Pritchard, M., Wittkowski, A. (2015). The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women Birth*, 28(3):179-93. <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2015.02.003>

Streiner, D. L. (2003). Being inconsistent about consistency: when coefficient alpha does and doesn't matter. *J Pers Assess*, 80(3):217-22.

[https://doi.org/10.1207/S15327752JPA8003\\_01](https://doi.org/10.1207/S15327752JPA8003_01)

Streiner, D., Norman, G., Cairney, J. (2015). *Health Measurement Scales: A practical guide to their development and use*. 5th Ed. Oxford University Press.

Traylor, C. S., Johnson, J. D., Kimmel, M. C., Manuck, T. A. (2020). Effects of psychological stress on adverse pregnancy outcomes and nonpharmacologic approaches for reduction: an expert review. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2(4):100229. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100229>

Wadhwa, P. D., Culhane, J. F., Rauh, V., Barve, S. S. (2001). Stress and preterm birth: neuroendocrine, immune/inflammatory, and vascular mechanisms. *Matern Child Health J*, 5(2):119-25.

<https://doi.org/10.1023/a:1011353216619>

Wadhwa, P. D., Culhane, J. F., Rauh, V., Barve, S. S., Hogan, V., Sandman, C. A., Hobel, C. J., Chic-DeMet, A., Dunkel-Schetter, C., Garite, T. J., Glynn, L. (2001). Stress, infection and preterm birth: a biobehavioural perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 15 Suppl 2:17-29.

<https://doi.org/10.1046/j.1365-3016.2001.00005.x>

volver al índice

# Trastornos del sueño en adultos atendidos en el Centro de Salud y Acción Comunitaria número 27, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

*Sleep disorders in adults treated at Health and Community Action Center No. 27, Buenos Aires, Argentina*

Claudia Wydler<sup>1</sup>, Carolina Fraga<sup>2</sup>, Aldana Azcárate<sup>3</sup>, Eugenia Sarcona<sup>4</sup>

<https://doi.org/10.53680/vertex.v37i172.1014>

## Resumen

**Introducción:** La mala calidad del sueño es un problema común en la población y puede afectar negativamente tanto la salud física como mental de las personas. **Objetivo:** Evaluar el índice general de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) en población de 18 años o más que concurren al Centro de Salud y Acción Comunitaria número 27 de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. **Metodología:** El estudio fue observacional, analítico, prospectivo, transversal. Se realizó, de manera dirigida, el cuestionario de calidad del sueño de Pittsburgh a 208 pacientes para evaluar la cantidad y calidad del sueño de los entrevistados. **Resultados:** Los 208 pacientes entrevistados tuvieron una edad promedio de  $48.3 \pm 14.6$  años y 160 (76.9 %) eran mujeres. Durmieron en promedio  $6.3 \pm 1.5$  horas por la noche y respecto de la calidad del sueño los resultados obtenidos fueron: latencia > a 15 minutos 81.3 % (169p), disfunción diurna 66.3 % (138p), duración < 7 horas 58.7 % (122p), eficiencia < al 85% 57.2 % (119p), uso de hipnóticos 27.4 % (57p), refirieron tener mala o muy mala calidad del sueño el 27 % (77p), perturbaciones del sueño 15.9 % (33p). El PSQI > 5, que refleja una pobre calidad del sueño fue del 65.4 % (136p). **Conclusiones:** Dada la alta prevalencia de sueño de baja calidad en la población atendida sería importante evaluar, de manera habitual en las consultas, la calidad del sueño de los pacientes e informar sobre las medidas higiénicas del sueño y ofrecer tratamiento.

**Palabras clave:** insomnio, sueño, Escala de Pittsburgh, trastornos del sueño, terapia cognitivo-conductual para el insomnio

## Abstract

**Introduction:** Poor sleep quality is a common problem in the population and can negatively affect both physical and mental health. **Objective:** To evaluate the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in a population aged 18 years or older attending Health and Community Action Center No. 27 in the City of Buenos Aires, Argentina. **Methodology:** This was an observational, analytical, prospective, cross-sectional study. The Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire was administered to 208 patients in a targeted manner to assess the quantity and quality of their sleep. **Results:** The 208 patients interviewed had a mean age of  $48.3 \pm 14.6$  years, and 160 (76.9%) were women. They slept an average of  $6.3 \pm 1.5$  hours per night, and the results for sleep quality were: latency > 15 minutes 81.3% (169p), daytime dysfunction 66.3%

RECIBIDO 17/6/2025 - ACEPTADO 22/9/2025

<sup>1</sup>Médica Psiquiatra, Centro de Salud y Acción Comunitaria número 27, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0001-0725-392X>.

<sup>2</sup>Médica de Familia, Centro de Salud y Acción Comunitaria número 27, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0003-6812-1407>.

<sup>3</sup>Estudiante de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0002-8184-5664>

<sup>4</sup>Médica Clínica, Centro de Salud y Acción Comunitaria número 27, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0000-0748-6929>.

## Autora correspondiente:

Claudia Wydler

[draclaudiawydler@gmail.com](mailto:draclaudiawydler@gmail.com)

**Institución en que se realizó la investigación:** Centro de Salud y Acción Comunitaria número 27, Área Programática del Hospital Ignacio Pirovano, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.



(138p), duration < 7 hours 58.7% (122p), efficiency < 85% 57.2% (119p), use of hypnotics 27.4% (57p), reported poor or very poor sleep quality 27% (77p), and sleep disturbances 15.9% (33p). The PSQI > 5, reflecting poor sleep quality, was found in 65.4% (136p). Conclusions: Given the high prevalence of poor sleep quality in the population treated, it would be important to routinely assess patients' sleep quality in consultations and offer treatment or inform them about sleep hygiene measures.

**Keywords:** *insomnia, sleep, The Pittsburgh Sleep Quality Index, sleep disorders, cognitive-behavioral therapy for insomnia*

## Introducción

La mala calidad de sueño es un problema común en la sociedad moderna. La prevalencia de insomnio es del 12-20 % en la población general mundial (De Crescenzo et al., 2022). En nuestro país, según una encuesta realizada por el Observatorio de Psicología Social de la Universidad de Buenos Aires, el 38,61 % del total de los encuestados presenta insomnio o sueño interrumpido, el 21,39 % duerme menos de lo habitual y el 15,95 % duerme más de lo habitual (Etchevers et al., 2022).

Los trastornos o disturbios del sueño, no solo se manifiestan mientras el individuo está dormido, sino que se prolongan durante el día, es decir, tienen repercusión a nivel médico con morbilidad y mortalidad asociadas, tanto orgánica (por ejemplo: cardiovascular) como psicológica, a nivel de las relaciones interpersonales y el rendimiento académico y laboral (Valiensi & Izbizky, 2021).

La evaluación de la calidad del sueño de los pacientes no suele ser estimada de manera rutinaria en la consulta de atención primaria. Habitualmente se aborda el tema del sueño y sus potenciales trastornos, como el insomnio, sólo cuando los usuarios lo demandan. Y esto ocurre a pesar de las repercusiones negativas que esta problemática a nivel psicosocial, ocupacional, económico y de salud, y que afectan la calidad de vida (Ruiz, 2007).

Hay diversos factores que pueden afectar el sueño de los pacientes, así como intervenciones que los profesionales podemos brindarles. Por ejemplo, se está estudiando cómo puede interferir el consumo de cafeína (Watson et al., 2016) en la calidad del sueño. Conociendo qué pacientes tienen dificultades para dormir, se puede intervenir en ese y otros factores para lograr una mejoría en su sueño.

Incluso intervenciones simples pueden ayudar a los pacientes a tener mejor calidad del sueño. Por ejemplo, los alimentos, especialmente aquellos ricos en triptófano y melatonina, pueden mejorar los trastornos del sueño. Consumir alimentos antes de acostarse puede tener un fuerte efecto sobre el sueño. Los alimentos especialmente ricos en triptófano, adminis-

trados antes de acostarse, ayudan a liberar insulina, lo que atrae aminoácidos de gran tamaño a los tejidos musculares y permite que el triptófano cruce la barrera hematoencefálica, promoviendo así la síntesis de serotonina y melatonina. Las bananas y la leche son alimentos ricos en triptófano que se sabe que tienen efectos inductores del sueño (Keser et al., 2024).

A lo largo de las distintas etapas vitales vamos modificando la forma en que dormimos. En los adultos mayores, los trastornos del sueño a menudo son difíciles de tratar porque los parámetros fisiológicos del sueño normalmente cambian con la edad (Rajput & Bromley, 1999). En las mujeres, según la etapa vital también se producen cambios en el sueño. Por ejemplo, la transición a la menopausia se asocia con una mayor frecuencia de trastornos del dormir (Proserpio et al., 2020). A su vez, en la mujer embarazada los trastornos del sueño son comunes y pueden aparecer o empeorar en caso de ya tenerlos antes de la gestación (Miller et al., 2020).

Es fundamental, entonces, conocer qué población, de qué edad y el género que tiene más problemas para dormir, ya que de esa forma se pueden tomar medidas específicas enfocadas en ese grupo determinado. Por ejemplo, en un estudio, en mujeres de mediana edad, los niveles bajos a moderados de ejercicio programado durante 12 a 16 semanas tuvieron un efecto positivo en la calidad del sueño según lo medido por el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI), en comparación con los controles (Rubio-Arias et al., 2017).

## Objetivo

Evaluar el índice general de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) en población de 18 años o más que concurrieron al Centro de Salud y Acción Comunitaria número 27 de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

## Materiales y método

Estudio observacional, analítico, prospectivo, transversal. Se realizó, de manera dirigida, luego de obtener el consentimiento informado del paciente, el cuestionario de calidad del sueño de Pittsburgh a 208 pacien-

tes para evaluar la cantidad y calidad del sueño de los entrevistados. Las encuestas se realizaron entre los meses de diciembre de 2024 a abril de 2025. Además, consignamos la edad y el género de los participantes. Fueron incluidos todos los pacientes de 18 años o más que aceptaron participar.

En el presente estudio se utilizó el cuestionario de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI) (Buysse et al., 1989) para evaluar la calidad y cantidad de sueño en los entrevistados. El PSQI es un cuestionario autoadministrado. Consta de 19 ítems autoevaluados por el sujeto y 5 cuestiones evaluadas por el compañero/a de cama. Las cinco últimas cuestiones son utilizadas como información clínica, pero no contribuyen a la puntuación total del PSQI. Los 19 ítems analizan siete componentes diferentes del sueño: calidad del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia del sueño, alteraciones del sueño, uso de medicamentos para dormir y disfunción diurna. Cada componente se puntúa de 0 a 3. De la suma de los siete componentes se obtiene la puntuación total del PSQI, que oscila entre 0 y 21 puntos (a mayor puntuación, peor calidad de sueño). Buysse et al. proponen un punto de corte de 5 (puntuaciones  $\geq 5$  definen malos dormidores). Se trata de un cuestionario breve, sencillo y bien aceptado por los pacientes. En población general se puede utilizar como elemento de cribado para detectar «buenos» y «malos» dormidores. El Cuestionario de Calidad del Sueño de Pittsburgh fue diseñado con la intención de disponer de un instrumento que analice la calidad del sueño y que pudiera ser utilizado en ensayos clínicos. La traducción y adaptación al castellano fue realizada por Macías y Royuela (1996). Su fiabilidad (alfa de Cronbach) es de 0.81.

### Tamaño de la muestra

Para una prevalencia esperada de trastornos del sueño del 20 % (Vigo & Cardinali, 2015) y un margen de error del 5 % en la inferencia poblacional al 95 % de confianza, el tamaño muestral mínimo necesario es de 206 personas.

### Análisis estadístico

Todos los resultados se expresaron como frecuencia/porcentaje y desvío estándar. El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico Statistix versión 8.0.

### Consideraciones éticas

Todos los cuestionarios fueron anónimos y los procedimientos realizados siguieron las reglas de la Declaración de Helsinki de 2013 y su carta de enmienda para investigación en humanos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Ignacio Pirovano.

### Resultados

Los 208 pacientes entrevistados tuvieron una edad promedio de  $48.3 \pm 14.6$  años y 160 (76.9 %) eran mujeres. Durmieron en promedio  $6.3 \pm 1.5$  horas por la noche y respecto de la calidad del sueño los resultados obtenidos fueron: latencia  $>$  a 15 minutos 81.3 % (169p), disfunción diurna 66.3 % (138p), duración  $<$  7 horas 58.7 % (122p), eficiencia  $<$  al 85 % 57.2 % (119p), uso de hipnóticos 27.4 % (57p), refirieron tener mala o muy mala calidad del sueño el 27 % (77p), perturbaciones del sueño 15.9 % (33p).

El PSQI  $>$  5, que refleja una pobre calidad del sueño fue del 65.4 % (136p) (ver Tablas 1 y 2).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas según el género o la edad ni para el PSQI total, ni la cantidad de horas de sueño, ni para ninguno de los diferentes ítems de la subescala de Pittsburgh.

### Discusión

En nuestro estudio el 65.4 % de la población estudiada puntuó con una pobre calidad del sueño y el 58.7 % duerme menos de 7 horas. En relación a la calidad subjetiva del sueño, el 27 % puntuó como mala a muy mala. Según un estudio realizado en Argentina, alrededor de un 20 % de la población general duerme poco o mal, porcentaje que puede trepar a 50 % o más en grupos de riesgo (Vigo & Cardinali, 2015).

**Tabla 1. Características generales**

n (%)	Varones 48 (23.1)	Mujeres 160 (76.9)	Total 208 (100)
Edad (M, SD)	$52.4 \pm 11.6$	$47.1 \pm 15.1$	$48.3 \pm 14.6$
PSQI total (M, SD)	$7.8 \pm 4.3$	$7.9 \pm 4.3$	$7.9 \pm 4.3$
Horas de sueño (M, SD)	$6.5 \pm 1.7$	$6.3 \pm 1.4$	$6.3 \pm 1.5$

**Tabla 2.** Subescalas PSQI. Proporción de sujetos con problemas en la calidad del sueño por género. No hubo diferencias significativas en ningún ítem según el género

	Varones n (%)	Mujeres n (%)	Total n (%)
Calidad subjetiva del sueño (mala/ muy mala)	13 (27.1)	64 (40)	77 (27.0)
Latencia > 15 min	39 (81.3)	130 (81.3)	169 (81.3)
Duración (< 7 horas)	26 (54.2)	96 (60.0)	122 (58.7)
Eficiencia (< 85%)	28 (58.3)	91 (56.9)	119 (57.2)
Perturbaciones del sueño (score $\geq 10$ )	4 (8.3)	29 (18.1)	33 (15.9)
Uso de medicación (si)	18 (37.5)	39 (24.4)	57 (27.4)
Disfunción diurna (si)	30 (62.5)	108 (67.5)	138 (66.3)
Pobre calidad del sueño (PSQI total > 5)	30 (62.5)	106 (66.3)	136 (65.4)

La mayoría de los adultos que descansan bien se duermen entre 10 y 20 minutos después de intentar dormir. En nuestro estudio la latencia >15 minutos fue del 81.3 % (169p). Se debe considerar que los adultos con insomnio suelen tardar 30 minutos o más en conciliar el sueño.

En un amplio estudio en Estados Unidos, desde 2017 a 2020, se midió cómo dormían 9004 personas. La duración del sueño fue de 7.59 horas en los días laborales y de 8.24 horas en el fin de semana (Di et al., 2022). En nuestro estudio de prevalencia, además de que la gente refería dormir menos horas, no hemos realizado dicha diferencia.

Si bien hay una cierta "normalidad" (se duerme profundamente en general en las primeras horas de la noche y luego el sueño es más superficial e incluso es probable que haya despertares ocasionales), lo esperable y recomendable sería que los adultos duerman entre 7 a 9 horas por noche. Debe tenerse en cuenta que no todo mal dormir o insuficiente es insomnio. La insuficiencia crónica del sueño a veces se confunde con insomnio. Aunque ambas afecciones se caracterizan por una disminución de la cantidad de sueño, las personas con privación de sueño se duermen rápidamente si se les da la oportunidad, mientras que las personas con insomnio no pueden conciliar el sueño, aunque se sientan fatigadas durante el día.

La eficiencia del sueño se define como el porcentaje de tiempo que la persona duerme en relación al tiempo que permanece en la cama. Una eficiencia normal del sueño es de al menos el 85 %. En nuestro estudio, el 57.2 % tuvo una eficiencia menor a ese porcentaje.

El 33 % de los participantes de nuestro estudio presentaron perturbaciones del sueño, con lo cual consideramos que en atención primaria sería adecuado consultar si el paciente cumple con las medidas higié-

nico dietéticas del sueño. Por ejemplo, si duerme en un ambiente que propicia el sueño (sin frío ni calor). También, dada la alta prevalencia de perturbaciones del sueño, sería importante indagar si tiene problemas respiratorios o si algún otro aspecto le interrumpe el sueño. Se debe considerar que, por ejemplo, el ronquido, que puede ser una perturbación para el buen descanso, es frecuente y afecta a más del 40 % de los adultos mayores de 50 años de forma regular. Roncar está asociado con somnolencia diurna, aun en ausencia de apnea del sueño. Un estudio demostró que las personas que tienen ronquidos e insomnio combinados presentan un mayor riesgo de hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, somnolencia diurna y uso de hipnóticos. Los ronquidos y el insomnio son quejas muy comunes relacionadas con el sueño en la población general. Por lo tanto, sería importante considerar la incidencia de ronquidos en los pacientes que buscan asistencia médica por insomnio y, viceversa, en los pacientes con ronquidos que consultan sobre el insomnio (Hagg et al., 2022).

En relación al uso de medicación para dormir, en nuestro estudio el 27.4 % (57p) usaba hipnóticos. En un estudio similar con 219 pacientes, donde 86 tenían insomnio, y de ellos el 37 % recibía benzodiazepinas, el fármaco fue correctamente indicado en 18 pacientes (56 %) mientras que en el resto no estaba correctamente indicado, además de que seis de estos pacientes se habían automedicado. El estudio considera que las benzodiazepinas se usan incorrectamente y que los profesionales de la salud deberían tener un mayor conocimiento de dichos medicamentos (Torre-Cisneros et al., 1990).

La escala de Pittsburgh pregunta si en el último mes el paciente ha recibido medicación para dormir, ya sea indicada por un profesional u obtenida por su

propia cuenta. Consideramos que sólo preguntar sobre los fármacos recibidos como posible tratamiento es una limitación en nuestra investigación. Creemos que deberíamos haber incluido una pregunta sobre si ha recibido, de parte de algún profesional de la salud, consejos para tener un buen descanso. En un estudio sobre la utilidad de la terapia cognitivo-conductual sobre las creencias disfuncionales sobre el sueño, se vio que éstas se reducían considerablemente en el grupo de pacientes que recibían terapia cognitiva para el insomnio (Hartley et al., 2023).

La Academia Americana de Medicina del Sueño recomienda que los profesionales de la salud utilicen la terapia cognitivo-conductual para el insomnio como tratamiento de primera línea para el insomnio crónico en adultos (Edinger et al., 2021).

A su vez, la guía europea para el diagnóstico y tratamiento del insomnio recomienda la terapia cognitivo-conductual para el insomnio como tratamiento de primera línea para el insomnio crónico en adultos de cualquier edad (recomendación fuerte, evidencia de alta calidad). Se puede ofrecer una intervención farmacológica si la terapia cognitivo-conductual para el insomnio no es lo suficientemente efectiva o no está disponible (Riemann et al., 2017).

Aunque el tratamiento farmacológico para el insomnio es el más extendido, es el tratamiento psicológico el que mantiene sus efectos a lo largo del tiempo (Navarro-Bravo et al., 2014).

La somnolencia excesiva diurna, al interferir con la atención, disminuir tiempo de reacción y causar problemas de memoria, y la mala calidad del sueño son consideradas problemas de salud pública en la sociedad occidental, que afectan al estado de ánimo y el rendimiento laboral y académico, y pueden tener consecuencias como accidentes de tránsito y afectar a la calidad de vida. La prevalencia de este proceso que repercute directamente en la funcionalidad del individuo es de un 12-16 % de la población general (Machado-Duque et al., 2015).

En nuestro estudio, la somnolencia y/o la dificultad para realizar tareas durante el día dado el mal dormir en nuestros pacientes fue del 66,3 %.

Considerando que insomnio es tan prevalente en la sociedad, teniendo en cuenta que las personas pasan aproximadamente un tercio de su vida durmiendo y siendo la terapia cognitivo-conductual para el insomnio de primera línea para el insomnio crónico, nos parece importante incluir en futuras investigaciones si los pacientes han recibido algún recurso de la misma.

También podría ser de utilidad capacitar a los profesionales de la salud para aplicar la terapia cognitiva del insomnio, además de detectar otros trastornos del sueño y sus tratamientos.

## Limitaciones

Si bien la investigación utiliza el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh, es importante destacar algunas limitaciones de esta escala. Su aplicación es sencilla, autoadministrada y puede servir para diferenciar “gente que duerme bien” de la gente que no. También es útil para estudiar la relación entre la calidad del sueño y otras variables como la edad, el género y condiciones clínicas o psiquiátricas determinadas.

Hoy en día, el PSQI no tiene en cuenta el uso de tecnología y pantallas, un aspecto de suma relevancia en la actualidad, principalmente después de la pandemia del Covid-19, debido al creciente uso de las mismas, tanto durante el día, como al acostarse, aspecto que creemos vinculado con la latencia del sueño.

Por otro lado, el PSQI tampoco pregunta sobre la presencia de comorbilidades psiquiátricas o neurológicas que podrían influir en los patrones de sueño (si bien algunas personas las referían de forma espontánea al momento de la entrevista). El PSQI no toma en cuenta si el paciente recibe medicación que puede afectar la forma en que duerme: carvedilol, propranolol, furosemida, donepezilo, rivastigmina, estatinas, etc.

Si bien el cuestionario realizado no es suficiente para medir todas las variables por las cuales los pacientes duermen mal y si bien la muestra es pequeña, es contundente el dato de que la población analizada no duerme lo suficiente ni con buena calidad.

## Conclusiones

Dada la alta prevalencia de sueño de baja calidad en la población atendida sería importante evaluar, de manera habitual en las consultas, la calidad del sueño de los pacientes y ofrecer tratamiento o informar sobre las medidas higiénicas del sueño. También se necesitan más profesionales que estén capacitados en el tratamiento de los trastornos del sueño y estudios respecto a cómo implantar la terapia cognitivo-conductual para el insomnio en el sistema sanitario. Si bien el tratamiento *gold standard* para el insomnio es la terapia cognitivo-conductual para el insomnio, no hay suficientes profesionales capacitados en dicho abordaje no farmacológico y pocos son los pacientes que acceden al mismo.

**Conflicto de intereses:** las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

**Agradecimientos:** por la corrección del texto y aportes a la Lic. Mariana Gómez.

## Referencias bibliográficas

- Buyse, D. J., Reynolds, C.F. 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28(2): 193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- De Crescenzo, F., D'Alò, G. L., Ostinelli, E. G., Ciabattini, M., Di Franco, V., Watanabe, N., Kurtulmus, A., Tomlinson, A., Mitrova, Z., Foti, F., Del Giovane, C., Queded, D. J., Cowen, P. J., Barbui, C., Amato, L., Efthimiou, O., Cipriani, A. (2022). Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 400(10347):170-184. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00878-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9)
- Di, H., Guo, Y., Daghlas, I., Wang, L., Liu, G., Pan, A., Liu, L., Shan, Z. (2022). Evaluation of Sleep Habits and Disturbances Among US Adults, 2017-2020. *JAMA News Open*. 5(11):e2240788. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.40788>
- Edinger, J. D., Arnedt, J. T., Bertisch, S. M., et al. (2021). Tratamientos conductuales y psicológicos para el insomnio crónico en adultos: revisión sistemática, meta análisis y evaluación GRADE de la Academia Americana de Medicina del Sueño. *J Clin Sleep Med*, 17(2):263-298. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8988>
- Etchevers, M. J., Garay, C. J., Putrino, N., Grasso, J. (2022). Relevamiento del estado psicológico de la población argentina [Internet]. *Observatorio de Psicología Social Aplicada, Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires* (Argentina); actualizado 18 diciembre 2022; Disponible en: <http://www.psi.uba.ar/opsa/#informes>
- Hägg, S. A., Ilieva, E., Ljunggren, M., Franklin, K. A., Middelveld, R., Lundbäck, B., Janson, C., & Lindberg, E. (2022). The negative health effects of having a combination of snoring and insomnia. *Journal of clinical sleep medicine*, 18(4), 973-981. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9764>
- Hartley, S., Dagneaux, S., Palethorpe, C., Londe, V., Liane, M. T., Decalf, L., Aussert, F., Colas des Francs, C., Leymarie, R., & Royant-Parola, S. (2023). Un programme court de TCCi en groupe par visioconférence dans l'insomnie modifie-t-il les croyances erronées? [Does a short telemedicine-based CBT programme for insomnia lead to changes in dysfunctional beliefs about sleep?]. *L'Encephale*, 49(2), 124-129. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2022.08.022>
- Keser, M. G., Yuksel, A., Ekmekci, A. H., Vatanssev, H. (2014). Bedtime banana and milk intake on sleep and biochemical parameters. *Asia Pac J Clin Nutr*, 33(4):481-489. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39209357/>
- Machado-Duque, M. E., Echeverri Chabur, J. E., Machado-Alba, J. E. (2015). Somnolencia diurna excesiva, mala calidad del sueño y bajo rendimiento académico en estudiantes de Medicina. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 44(3), 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2015.04.002>
- Macías, J. A. y Royuela, A. (1996). La versión española del índice de calidad de sueño de Pittsburgh. *Informaciones Psiquiátricas*, 146, 465-472.
- Miller, M. A., Mehta, N., Clark-Bilodeau, C., & Bourjeily, G. (2020). Sleep Pharmacotherapy for Common Sleep Disorders in Pregnancy and Lactation. *Chest*, 157(1), 184-197. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.026>
- Navarro-Bravo, B., Párraga-Martínez, I., López-Torres Hidalgo, J., Andrés-Pretel, F., & Rabanales-Sotos, J. (2014). Group cognitive-behavioral therapy for insomnia: a meta-analysis. [Terapia cognitivo-conductual para el tratamiento del insomnio: metaanálisis]. *Anales de Psicología / Annals of Psychology*, 31(1), 8-18. <https://doi.org/10.6018/analesps.31.1.168641>
- McNamara, S., Spurling, B., Bollu, P. (2025) *Chronic insomnia*. National library of medicine <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526136/>
- Proserpio, P., Marra, S., Campana, C., Agostoni, E. C., Palagini, L., Nobili, L., & Nappi, R. E. (2020). Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 23(6), 539-549. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1799973>
- Rajput, V., & Bromley, S. M. (1999). Chronic insomnia: a practical review. *American family physician*, 60(5), 1431-1442.
- Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., Espie, C. A., Garcia-Borreguero, D., Gjerstad, M., Gonçalves, M., Hertenstein, E., Jansson-Fröjmark, M., Jennum, P. J., Leger, D., Nissen, C., Parrino, L., Paunio, T., Pevernagie, D., Verbraecken, J., Weeß, H. G., ... Spiegelhalter, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep research*, 26(6), 675-700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- Rubio-Arias, J. Á., Marín-Cascales, E., Ramos-Campo, D. J., Hernandez, A. V., & Pérez-López, F. R. (2017). Effect of exercise on sleep quality and insomnia in middle-aged women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas*, 100, 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.003>
- Ruiz, C. (2007). Revisión de los diversos métodos de evaluación del trastorno de insomnio. *Anales de Psicología*, vol. 23, núm. 1. disponible en <https://www.redalyc.org/pdf/167/16723114.pdf>
- Torre-Cisneros, J., Villar, A., Hidalgo, L., Aguado, C., López-Miranda, J., & Pérez-Jiménez, F. (1990). Estudio sobre la indicación de las benzodiazepinas en el tratamiento del insomnio [The indications for benzodiazepines in the treatment of insomnia]. *Medicina clínica*, 95(18), 681-683.
- Valiensi, S., Izbizky, G. (2021) ¿Por qué duermen mal las mujeres embarazadas comparadas con las no gestantes? Estudio de corte transversal. *Vertex Rev Arg Psiquiatr*. 32(152): 41-50. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i152.48>
- Vigo, D. E., Cardinali, D. P. (2015). A diez años de la primera encuesta sobre prevalencia de alteraciones del sueño en poblaciones urbanas de América Latina: ¿Cómo dormimos los argentinos? [en línea]. *La Prensa Médica Argentina*, 101(5):278-282. Disponible en: <http://bibliotecadigital.uca.edu.ar/greenstone/cgi-bin/library.cgi?a=d&c=investigacion&d=die-z-años-primer-a-encuesta>
- Watson, E. J., Coates, A. M., Kohler, M., & Banks, S. (2016). Caffeine Consumption and Sleep Quality in Australian Adults. *Nutrients*, 8(8), 479. <https://doi.org/10.3390/nu8080479>

# Impacto del tiempo de uso de redes sociales en la depresión y la ansiedad generalizada en estudiantes de Medicina de Bolivia

*Impact of social media usage time on depression and generalized anxiety in medical students in Bolivia*

José Luis Villca Villegas<sup>1</sup>, Alvaro Andre Vargas Aguilar<sup>2</sup>, Natália Velasquez Oliveira<sup>3</sup>, Maria Vitoria Rodrigues Magalhães<sup>4</sup>, Andrei Jair Nuñez Albornoz<sup>5</sup>, Ingrid Nayara Rodrigues Da Fonseca<sup>6</sup>

<https://doi.org/10.53680/vertex.v37i172.1015>

## Resumen

**Introducción:** Las redes sociales han transformado la comunicación global, pero el uso excesivo está asociado a problemas de salud mental como depresión y ansiedad. Los estudiantes de Medicina son un grupo vulnerable debido a estresores propios de la carrera. Este estudio examina la relación entre el uso de redes sociales y síntomas depresivo-ansiosos en estudiantes de Medicina de la Universidad Franz Tamayo. **Métodos:** Se realizó un estudio transversal con 210 estudiantes. Se usó el Inventario de Depresión y Ansiedad de Beck, más cuestionarios sobre el uso diario de redes sociales y preferencias de plataforma. Luego se realizaron estadísticas descriptivas y modelos de regresión para evaluar la asociación entre el tiempo de uso y los síntomas. **Resultados:** Los participantes usaron redes sociales un promedio de 5,29 horas diarias, siendo TikTok la *app* más usada (79.52 %). Las puntuaciones medias de depresión y ansiedad fueron 15.6 (DE = 13.2) y 15,4 (DE = 13.0), respectivamente. Cada hora adicional de uso se asoció con 0,51 puntos más en depresión ( $p = 0.030$ ) y 0.72 en ansiedad ( $p = 0.002$ ). Estudiantes con antecedentes de ansiedad tuvieron 8,59 puntos más en ansiedad ( $p = 0.012$ ) y aquellos con antecedentes de depresión 14,47 puntos más ( $p < 0.001$ ). La varianza explicada fue 8.2 % en ansiedad ( $R^2 = 0.082$ ) y 12.3 % en depresión ( $R^2 = 0.123$ ). **Discusión:** Se observó una asociación significativa entre el uso excesivo de redes sociales y una pobre salud mental, aunque también hay otros factores en juego. **Conclusión:** El uso excesivo de redes sociales se asocia con mayores niveles de síntomas de ansiedad y depresión. Las universidades deberían promover iniciativas de bienestar digital para mejorar la salud mental de los estudiantes.

**Palabras clave:** adicción a las redes sociales, estudiantes de Medicina, salud mental

## Abstract

**Introduction:** Social media has transformed global communication, but excessive use is linked to mental health issues such as depression and anxiety. Medical students are a vulnerable group due to the inherent stressors of their academic training. This study examines the relationship between social media use and depressive-anxious symptoms in medical students at Franz Tamayo University. **Methods:** A cross-sectional study was conducted with 210 students. The

RECIBIDO 4/2/2025 - ACEPTADO 7/5/2025

<sup>1</sup>Docente Investigador, Universidad Privada Franz Tamayo, Cochabamba, Bolivia. <https://orcid.org/0000-0002-0357-5489>

<sup>2</sup>Docente Investigador, Universidad Privada Franz Tamayo, Cochabamba, Bolivia. <https://orcid.org/0000-0002-5409-8854>

<sup>3</sup>Estudiante de Medicina, Universidad Privada Franz Tamayo, Cochabamba, Bolivia. <https://orcid.org/0009-0005-8620-9976>

<sup>4</sup>Estudiante de Medicina, Universidad Privada Franz Tamayo, Cochabamba, Bolivia. <https://orcid.org/0009-0004-1653-0396>

<sup>5</sup>Estudiante de Medicina, Universidad Privada Franz Tamayo, Cochabamba, Bolivia. <https://orcid.org/0009-0006-7813-3286>

<sup>6</sup>Estudiante de Medicina, Universidad Privada Franz Tamayo, Cochabamba, Bolivia. <https://orcid.org/0009-0003-5091-306X>

### Autor correspondiente:

José Luis Villca Villegas

[jose.villca@unifranz.edu.bo](mailto:jose.villca@unifranz.edu.bo)

**Institución donde se realizó la investigación:** Escuela de Medicina, Universidad Privada Franz Tamayo, Cochabamba, Bolivia.



Beck Depression and Anxiety Inventory was used, along with questionnaires on daily social media use and platform preferences. Descriptive statistics and regression models were applied to assess the association between usage time and symptoms. Results: Participants used social media for an average of 5.29 hours per day, with TikTok being the most used app (79.52%). Mean depression and anxiety scores were 15.6 (SD = 13.2) and 15.4 (SD = 13.0), respectively. Each additional hour of use was associated with 0.51 more points in depression ( $p = 0.030$ ) and 0.72 more points in anxiety ( $p = 0.002$ ). Students with a history of anxiety scored 8.59 points higher in anxiety ( $p = 0.012$ ), and those with a history of depression scored 14.47 points higher ( $p < 0.001$ ). The explained variance was 8.2% for anxiety ( $R^2 = 0.082$ ) and 12.3% for depression ( $R^2 = 0.123$ ). Discussion: A significant association was found between excessive social media use and poor mental health, although other factors also play a role. Conclusion: Excessive social media use is associated with higher levels of anxiety and depression. Universities should promote digital well-being initiatives to improve medical students' mental health.

**Keywords:** social media addiction, medical students, mental health

## Introducción

El uso extendido y global de las redes sociales ha transformado para siempre la comunicación y la forma en la que se comparte información. Esto ha tenido implicaciones profundas en la salud mental mundial, ya que existe una relación entre el uso de redes sociales y el desarrollo de trastornos mentales como ansiedad y depresión. Ya se ha establecido que el uso desmesurado y excesivo está relacionado con el aumento de estas dos entidades en diversas poblaciones (Yigiter et al., 2024; De Alencar & Montiveros, 2023).

Los estudiantes de Medicina representan un grupo particularmente susceptible a sufrir de problemas de salud mental debido a las rigurosas demandas académicas de la carrera y los factores de estrés inherentes a la formación médica. (Bergmann et al., 2019; Martínez-Líbano et al., 2022; Condori Sinty & Quiro Sucapuca, 2023). Los índices elevados de ansiedad y depresión en la población estudiantil médica hacen que esta población sea mucho más susceptible al uso desmedido de redes sociales, lo que sugeriría que estos medios sociales juegan un rol como mecanismo de afrontamiento, pero que a la vez exacerba el distrés psicológico (Shiraly et al., 2024).

Investigaciones enfocadas en población latina sirven de evidencia para corroborar que el fenómeno observado a nivel mundial también se observa en el contexto latinoamericano. Diversos estudios han evidenciado una alta prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión entre estudiantes de Medicina en Latinoamérica (Pozo & Alonso, 2022), especialmente durante periodos de distanciamiento social, como ocurrió en la pandemia de COVID-19. Por ejemplo, una investigación que abarcó a 1.579 estudiantes de 15 países latinoamericanos reportó que el 87.14 % pre-

sentaba síntomas de ansiedad y el 66.88 % síntomas de depresión (Aveiro-Róbaló et al., 2023).

Aunque las redes sociales ofrecen vías de conexión e información, su uso desmedido tiene relación con el aumento de la ansiedad y depresión a nivel global (Naslund et al., 2020; Allison & Rocio, 2023; Payares Medina & Chamorro Posso, 2024). Por los motivos expuestos, resulta pertinente investigar la relación entre el tiempo de uso de redes sociales y la aparición de síntomas de depresión y ansiedad generalizada en estudiantes de Medicina de la Universidad Franz Tamayo (UNIFRANZ), puesto que comprender esta dinámica es esencial para desarrollar estrategias de intervención que promuevan un uso saludable de las tecnologías digitales y contribuyan al bienestar psicológico de los futuros profesionales de la salud.

## Materiales y métodos

El estudio es de tipo observacional, analítico y transversal. La población fue conformada por 1521 estudiantes de Medicina desde el primer al décimo semestre. El estudio seleccionó aulas y semestres al azar, con participación voluntaria. Se asumió máxima variabilidad ( $p = 0.50$ ), margen de error del 6 %, nivel de confianza del 94 % y ajuste por población finita, obteniéndose 210 participantes. Los criterios de inclusión fueron: estudiantes matriculados en la carrera de Medicina y consentimiento informado otorgado voluntariamente. Los criterios de exclusión fueron: estudiantes que no consintieron participar, estudiantes con permiso académico o interrupciones prolongadas de sus estudios durante el periodo de recolección de datos y estudiantes que se encuentren haciendo internado rotatorio.

Los procedimientos de reclutamiento y recolección de datos constaron de dos etapas: una primera etapa, denominada "parte pasiva", que consistió en la publi-

cación de anuncios en plataformas internas de comunicación de la universidad (grupos de *WhatsApp*, correos electrónicos). Una segunda etapa llamada “parte activa”, en la que se visitaron aulas aleatorias para explicar el estudio y solicitar participación voluntaria, donde los estudiantes completaron el cuestionario en presencia de los investigadores. El instrumento de recolección de datos fue el Inventario de Depresión de Beck (BDI) y el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) más cuestionarios específicos para evaluar el tiempo de uso y actividades realizadas en redes sociales (*ver Anexo 1*). El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando software R versión 4.4.2 y el paquete de *ggplot2*. Primero se realizó un análisis descriptivo para caracterizar a la población estudiada que incluyó medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas, como el tiempo promedio de uso de redes sociales, y frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas, como género, semestre de estudio y tipo de red social más utilizada. Posteriormente, se emplearon técnicas de inferencia para evaluar las relaciones entre el tiempo de uso de redes sociales y los síntomas de depresión y ansiedad generalizada, entre las cuales están las pruebas de correlación para determinar la fuerza y dirección de la asociación entre el tiempo de uso de redes sociales y los niveles de depresión y ansiedad. Asimismo, se usaron modelos de regresión

lineal múltiple para explorar cómo la variable independiente (tiempo de uso de red social) influyó en las variables dependientes (niveles de depresión y ansiedad), ajustado por covariables como diagnósticos previos de ansiedad y depresión. El estudio cumplió con los estándares éticos, se garantizó la confidencialidad de los participantes mediante almacenamiento seguro de datos, accesibles solo a los investigadores. Los participantes recibieron información detallada sobre el estudio y dieron su consentimiento informado de manera voluntaria, el reclutamiento fue ético y transparente, con sesiones informativas que explicaron los objetivos, procedimientos, beneficios y riesgos, asegurando el derecho a retirarse en cualquier momento. El protocolo para la ejecución del trabajo fue aprobado por el Comité Institucional de Bioética en Investigación del Hospital de Niños Dr. Mario Ortiz Suárez (Código Internacional de Bioética de Investigación: FWA0002426), en la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, con número de registro del protocolo: 012/2024.

## Resultados

En la *Tabla 1* se observan las características demográficas de la población de estudio y los patrones de uso de las redes sociales. La muestra estaba formada por 210 participantes, con una edad media de 21.5 años

**Tabla 1.** Características de los participantes del estudio

Variable	Categoría	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Media ( $\pm$ DE*)
Edad (años)	-	-	-	21.5 <sup>e</sup> $\pm$ 3.77 <sup>e</sup>
Tiempo de uso de redes sociales (h/día)	-	-	-	5.29 <sup>+</sup> $\pm$ 3.74 <sup>+</sup>
Sexo	Hombres	84	40	-
	Mujeres	126	60	-
Semestre de estudio	1°	31	14.76	-
	2°	12	5.71	-
	3°	13	6.19	-
	4°	42	20.00	-
	5°	16	7.62	-
	6°	38	18.10	-
	7°	25	11.90	-
	8°	5	2.38	-
	9°	8	3.81	-
	10°	20	9.52	-
Redes sociales utilizadas frecuentemente (selección múltiple)	Facebook	81	38.57	-
	TikTok	167	79.52	-
	Instagram	93	44.29	-
	WhatsApp	161	76.67	-

<sup>e</sup>= edad en años; <sup>+</sup>= tiempo en horas; \*DE = desviación estándar

Fuente: Elaboración propia del autor.

(DE = 3.77). La distribución por sexos reveló una población mayoritariamente femenina. En relación con el semestre de estudio, la mayor concentración de estudiantes se encontró en los semestres 4° (20.00 %) y 6° (18.10 %), mientras que los semestres intermedios y superiores (3° al 9°) estuvieron subrepresentados, posiblemente debido a la mayor carga académica que reduce el tiempo que los estudiantes poseen para participar del estudio y responder a las encuestas. Respecto al uso de las redes sociales, se observa una media de 5.29 horas al día (SD = 3.74). TikTok fue la plataforma más utilizada, con un 79.52 % de los participantes, seguida de Instagram y Facebook. Estos datos evidencian patrones claros de uso intensivo de redes sociales, sobre todo Tik-Tok, en la población joven de mayoría femenina.

La *Tabla 2* evidencia que, si bien los puntajes promedio de depresión y ansiedad (15.6 y 15.4, respectivamente) son similares, su distribución por categorías presenta diferencias notables. En depresión, más de la mitad de la muestra (51.4 %) se ubica en la categoría “Mínima”, mientras que en ansiedad prevalecen los casos “Severos” (37.1 %). Además, las elevadas desviaciones estándar (13.2 y 13.0) reflejan una amplia variabilidad en la intensidad de los síntomas. Estos hallazgos sugieren la necesidad de profundizar en los factores que contribuyen a la presencia de ansiedad severa y, en menor medida, de depresión, así como de diseñar estrategias de abordaje diferenciadas para ambas condiciones.

Se observa una distribución heterogénea en los patrones de uso de las diferentes plataformas sociales. Instagram presenta la mayor dispersión de datos, con puntajes que oscilan entre 0 y 60 en ambas escalas. La concentración de puntajes elevados en el cuestionario de Beck, entre 40 y 60, se asocia predominantemente con usuarios que reportan más de 5 horas de uso diario. Facebook exhibe la menor presencia en la muestra, con una concentración de datos en el rango de 0-15 horas de uso. También de forma significativa, WhatsApp y TikTok muestran una distribución más moderada en comparación con Instagram, que presenta los casos más extremos (*ver Gráfico 1*).

El análisis reveló que el tiempo diario en redes sociales se asoció significativamente con mayores puntajes de ansiedad ( $\beta = 0.72$ , IC 95 %: 0.27–1.17;  $p = 0.002$ ), lo que sugiere que, por cada hora adicional de uso, los síntomas ansiosos aumentan en casi tres cuartos de punto en el Inventario de Beck (*ver Gráfico 2*). Adicionalmente, los participantes con diagnóstico previo de ansiedad presentaron una media 8.59 puntos mayor que aquellos sin antecedentes ( $p = 0.012$ ), evidenciando un riesgo residual incluso tras ajustar por el uso digital. Aunque el modelo explica solo el 8.2 % de la variabilidad ( $R^2 = 0.082$ ), la significancia estadística de ambas variables subraya el papel de las redes sociales como factor modificable en poblaciones vulnerables.

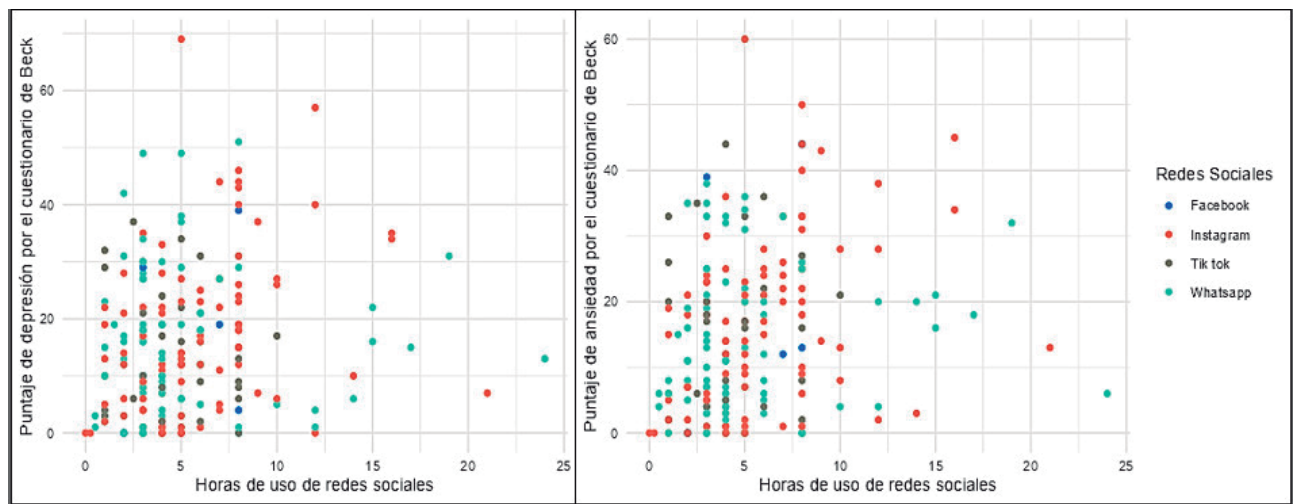
**Tabla 2.** Evaluación de los resultados obtenidos mediante las encuestas diseñadas por Beck para depresión y ansiedad

Variable	Media ( $\pm$ DE*)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Puntaje de depresión evaluado por el cuestionario de Beck	15.6 $\pm$ 13.2	-	-
Leve	-	37	17.6
Mínima	-	108	51.4
Moderada	-	29	13.8
Severa	-	36	17.1
Puntaje de ansiedad evaluado por el cuestionario de Beck	15.4 $\pm$ 13.0	-	-
Leve	-	41	19.5
Mínima	-	38	18.1
Moderada	-	53	25.2
Severa	-	78	37.1

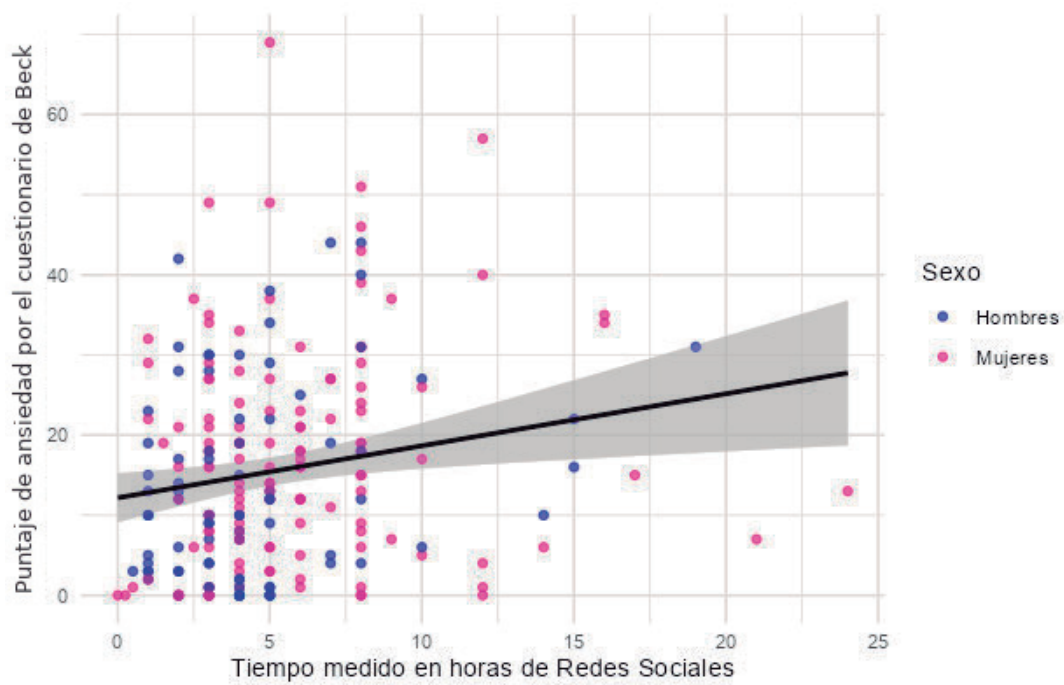
\*DE = Desviación estándar

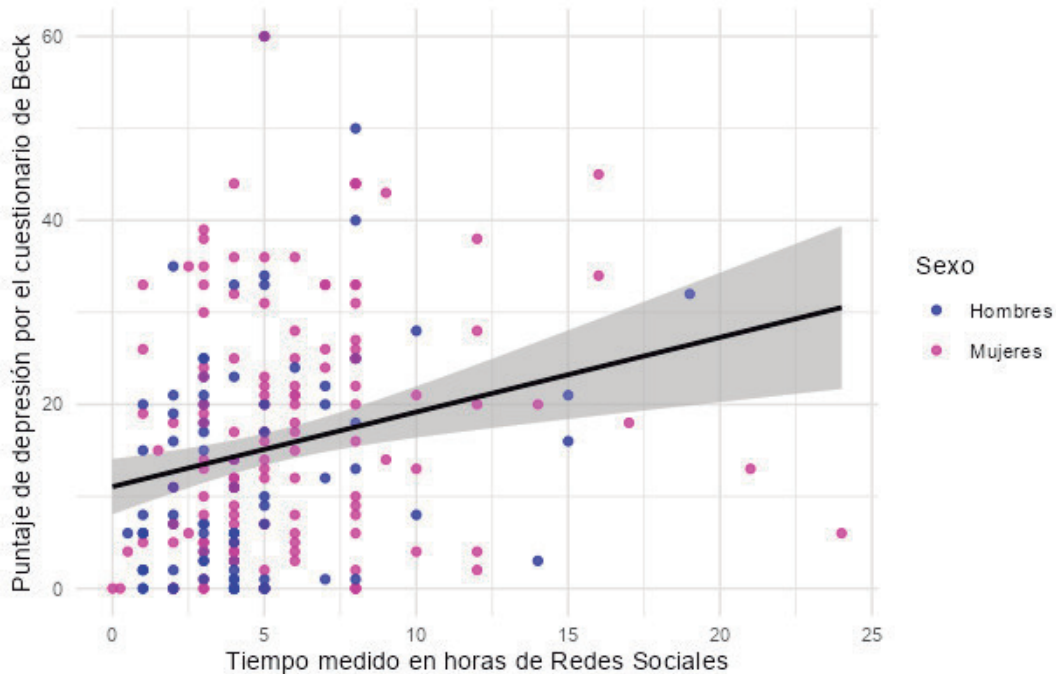
Fuente: Elaboración propia del autor.

**Gráfico 1.** Tiempo de uso de redes sociales y los niveles de ansiedad y depresión medido por el cuestionario de Beck



**Gráfico 2.** Asociación del puntaje de ansiedad medido por el cuestionario de Beck y el tiempo en horas de redes sociales



**Gráfico 3.** Asociación del puntaje de depresión medido por el cuestionario de Beck y el tiempo en horas de redes sociales

En depresión (*ver Gráfico 3*), el efecto acumulativo del uso de redes sociales fue más moderado ( $\beta = 0.51$ , IC 95 %: 0.05–0.96;  $p = 0.030$ ), pero el diagnóstico previo emergió como un predictor crítico, con una diferencia de 14.47 puntos entre quienes reportaron antecedentes y quienes no ( $p < 0.001$ ). Este hallazgo, que explica el 12.3 % de la varianza ( $R^2 = 0.123$ ), sugiere que los antecedentes clínicos multiplican el riesgo, eclipsando parcialmente el impacto directo del tiempo en pantalla. La amplia dispersión de los residuales ( $\pm 40$  puntos) enfatiza la necesidad de explorar variables adicionales (ej. apoyo social, eventos vitales) para capturar la complejidad etiológica de la depresión en este contexto.

## Discusión

Los hallazgos de este estudio mostraron una correlación positiva entre el tiempo que se usa las redes sociales y los índices de ansiedad-depresión, específicamente se halló que por cada hora extra de uso de redes sociales hubo un incremento de 0.72 puntos para la escala de ansiedad y 0.51 puntos para la escala de depresión, estos resultados sugieren que el uso no regulado y excesivo de estos medios puede exacerbar problemas de salud mental, lo cual es consistente

con hallazgos previos (Vera Muñoz et al., 2024). Los valores de  $R^2$  que se obtuvieron en el estudio (8.2 % para ansiedad y 12.3 % para depresión) sugieren que, si bien el uso desmesurado de redes sociales se asocia a ansiedad y depresión, hay otros factores en juego: estudios previos han demostrado que otras variables como estrés académico, calidad del sueño, soporte social, bienestar financiero, entre otras pueden causar un impacto significativo en la salud mental de los estudiantes de Medicina (Huang et al., 2024; Campbell et al., 2022). El puntaje modesto de  $R^2$  no implica que la relación observada sea irrelevante, sino que demuestra que los trastornos mentales son multifactoriales y raramente son explicados por una sola variable. El estudio también reveló que, aun en ausencia de uso de redes sociales, los niveles basales de ansiedad y depresión son bastante altos (12.17 y 11.06 puntos respectivamente), lo cual resalta el estrés y la tensión con la que los estudiantes se enfrentan, pero la carga adicional del consumo en exceso de redes sociales se asocia con niveles aún mayores de estas condiciones.

El análisis de los datos reveló también que los participantes con un diagnóstico previo de ansiedad presentaron una media de 8.59 puntos más en los puntajes de ansiedad ( $p = 0.012$ ) en comparación con aquellos

sin antecedente previo de trastorno ansioso, mientras que aquellos con diagnóstico previo de depresión mostraron una diferencia de 14.47 puntos ( $p < 0.001$ ), que indica que antecedentes clínicos multiplican el riesgo de sufrir ansiedad y depresión en un contexto donde se esté abusando del uso de redes sociales.

Además, los resultados encontrados reflejan lo descrito por otros autores que también han explorado la relación entre la salud mental y el uso de las redes sociales. Un ejemplo es el de un estudio realizado en estudiantes de Medicina en Perú, que halló que el 46.3 % de los participantes presentaban niveles de adicción moderados y severos a redes sociales que se correlacionaron de forma significativa a altos niveles de estrés y ansiedad (Allison & Rocio, 2023). Otro estudio peruano en estudiantes universitarios encontró que el uso desmedido de redes sociales se asoció a síntomas depresivos y una baja calidad del sueño, reforzando la idea de que las redes sociales tienen un efecto negativo en la salud mental (Vera Muñoz et al., 2024). La bibliografía internacional refuerza los hallazgos regionales, puesto que se halló que el uso en exceso de plataformas como Facebook está relacionado con signos y síntomas de depresión, ansiedad y estrés (Otero Carrillo et al., 2023). Aparte, un estudio en una universidad de Turquía mostró que el uso de redes sociales estaba asociado negativamente con el bienestar psicológico de los estudiantes, hallazgo que es consistente con lo reportado en este estudio (Yücens & Üzer, 2018).

El presente trabajo aporta información valiosa, con limitaciones; el diseño transversal impide establecer la causalidad clara y los datos llenados por los participantes pueden introducir el sesgo de memoria. Además, la muestra predominantemente femenina limita la generalización a estudiantes varones u otras poblaciones. Por otra parte, los bajos coeficientes de determinación ( $R^2$ ) indican que otros factores no incluidos en este modelo, como el estrés académico, la calidad del sueño, la capacidad económica de pago y el apoyo social, probablemente desempeñan un papel importante en la influencia sobre la salud mental de esta población, por lo tanto, futuras investigaciones deberán incorporar modelos mucho más complejos que tomen en cuenta estas variables adicionales para obtener un entendimiento más completo de este fenómeno.

## Conclusiones

Los hallazgos reportados nos muestran una correlación positiva entre el tiempo de uso de redes sociales y los grados de ansiedad y depresión en estudiantes de Medicina, habiendo hallado aumentos de 0.72 puntos en ansiedad y 0.51 puntos en depresión por cada hora adicional de uso, respectivamente. Aunque las redes sociales muestran una asociación significativa, los valores bajos de  $R^2$  (8.2 % para ansiedad y 12.3 % para depresión) señalan que otros elementos, como el estrés vinculado al estudio, también tienen un impacto considerable en la salud mental de este grupo. Este estudio trata de explicar un fenómeno de múltiples factores, donde se vio que los antecedentes de ansiedad y depresión emergen como fuertes predictores, con diferencias de 8.59 y 14.47 puntos, respectivamente, en comparación con quienes no los presentan. Los índices elevados de ansiedad y depresión, aún sin el uso de redes sociales, muestran la susceptibilidad de los alumnos de Medicina a problemas de salud mental, asociada, además, al uso desmedido de estas plataformas. Lo que se halló refleja también estudios regionales e internacionales que vinculan el uso en exceso de redes sociales con mayores niveles de estrés, ansiedad y depresión, reforzando aún más la necesidad de promover un uso medido y consciente además de implementar estrategias de intervención integrales como: talleres sobre el uso responsable y medido de redes sociales y el impacto que tienen sobre la salud mental, promover límites en el uso de dispositivos, facilitar el acceso a apoyo psicológico y por último incentivar la creación de espacios “sin tecnología” de fin recreativo acompañado de actividades deportivas, todo esto con el propósito de proteger el bienestar psicológico de los estudiantes.

**Conflicto de intereses:** *los autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados con este estudio. Ninguno de los investigadores recibió financiamiento de empresas o entidades que puedan generar percepción de parcialidad en el diseño, ejecución o informe de los resultados presentados.*

## ANEXO I.

### Instrumento de Recolección de Datos para Estudio sobre Salud Mental y Uso de Redes Sociales

#### Parte I: Datos demográficos

1. Edad: [\_\_\_\_\_]
2. Género: [Opción múltiple: Masculino, Femenino, Otro]
3. Año de estudio: [Opción múltiple: 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6°]

#### Parte 4: Uso de redes sociales

- ¿Usas las redes sociales como Facebook, Instagram y TikTok para ser aceptado en el ámbito social?
- ¿Tienes un diagnóstico previo de ansiedad generalizada con tratamiento?
- ¿Tienes un diagnóstico previo de depresión tipo de desregulación disruptiva del estado de ánimo con tratamiento?
- ¿Cuántas horas al día, en promedio, pasas usando redes sociales?
- ¿Qué redes sociales utilizas más frecuentemente? [Marcar todas las aplicaciones que correspondan: Facebook, Instagram, TikTok.]
- Motivos para el uso de redes sociales: [Marcar todas las opciones que correspondan: Comunicación, Entretenimiento, Educación, Trabajo, Otro - especificar]
- ¿Cómo afecta el uso de redes sociales tu estado de ánimo?
- ¿Has sentido que necesitas reducir el tiempo que pasas en redes sociales? [Opción múltiple: Sí, No, A veces]

## Referencias bibliográficas

- Allison, O. C. F., & Rocio, P. R. P. (2023). Asociación de adicción a las redes sociales y las consecuencias en salud mental en estudiantes de medicina humana de la Universidad Ricardo Palma, año 2021 [Thesis]. Universidad Ricardo Palma. [https://journals.lww.com/academicmedicine/abstract/2006/04000/systematic\\_review\\_of\\_depression\\_anxiety\\_and.9.aspx](https://journals.lww.com/academicmedicine/abstract/2006/04000/systematic_review_of_depression_anxiety_and.9.aspx)
- Aveiro-Róbal, T. R., Garlisi-Torales, L. D., Nati-Castillo, H. A., Valeriano-Paucar, J. R., García-Arévalo, C. M., Ayala-Servín, N., Torales, J., & O'Higgins, M. (2023). Ansiedad y depresión en estudiantes de medicina de Latinoamérica durante la pandemia del COVID-19. *Revista de Salud Pública del Paraguay*, 13(1), 40–45. <http://dx.doi.org/10.18004/rspp.2023.abril.06>
- Bergmann, C., Muth, T., & Loerbroks, A. (2019). Medical students' perceptions of stress due to academic studies and its interrelationships with other domains of life: A qualitative study. *Medical Education Online*, 24(1), Article 1603526. <http://dx.doi.org/10.1080/10872981.2019.1603526>
- Campbell, F., Blank, L., Cantrell, A., Baxter, S., Blackmore, C., Dixon, J., Grayson, A., Lanceley, S., Nicolson, A., Ryan, S., Schmidt, R., Walton, C., Whittaker, A., & Kilner, K. (2022). Factors that influence mental health of university and college students in the UK: A systematic review. *BMC Public Health*, 22(1), Article 1778. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-022-13943-x>
- Condori Sinty, T., & Quiro Sucauca, Y. (2023). Adicción a redes sociales y cansancio emocional en estudiantes Universitarios de la carrera de Psicología de una universidad privada en la ciudad de Juliaca, 2022. *Revista Científica Ciencias de la Salud*, 16(2), 18–32. [https://rccs.upeu.edu.pe/index.php/rc\\_salud/article/view/1959](https://rccs.upeu.edu.pe/index.php/rc_salud/article/view/1959)
- De Alencar, J., & Montiveros, E. (2023). Prevalencia de ansiedad y depresión en estudiantes de medicina de la Universidad Cristiana de Bolivia. *Universidad-Ciencia-&-Sociedad*, 24(1), 23–28. <https://universidad-ciencia-y-sociedad.com/ucs/index.php/ucs/article/view/88>
- Dyrbye, L. N., Thomas, M. R., & Shanafelt, T. D. (2006). Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students. *Academic Medicine*, 81(4), 354–373. <https://doi.org/10.1097/00001888-200604000-00009>
- Gil Vera, V. D., & Quintero López, C. (2021). Anxiety and depression resulting from the abuse of social networks: A relational analysis. In Proceedings of the II Congreso Salud Mental Digital. [https://www.researchgate.net/publication/350499466\\_Anxiety\\_and\\_depression\\_resulting\\_from\\_the\\_abuse\\_of\\_social\\_networks\\_a\\_relational\\_analysis](https://www.researchgate.net/publication/350499466_Anxiety_and_depression_resulting_from_the_abuse_of_social_networks_a_relational_analysis)
- Huang, W., Wen, X., Li, Y., & Luo, C. (2024). Association of perceived stress and sleep quality among medical students: The mediating role of anxiety and depression symptoms during COVID-19. *Frontiers in Psychiatry*, 15, Article 1272486. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2024.1272486>
- Martínez-Líbano, J., González Campusano, N., & Pereira Castillo, J. I. (2022). Las redes sociales y su influencia en la salud mental de los estudiantes universitarios: Una revisión sistemática. *REIDOCREA*, 11(4), 44–57. <https://digibug.ugr.es/handle/10481/72270>
- Naslund, J. A., Bondre, A., Torous, J., & Aschbrenner, K. A. (2020). Social media and mental health: Benefits, risks, and opportunities for research and practice. *Journal of Technology in Behavioral Science*, 5(3), 245–257. <http://dx.doi.org/10.1007/s41347-020-00134-x>
- Otero Carrillo, F., Picoy Romero, P. R., Espinoza Rojas, R., & De La Cruz Vargas, J. (2023). Impact of addiction to social networks on the mental health of human medicine students, in times of COVID-19. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 23(4), Article 5920. <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v23i4.5920>
- Payares Medina, M. M., & Chamorro Posso, M. J. (2024). Impacto negativo del uso excesivo de redes sociales en la salud mental de jóvenes y adolescentes. Universidad Nacional Abierta y a Distancia. <https://repository.unad.edu.co/handle/10596/62710>
- Pozo, A., & Alonso, S. (2022). Adicción a las redes sociales como factor asociado a estrés, ansiedad o depresión en estudiantes de la Universidad Ricardo Palma en el año 2020 [Thesis]. Universidad Ricardo Palma. <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/20.500.14138/5406>
- Shiraly, R., Roshanfekr, A., Asadollahi, A., & Griffiths, M. D. (2024). Psychological distress, social media use, and academic performance of medical students: The mediating role of coping style. *BMC Medical Education*, 24(1), Article 999. <http://dx.doi.org/10.1186/s12909-024-05988-w>
- Vera Muñoz, A. O., Vigo Terán, D. M., Pajares Huaripata, E., Bazualdo Fiorini, E. R., & Urquiaga Melquiades, T. (2024). Adicción a las redes sociales y salud mental en estudiantes de medicina en Perú. *Revista Vive*, 7(20), 475–486. <http://dx.doi.org/10.33996/revistavive.v7i20.315>
- Yigiter, M. S., Demir, S., & Dogan, N. (2024). The relationship between problematic social media use and depression: A meta-analysis study. *Current Psychology*, 43(9), 7936–7951. <http://dx.doi.org/10.1007/s12144-023-04972-9>
- Yücens, B., & Üzer, A. (2018). The relationship between internet addiction, social anxiety, impulsivity, self-esteem, and depression in a sample of Turkish undergraduate medical students. *Psychiatry Research*, 267, 313–318. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.033>

volver al índice

# Prescripción *off-label* de fármacos antiepilépticos en internación psiquiátrica

## *Off-label prescription of antiepileptic drugs in psychiatric inpatients*

Pamela S. Sacco<sup>1</sup>

<https://doi.org/10.53680/vertex.v37i172.1016>

### Resumen

**Introducción:** La prescripción *off-label* de fármacos antiepilépticos (FAEs) es muy frecuente en la práctica clínica diaria. La mayoría de estas drogas tienen múltiples mecanismos de acción, lo que puede explicar la eficacia de los mismos en el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central (SNC) no epilépticos, tanto en patologías neurológicas como psiquiátricas. El objetivo del presente estudio fue analizar el uso de FAEs en pacientes internados en un hospital especializado de Salud Mental. **Métodos:** Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 205 pacientes a fin de recabar las siguientes variables: datos demográficos, diagnóstico clínico, comorbilidades asociadas y tratamientos farmacológicos. **Resultados:** Las drogas antiepilépticas se prescribieron en el 43,9 % de los pacientes (y el 7,31 % tenía más de un FAE indicado). La prescripción *off-label* fue en el 65,55 % de los casos, y un 10 % de los pacientes presentaron doble prescripción (co-ocurrencia de indicaciones *on-label* y *off-label*). Los diagnósticos más frecuentes asociados a la prescripción *off-label* fueron esquizofrenia (33,33 %), retraso psicomadurativo sin epilepsia (31,11 %) y psicosis asociada al consumo problemático de sustancias (17,78 %). El ácido valproico fue el fármaco más prescrito *off-label* ( $p < 0.0001$ ). **Discusión:** A pesar de surgir como opciones prometedoras, es esencial llevar a cabo nuevas investigaciones que aclaren los riesgos y beneficios del uso de estos fármacos en el campo de la psiquiatría.

**Palabras clave:** fármacos antiepilépticos, internación psiquiátrica, farmaco-epidemiología, prescripción *off-label*

### Abstract

**Introduction:** *Off-label* prescription of antiepileptic drugs (AEDs) is highly frequent in daily clinical practice. Most of these drugs have multiple mechanisms of action, which can explain their efficacy in the treatment of various non-epileptic central nervous system (CNS) disorders, both in neurological and psychiatric conditions. The objective of this study was to analyze the use of AEDs in patients admitted to psychiatric hospital. **Methods:** Clinical records of 205 patients were retrospectively reviewed to collect the following variables: demographic data, clinical diagnosis, associated comorbidities, and pharmacological treatments. **Results:** Antiepileptic drugs were prescribed to 43.9% of the patients (and 7.31% had more than one AED indicated). *Off-label* prescription was used in 65.55% of cases, and 10.00% of patients had dual prescriptions (co-occurrence of *on-label* and *off-label* indications). The most frequent diagnoses associated with *off-label* use were schizophrenia (33.33%), intellectual disability without epilepsy (31.11%), and psychosis associated with problematic substance use (17.78%). Valproic acid was the most frequently prescribed *off-label* drug ( $p < 0.0001$ ). **Discussion:** Despite emerging as promising options, it is essential to conduct further research to clarify the risks and benefits of using these drugs in the field of psychiatry.

**Key words:** antiepileptic drugs, psychiatric inpatients, pharmacoepidemiology, *off-label* prescription

RECIBIDO 1/6/2025 - ACEPTADO 12/09/2025

<sup>1</sup>Médica Neuróloga. Hospital Neuropsiquiátrico "Dr. A. I. Freyre", Oliveros, Santa Fe, Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-2695-1229>

### Correspondencia:

[pame\\_sacco@hotmail.com](mailto:pame_sacco@hotmail.com)

**Lugar de realización del estudio:** Hospital Neuropsiquiátrico Dr. A. I. Freyre, Oliveros, Argentina.



## Introducción

Los fármacos antiepilépticos (FAEs) son la base del tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, considerando su complejo mecanismo de acción sobre múltiples sistemas de neurotransmisores cerebrales (incluyendo canales iónicos voltajes dependientes, los sistemas GABA y glutamato, y la modulación de la liberación sináptica y transmisión serotoninérgica), el uso de estas drogas se ha ampliado significativamente a una vasta gama de trastornos médicos, enfermedades neurológicas no epilépticas y diversas patologías psiquiátricas (Druschky, 2018; Radley, 2006; Assion, 2007; Hefner, 2022).

La prescripción fuera de etiqueta u *off-label* es muy frecuente en la práctica médica diaria, pero no exenta de riesgos (Radley, 2006; Assion, 2007). El uso de medicamentos bajo las condiciones que se describen en su ficha técnica asegura que su eficacia, seguridad y calidad han sido evaluadas científicamente. Por tanto, no se dispone de estas mismas garantías cuando se prescribe fuera de lo contemplado en ese documento (Martínez González, 2016; Hefner, 2022).

Estudios previos han documentado la alta prevalencia de la prescripción *off-label* en diversos ámbitos clínicos. La literatura destaca que la prescripción *off-label* es una práctica común en todas las especialidades médicas, aunque puede ser más frecuente en poblaciones de pacientes que tienen menos probabilidades de ser incluidos en ensayos clínicos, como los pacientes psiquiátricos (Wittich, 2012). Una revisión nacional en la atención ambulatoria en Estados Unidos estimó que aproximadamente el 21 % de todas las prescripciones en 2001 correspondían a usos *off-label*, y una preocupación significativa fue que el 73 % de estos carecían de apoyo científico sólido, destacando la necesidad de investigación adicional (Radley, 2006; Vijay, 2018). Dentro de las clases farmacológicas, los FAEs y los psicofármacos fueron identificados entre los que presentaban una mayor proporción de prescripciones *off-label* (Radler, 2006; Hefner 2022; Vijay 2018).

Particularmente en el contexto de pacientes con patologías psiquiátricas internados, los FAEs son considerablemente empleados. Un programa de farmacovigilancia a gran escala en psiquiatría (AMSP), que analizó datos de más de 430.000 pacientes entre 1993 y 2013, encontró que las principales indicaciones para el uso de FAEs incluían manía aguda, trastorno esquizoafectivo y psicosis esquizofrénicas y orgánicas. El ácido valproico fue la sustancia más comúnmente prescrita en estos grupos (Druschky, 2018). Estos patrones de uso consolidan la relevancia clínica de los

FAEs en la atención psiquiátrica hospitalaria, incluso para indicaciones *off-label*, y a la vez subrayan la continua necesidad de investigar su perfil de eficacia y seguridad en estos escenarios.

Dada la necesidad de comprender mejor estos patrones de prescripción en contextos específicos de alta complejidad, el objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia del uso de FAEs en pacientes internados en un hospital psiquiátrico, examinar los criterios de indicación (distinguiendo entre *on-label* y *off-label* según fichas técnicas), y correlacionar estas prescripciones con los diagnósticos clínicos y comorbilidades asociadas.

## Materiales y método

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo basado en la revisión de historias clínicas de pacientes internados en un hospital especializado de Salud Mental. El objetivo principal fue analizar el patrón de prescripción de FAEs, con énfasis en la identificación y análisis del uso *off-label*.

- **Población:** Se identificaron y revisaron un total de 252 historias clínicas en el período comprendido entre enero de 2018 y diciembre de 2018. De estas, se incluyeron finalmente a 205 pacientes. Las 47 historias clínicas restantes fueron excluidas debido a que el diagnóstico principal del paciente no era lo suficientemente preciso o la indicación específica del FAE no estaba claramente documentada. Esta falta de claridad en la información impidió determinar de manera inequívoca si la prescripción correspondía a un uso *off-label* o no, lo cual era esencial para el objetivo de este estudio.
- **Recolección de datos:** Se utilizó una ficha de datos estandarizada para cada paciente. La información se mantuvo de forma anónima para garantizar la confidencialidad y evitar la identificación de los pacientes. Las variables que se recabaron fueron demográficas (edad, sexo), clínicas (diagnóstico clínico principal, comorbilidades asociadas) y los tratamientos farmacológicos.
- **Clasificación de prescripciones de FAEs (*on-label* vs. *off-label*):** Para cada FAE identificado, la determinación de si la prescripción era *on-label* (con indicación aprobada) u *off-label* (fuera de indicación aprobada) se basó estrictamente en la ficha técnica oficial de cada fármaco (información del producto aprobada por la agencia reguladora de medicamentos). Se consideró una prescripción *on-label* si la indicación documentada en la historia clínica

del paciente coincidía con alguna de las indicaciones aprobadas para ese FAE en su ficha técnica. Por el contrario, se clasificó como *off-label* cualquier prescripción donde la indicación principal para la cual se administraba el FAE no estuviera listada en su ficha técnica, independientemente de que el paciente presentara o no epilepsia.

- **Cuantificación de dosis:** Las dosis de las drogas se expresaron en dosis diaria definida (DDD). Para cada prescripción, la dosis diaria administrada al paciente se convirtió a su equivalente en DDD dividiendo la dosis diaria en miligramos (mg) por la DDD asignada para ese fármaco específico según la clasificación ATC/DDD de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2013).
- **Análisis estadístico:** Los datos recolectados fueron procesados utilizando el programa GraphPad Prism v6. El análisis estadístico incluyó la determinación de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para las variables numéricas, se calcularon medidas de tendencia central y dispersión. Para evaluar la asociación entre el uso *off-label* de FAEs y las diferentes categorías clínicas, se utilizaron pruebas de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) de independencia o test de Fisher según el caso. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se analizaron un total de 205 historias clínicas de pacientes internados. La muestra estuvo compuesta por 122 hombres (59,1 %) y 83 mujeres (40,49 %), lo que

indica una prevalencia ligeramente mayor de pacientes masculinos. La edad media de los pacientes fue de  $51,32 \pm 16,34$  años, con un rango considerable (20-93 años), reflejando una amplia diversidad etaria en la población estudiada. El tiempo medio de hospitalización fue de  $19,93 \pm 17,95$  años, también con un rango amplio (1-70 años), sugiriendo estancias prolongadas para algunos pacientes. Los resultados para edad media y duración de la internación no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos segregados por tipo de prescripción.

Los diagnósticos clínicos más frecuentes fueron esquizofrenia (38,05 %,  $n=78$ ) y psicosis no especificada (31,22 %,  $n=64$ ), lo que subraya la complejidad de los pacientes atendidos en la institución. En cuanto a las comorbilidades, el retraso psicomadurativo (31,21 %,  $n=64$ ) y el consumo problemático de sustancias (24,39 %,  $n=50$ ) fueron las más prevalentes. Se realizaron pruebas de Chi-cuadrado de independencia para evaluar la asociación entre el sexo y la presencia de cada comorbilidad o diagnóstico clínico. De estos análisis, se observó que los hombres presentaban una frecuencia significativamente mayor de consumo problemático de sustancias (26,23 %,  $n=32$ ) en comparación con las mujeres (10,84 %,  $n=9$ ), [ $\chi^2(1) = 4.27$ ,  $p=0.039$ ]. Las demás comorbilidades o diagnósticos no mostraron diferencias significativas entre sexos. Las características clínicas y demográficas se recogen en las *Tablas 1A-1B-1C*.

Se encontró que las drogas antiepilépticas fueron prescritas en el 43,9 % de los pacientes de la muestra.

**Tabla IA.** Características clínicas y demográficas

	Total de la muestra n 205		
	Total n 205	Hombres n 122	Mujeres n 83
Edad (años) media (DS)	51,32 (16,34)	45,79 (16,26)	54,53 (14,72)
Duración de la internación (años) media (DS)	19,93 (17,95)	17,14 (16,89)	25,42 (18,82)
<b>Diagnóstico de admisión (%)</b>			
Diagnóstico no psiquiátrico	23,41	18,85	30,12
Psicosis no especificada	31,22	36,88	22,89
Esquizofrenia	38,05	40,99	33,74
Otros	7,32	3,28	13,25
<b>Comorbilidades</b>			
Sin comorbilidades	30,24	3,44	45,78
Consumo problemático de sustancias	24,39	26,23	10,84
Epilepsia	14,15	4,10	2,40
Retraso psicomadurativo	31,22	13,93	24,1
Comorbilidades múltiples	14,14	12,30	16,87

**Tabla IB.** Características clínicas y demográficas

	Sin prescripción de FAEs n 115		
	Total n 115	Hombres n 64	Mujeres n 51
Edad (años) media (DS)	51,11 (16,59)	47,48 (16,69)	54,10 (15,90)
Duración de la internación (años) media (DS)	20,75 (19,32)	17,51 (18,63)	24,80 (19,57)
Diagnóstico de admisión (%)			
Diagnóstico no psiquiátrico	17,39	7,81	29,41
Psicosis no especificada	36,52	46,87	41,18
Esquizofrenia	41,74	42,19	23,53
Otros	4,35	3,13	5,88
Comorbilidades			
Sin comorbilidades	46,96	48,44	50,98
Consumo problemático de sustancias	29,57	35,94	15,69
Epilepsia	0,87	0,00	0,00
Retraso psicomadurativo	22,60	14,06	29,41
Comorbilidades múltiples	2,60	1,56	3,92

**Tabla IC.** Características clínicas y demográficas

	Con prescripción de FAEs n 90		
	Total n 90	Hombres n 58	Mujeres n 32
Edad (años) media (DS)	49,06 (15,47)	45,36 (16,29)	48,24 (14,03)
Duración de la internación (años) media (DS)	19,93 (17,95)	19,58 (15,63)	17,62 (17,07)
Diagnóstico de admisión (%)			
Diagnóstico no psiquiátrico	31,11	31,03	31,25
Psicosis no especificada	24,44	25,86	21,87
Esquizofrenia	33,33	39,66	21,87
Otros	11,11	3,45	25,00
Comorbilidades			
Sin comorbilidades	8,89	37,93	37,50
Consumo problemático de sustancias	17,78	15,52	9,37
Epilepsia	31,33	8,62	6,25
Retraso psicomadurativo	42,22	13,79	15,62
Comorbilidades múltiples	26,67	24,14	31,25

Dentro de este grupo, se identificaron cuatro patrones específicos de prescripción. Por un lado, la prescripción *on-label* en el 34,45 % de los casos y la prescripción *off-label* en el 65,55 % restante. Pero, por otro lado, la prescripción múltiple de FAEs, definida como la indicación de más de un fármaco antiepiléptico diferente a un mismo paciente, que se observó en el 7,31 % de los casos, y la doble prescripción, que se refiere a la situación en la que un paciente recibe FAEs tanto para indicaciones *on-label* como para indicaciones *off-label* de forma simultánea, lo cual se registró en el 10,00 % de los pacientes.

Los resultados muestran que, aunque se observa una tendencia de mayor prescripción de FAEs en hombres (Odds Ratio = 1.44), esta diferencia no alcanza significancia estadística al nivel de  $p < 0.05$  ( $\chi^2(1) = 1.62$ ,  $p = 0.203$ ). Este hallazgo podría estar relacionado con la mayor prevalencia de consumo problemático de sustancias en este grupo, como se mencionó anteriormente.

En cuanto a las comorbilidades, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de epilepsia y la prescripción de FAEs ( $\chi^2(1) = 35.57$ ,  $p < 0.0001$ ). Específicamente, el 31,33 % de

los pacientes que recibían FAEs presentaban epilepsia, en contraste con solo el 0,87 % de los pacientes que no lo recibían. Esto se correlaciona fuertemente con la indicación *on-label* esperada para estos fármacos. Además, la presencia de múltiples comorbilidades mostró una asociación estadísticamente significativa con la prescripción de FAEs ( $\chi^2(1)=23.49, p<0.0001$ ). Se observó que el 26,67 % de los pacientes con FAEs presentaban múltiples comorbilidades, en comparación con solo el 2,60 % de los pacientes sin FAEs, lo cual indica que los antiepilépticos tienden a prescribirse en pacientes con cuadros clínicos más complejos.

El aspecto central del estudio fue la prescripción *off-label* de FAEs, la cual se registró en el 65,55 % de los casos. Esto indica que una proporción significativa de los FAEs se utilizan para indicaciones no aprobadas en el contexto de la salud mental. Los diagnósticos más frecuentes asociados a la prescripción *off-label* fueron esquizofrenia (33,33 % n=30), retraso mental sin epilepsia (31,11 % n=28) y psicosis asociada al consumo problemático de sustancias (17,78 % n=16). Dentro de este contexto *off-label*, la presencia de retraso psicomadurativo sin epilepsia mostró una asociación estadísticamente significativa con la prescripción de FAEs ( $\chi^2(1)=8.15, p=0.0043$ ), un hallazgo que resalta la prevalencia del uso de estos fármacos en una población altamente vulnerable con necesidades complejas.

El ácido valproico emergió como el fármaco más prescrito *off-label* ( $\chi^2(8)=144.27, p<0.0001$ ) seguido del gabapentin (*ver Figura I*). Al analizar las diferentes dosis de FAEs utilizadas entre ambas indicaciones (*on-label* vs. *off-label*), expresadas en dosis diaria definida (DDD), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

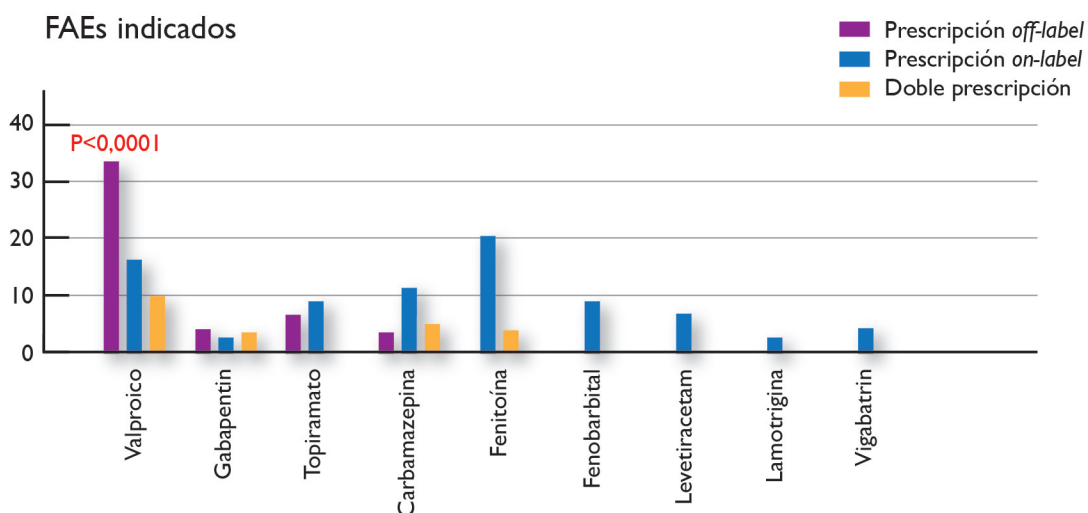
## Discusión

El presente estudio reveló una alta prevalencia de prescripción *off-label* de fármacos antiepilépticos en pacientes internados en un hospital especializado de Salud Mental, alcanzando el 65,55 % de los casos. Este porcentaje es notablemente superior al reportado en estudios europeos sobre prescripción de psicofármacos en psiquiatría. Hefner et al. (2022), en una extensa muestra de 53.909 pacientes de diez hospitales psiquiátricos alemanes, determinaron una tasa de prevalencia de prescripción *off-label* de psicofármacos del 30,2 %. De manera similar, Assion et al. (2007) encontraron un uso *off-label* de 39-47 % en una clínica psiquiátrica alemana, y Andréoli et al. (2013) reportaron un 22,3 % en prescripciones psiquiátricas en Francia.

La disparidad observada entre nuestros hallazgos y estos estudios puede atribuirse a varias razones. Es posible que nuestra población de pacientes presente una mayor complejidad, cronicidad o resistencia a tratamientos estándar, lo que impulse la necesidad de explorar opciones terapéuticas adicionales. Las guías clínicas locales, la disponibilidad de fármacos y las particularidades de un hospital especializado en un país de vías de desarrollo, también podrían explicar estas diferencias. A pesar de ello, la tendencia al uso *off-label* de psicofármacos es un fenómeno global.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la prescripción *off-label* como el uso de un agente farmacéutico para una indicación no aprobada o en un grupo de edad no aprobado o en diferente dosis, duración o vía de administración. Es crucial reconocer que, si bien la evidencia de alta calidad es preferible, el uso fuera de prospecto puede justificarse bajo ciertas situaciones, especialmente cuando la condi-

**Figura I.** Frecuencia y tipo de prescripción de fármacos antiepilépticos específicos



ción del paciente es grave y existe otra evidencia que respalda el beneficio potencial; la terapia estándar se considera inadecuada para lograr el resultado deseado; los pacientes han sido debidamente informados sobre los posibles beneficios y riesgos y han dado su consentimiento; se implementa un monitoreo activo y adecuado de la seguridad de los medicamentos, incluidos los mecanismos para identificar y gestionar rápidamente los eventos adversos. En el contexto de la práctica clínica argentina, estas consideraciones son particularmente relevantes (Bierzychudek, 2022).

En nuestro estudio, de los 90 pacientes que recibieron FAEs, un 31,33 % presentaba epilepsia, lo cual representa la indicación *on-label* esperada. Sin embargo, el 65,55 % de las prescripciones fue *off-label*, lo que destaca la magnitud del uso de estos fármacos para condiciones no epilépticas en nuestra población. Las indicaciones *off-label* más frecuentes fueron para esquizofrenia (33,33 %), retraso mental sin epilepsia (31,11 %) y psicosis asociada al consumo problemático de sustancias (17,78 %). Estos hallazgos concuerdan con la creciente evidencia y el uso empírico de FAEs como coadyuvantes o alternativas en el tratamiento de trastornos psiquiátricos complejos (Horowitz, 2014). Por ejemplo, diversos FAEs, especialmente el ácido valproico (el más prescrito *off-label* en nuestra cohorte), ha sido estudiado por su papel en la modulación del estado de ánimo, la reducción de la impulsividad, el control de la agitación y la estabilización en pacientes con esquizofrenia o psicosis (Ventriglio, 2011; Horowitz, 2014). Ettinger et al. (2007) ya destacaban el uso de antiepilépticos para condiciones no epilépticas, incluyendo trastornos psiquiátricos, consolidando esta práctica. El uso en pacientes con retraso psicomadurativo sin epilepsia podría explicarse por la necesidad de controlar síntomas conductuales como la agresividad o la irritabilidad, donde los FAEs pueden ofrecer un perfil de efectos secundarios diferente al de otros psicofármacos (Ovsiew, 2004).

El ácido valproico emergió como el fármaco más prescrito *off-label*, seguido del gabapentin. El uso del valproico en primer lugar puede deberse a su bien establecido perfil como estabilizador del estado de ánimo en el trastorno bipolar (Mari, 2024; Kaufman, 2011), lo que ha llevado a su extensión a otros trastornos del espectro afectivo y psicótico en ausencia de manía aguda (Kaufman, 2011). Además, su disponibilidad y conocimiento por parte de los profesionales de la salud pueden influir en su elección. Estos hallazgos se refuerzan con los resultados de Martínez-Lazcano

et al. (2015), quienes, en un estudio transversal en unidades de psiquiatría de estancia prolongada, encontraron que el ácido valproico era frecuentemente utilizado para indicaciones *off-label*. Su estudio reveló que el 51,5 % de los pacientes estaba en tratamiento con ácido valproico, y de estos, el 70,9 % lo recibía para indicaciones *off-label*, siendo la esquizofrenia la principal indicación (57,4 %). Esta notable concordancia entre nuestros resultados y los de Martínez-Lazcano et al. (2015) sugiere una tendencia consistente en el uso extendido del valproato en psiquiatría, más allá de sus indicaciones aprobadas. Por otro lado, el gabapentin, aunque inicialmente desarrollado como FAE, ha ganado terreno en el manejo de la ansiedad, el insomnio y los síntomas de abstinencia de sustancias, lo que lo convierte en una opción atractiva en la población con consumo problemático de sustancias observada en nuestro estudio (Ettinger, 2007).

Un hallazgo relevante fue la presencia de prescripción múltiple con FAEs, ya que el 7,31 % de los pacientes que recibían estas drogas tenían más de un FAE indicado. Este aspecto subraya la complejidad de los casos tratados en un hospital especializado en psiquiatría, donde a menudo se manejan pacientes con patologías crónicas y resistentes a tratamientos estándar. La co-prescripción de múltiples psicofármacos, incluidos FAEs, si bien puede buscar una optimización del efecto terapéutico, también incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas, superposición de efectos adversos y una mayor carga medicamentosa para el paciente. Esto requiere un monitoreo clínico estricto, como se destaca en la revisión sobre la polifarmacia en psiquiatría de Nakagami et al. (2021), quienes abogan por una política de polifarmacia racional, resaltando la importancia de justificar cada adición a un esquema terapéutico, un aspecto crítico en el contexto del uso *off-label* de FAEs donde la evidencia puede ser menos robusta.

En este contexto de prescripción compleja, nuestra investigación también identificó un 10,00 % de casos con doble prescripción de FAEs, definida como la coocurrencia de indicaciones *on-label* y *off-label* en un mismo paciente. Este patrón de prescripción es particularmente interesante, ya que sugiere la intención del clínico de abordar simultáneamente una condición para la cual el FAE tiene una indicación aprobada (por ej., epilepsia) y otra para la cual su uso es *off-label* (por ej., control conductual en retraso psicomadurativo o estabilización en psicosis). Si bien esto puede reflejar un enfoque individualizado y pragmático para pacien-

tes con comorbilidades complejas, también intensifica los desafíos asociados al uso *off-label*. La coexistencia de ambas prescripciones en el mismo esquema terapéutico exige una justificación clara y un monitoreo exhaustivo en estos escenarios clínicos.

La significativa asociación entre la presencia de múltiples comorbilidades y la prescripción de FAEs revela una implicación crucial para la labor en internación psiquiátrica. Esto sugiere que, dada la complejidad inherente al manejo de estos pacientes, se recurre a los antiepilépticos, incluyendo su uso *off-label*, como una estrategia para abordar síntomas de difícil tratamiento o la resistencia a tratamientos convencionales de primera línea. Sin embargo, en esta población de por sí compleja, esta estrategia de prescripción demanda un control riguroso de los riesgos asociados, como las interacciones farmacológicas y la aparición de efectos adversos, para asegurar y optimizar los resultados terapéuticos. Estudios como el de Druschky et al. (2018), que investigaron el uso y la seguridad de antiepilépticos en pacientes psiquiátricos hospitalizados, subrayan la relevancia de monitorear cuidadosamente esta población debido al riesgo inherente de efectos adversos y la complejidad de las interacciones farmacológicas en contextos de polifarmacia y comorbilidad, una preocupación compartida en nuestro contexto.

Un aspecto llamativo fue el análisis de la dosis diaria definida (DDD), definida por la OMS como la dosis diaria de mantenimiento promedio asumida para su indicación primaria (OMS, 2013). Al comparar las DDD medias de los FAEs entre los grupos de prescripción *on-label* y *off-label*, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la mayoría de los fármacos. Este resultado sugiere que, a pesar de que los FAEs se utilizan para indicaciones diversas, los esquemas de dosificación se mantienen dentro de rangos similares, lo cual puede reflejar guías de práctica clínica implícitas o un manejo clínico estandarizado de la titulación y mantenimiento de estos fármacos, independientemente de la indicación principal.

Es plausible que la práctica común de prescripción *off-label* surja como una estrategia ante la falta de respuesta de los pacientes a los tratamientos farmacológicos estándar, la necesidad de manejar cuadros clínicos con comorbilidades complejas que no se ajustan a las guías convencionales, o la búsqueda de un perfil de efectos secundarios percibido como más favorable para el paciente (Wittich, 2012). La experiencia clínica personal y el conocimiento acumulado de resultados casuísticos, aunque no siempre respaldados por

evidencia robusta para estas indicaciones específicas, también podrían desempeñar un papel crucial en la elección de los FAEs en contextos donde las opciones terapéuticas son limitadas o insuficientes. Radley et al. (2006) ya destacaban en un estudio en EE. UU. que la prescripción *off-label* es una práctica común en la medicina ambulatoria, impulsada por la necesidad clínica. Asimismo, Vijay et al. (2018) identificaron patrones y predictores del uso *off-label* de psicofármacos, incluyendo factores clínicos que se alinean con nuestras observaciones, sugiriendo una racionalidad subyacente en la decisión clínica.

Sin embargo, en la mayoría de los casos el uso generalizado *off-label* en el tratamiento psiquiátrico es insatisfactorio tanto para los médicos como para los pacientes, ya que el temor a las consecuencias negativas puede llevar a la interrupción de los medicamentos prescritos al alta hospitalaria o a una mayor tasa de reingresos (Assion, 2007; Weih, 2008).

Es fundamental reconocer las limitaciones del presente estudio. Su diseño retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas impide establecer relaciones de causalidad, permitiendo únicamente identificar asociaciones. La información disponible en las historias clínicas puede estar sujeta a sesgos o incompletitudes. Asimismo, al tratarse de un hospital monovalente de salud mental, los resultados podrían no ser directamente generalizables a otras poblaciones de pacientes o a diferentes niveles de atención sanitaria (por ej., pacientes ambulatorios). Adicionalmente, el alcance de este estudio se centró exclusivamente en los fármacos antiepilépticos de clases no benzodiazepínicos. Las benzodiazepinas, a pesar de tener indicaciones antiepilépticas reconocidas y un amplio uso en diversas condiciones psiquiátricas (Targas Yacubian, 2014), no fueron incluidas en el análisis. Esta exclusión podría subestimar la verdadera magnitud del uso de fármacos con actividad antiepiléptica en la población estudiada, así como los patrones de co-prescripción o las interacciones entre diferentes clases de psicofármacos. Finalmente, el estudio no incluyó un seguimiento de los pacientes, por lo que no fue posible evaluar la eficacia clínica ni la incidencia de eventos adversos asociados al uso *off-label* de estos fármacos.

## Conclusiones

En conclusión, este estudio pone de manifiesto la elevada frecuencia de la prescripción *off-label* de fármacos antiepilépticos en pacientes internados en un hospital especializado de salud mental, principalmen-

te para trastornos como la esquizofrenia, el retraso psicomadurativo sin epilepsia y la psicosis asociada al consumo de sustancias. Aunque estos fármacos ofrecen opciones terapéuticas en condiciones donde las alternativas son limitadas, la magnitud de su uso fuera de etiqueta subraya la urgente necesidad de más investigación. Es imprescindible llevar a cabo estudios prospectivos, ensayos clínicos controlados y estudios de cohortes más grandes que permitan aclarar de forma rigurosa los verdaderos riesgos y beneficios de la prescripción *off-label* de los FAEs en el campo de la psiquiatría, así como establecer guías de práctica clínica basadas en evidencia sólida para optimizar la seguridad y eficacia de estos tratamientos.

**Conflicto de intereses:** la autora declara no tener conflicto de intereses en relación al contenido de este artículo.

## Referencias bibliográficas

- Andréoli, L., Gaudoneix, M., Beauverie, P., & de Beaurepaire, R. (2013). Prescriptions hors autorisation de mise sur le marché en psychiatrie publique hospitalière [Off-label prescriptions in public psychiatric hospital practice]. *Thérapie*, 68(6), 347–359. <https://doi.org/10.2515/therapie/2013054>
- Assion, H. J., & Jungck, C. (2007). *Off-label* prescribing in a German psychiatric hospital. *Pharmacopsychiatry*, 40(1), 30–36. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970059>
- Bierzchudek, L. (2022). Prescripción *off-label* de medicamentos: Definición y consideraciones ético-regulatorias en Argentina. *Revista De Bioética y Derecho*, (55). <https://doi.org/10.1344/rbd2022.55.36893>
- Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos sobre el Sistema ATC/DDD. Disponible en: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
- Druschky, K., Bleich, S., Grohmann, R., Engel, R. R., Kleimann, A., Stübner, S., Greil, W., & Toto, S. (2018). Use and safety of antiepileptic drugs in psychiatric inpatients-data from the AMSP study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 268(2), 191–208. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0827-5>
- Ettinger, A. B., & Argoff, C. E. (2007). Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 4(1), 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.10.003>
- Hefner, G., Wolff, J., Toto, S., Reißner, P., & Klimke, A. (2022). *Off-label* use of antidepressants, antipsychotics, and mood-stabilizers in psychiatry. *Journal of neural transmission*, 129(11), 1353–1365. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02542-0>
- Horowitz, E., Bergman, L. C., Ashkenazy, C., Moscona-Hurvitz, I., Grinvald-Fogel, H., & Magnezi, R. (2014). *Off-label* use of sodium valproate for schizophrenia. *PLoS one*, 9(3), e92573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092573>
- Kaufman K. R. (2011). Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. *Epilepsy & behavior: E&B*, 21(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.03.011>
- Mari, J., Dieckmann, L. H. J., Prates-Baldez, D., Haddad, M., Rodrigues da Silva, N., & Kapczinski, F. (2024). The efficacy of valproate in acute mania, bipolar depression and maintenance therapy for bipolar disorder: an overview of systematic reviews with meta-analyses. *BMJ open*, 14(11), e087999. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-087999>
- Martínez González, Carmen, & Bravo Acuña, Juan. (2016). Prescripción *off-label* inducida: responsabilidad ¿compartida? *Pediatría Atención Primaria*, 18(69), 59–63.
- Martínez-Lazcano, M. T., Esplá-González, S., Herraiz-Robles, P., Hernández-Pérez, P., Chillerón-Cuenca, R., & Pol-Yanguas, E. (2015). Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada [Use of valproic acid in long stay units of psychiatry]. *Farmacia hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, 39(2), 92–101. <https://doi.org/10.7399/fh.2015.39.2.8460>
- Nakagami, Y., Hayakawa, K., Horinouchi, T., Pereira-Sanchez, V., Tan, M. P. J., Park, S. C., Park, Y. C., Moon, S. W., Choi, T. Y., Avasthi, A., Grover, S., Kallivayalil, R. A., Rai, Y., Shalbfan, M., Chongsuksiri, P., Udomratn, P., Kathriarachchi, S. T., Xiang, Y. T., Sim, K., Javed, A., ... Kato, T. A. (2021). A Call for a Rational Polypharmacy Policy: International Insights From Psychiatrists. *Psychiatry investigation*, 18(11), 1058–1067. <https://doi.org/10.30773/pi.2021.0169>
- Ovsiew F. (2004). Antiepileptic drugs in psychiatry. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(12), 1655–1658. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.036863>
- Radley, D. C., Finkelstein, S. N., & Stafford, R. S. (2006). *Off-label* prescribing among office-based physicians. *Archives of internal medicine*, 166(9), 1021–1026. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.1021>
- Targas Yacubian, E. M., Contreras-Caicedo, G., Ríos-Pohl, L. (2014). *Tratamiento farmacológico de las epilepsias*. Sao Paulo: Leitura Médica Ltda.
- Ventriglio, A., Vincenti, A., Centorri, F., Talamo, A., Fitzmaurice, G., & Baldessarini, R. J. (2011). Use of mood stabilizers for hospitalized psychotic and bipolar disorder patients. *International clinical psychopharmacology*, 26(2), 88–95. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328340c0de>
- Vijay A, Becker JE, Ross JS (2018) Patterns and predictors of *off-label* prescription of psychiatric drugs. *PLoS ONE* 13(7): e0198363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198363>
- Weih, M., Thürauf, N., Bleich, S., & Kornhuber, J. (2008). *Off-Label-Use* in der Psychiatrie [Off-label use in psychiatry]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 76(1), 7–13. <https://doi.org/10.1055/s-2007-980126>
- Wittich, C. M., Burkle, C. M., & Lanier, W. L. (2012). Ten common questions (and their answers) about *off-label* drug use. *Mayo Clinic proceedings*, 87(10), 982–990. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017>

# Anhedonia como fenómeno transdiagnóstico: aproximaciones neurobiológicas, clínicas y terapéuticas

## *Anhedonia as a Transdiagnostic Phenomenon: Neurobiological, Clinical, and Therapeutic Approaches*

Paula Mirabel Révora<sup>1</sup>, Mario Levin<sup>2</sup>, Fernando Torrente<sup>3</sup>, Pedro Damián Gargoloff<sup>4</sup>, María Florencia Iveli<sup>5</sup>

<https://doi.org/10.53680/vertex.v37i172.1017>

### Resumen

La anhedonia, tradicionalmente definida como la incapacidad de experimentar placer, fue introducida en 1897 por el filósofo y psicólogo francés Théodule Armand Ribot. Si bien este término aún se utiliza, ha sufrido modificaciones conceptuales ya que la dicotomía de la descripción original resulta insuficiente para capturar la complejidad de sus componentes. La experiencia hedónica es un proceso dinámico y cíclico que parte de un estado con un rango de referencia individual, conocido como tono hedónico, que determina la capacidad de cada individuo para experimentar placer y felicidad. En la actualidad, la anhedonia es considerada un constructo transdiagnóstico, multidimensional y dinámico constituido por múltiples atributos o valencias cuya combinación determina una gran variedad de fenotipos comportamentales. Estos pueden estar alterados de manera transitoria o representar un rasgo más duradero. La presencia de anhedonia en los diferentes trastornos psicopatológicos se asocia a una mayor gravedad, peor pronóstico y el riesgo de suicidio. Por este motivo, es fundamental contar con tratamientos eficientes, tanto psicoterapéuticos y farmacológicos. El objetivo del trabajo fue, mediante una revisión narrativa, ofrecer una opinión clínica experta, a partir de una síntesis de la evidencia, sobre algunos fenotipos de la anhedonia y sus posibles tratamientos. A modo de ejemplo, se incluyeron tres viñetas clínicas ficcionadas.

**Palabras clave:** anhedonia, tratamiento, psicofarmacología, psicoterapia

### Abstract

*Anhedonia, classically defined as the inability to experience pleasure, was introduced in 1897 by the French philosopher and psychologist Théodule Armand Ribot. Although this term is still used, it has undergone conceptual modifications because the dichotomy of the original description is insufficient to capture the complexity of its components (Pérez Rincón, 2014). The hedonic experience is a dynamic and cyclical process that begins with a state with an individual reference range, known as hedonic tone, which determines each person's capacity to experience pleasure and happiness. Currently, anhedonia is considered a transdiagnostic, multidimensional, and dynamic construct consisting of multiple*

RECIBIDO 20/5/2025 - ACEPTADO 5/8/2025

<sup>1</sup>Médica Psiquiatra. Especialista en Drogadependencias, Universidad de Tucumán. Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA).

<https://orcid.org/0009-0002-7938-4264>

<sup>2</sup>Médico Psiquiatra, Universidad de Buenos Aires. Magister en Neuropsicofarmacología, Universidad Favaloro. Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA). <https://orcid.org/0009-0007-7242-6827>

<sup>3</sup>Licenciado en Psicología, Universidad de Buenos Aires. Doctor en Medicina, Universidad Favaloro. Instituto de Neurociencias Cognitivas y Transicionales, CONICET, Universidad Favaloro, Fundación INECO. <https://orcid.org/0000-0001-7470-6979>

<sup>4</sup>Médico Psiquiatra. Jefe de Sala. Hospital "Dr. Alejandro Korn", La Plata, Argentina. Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA).

<https://orcid.org/0009-0006-6477-0059>

<sup>5</sup>Especialista en Psiquiatría infantojuvenil. Doctora en Medicina, Universidad Nacional de La Plata. Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA).

<https://orcid.org/0009-0006-6477-9959>

### Autora correspondiente:

Paula Mirabel Révora

[paulamirabel@yahoo.com](mailto:paulamirabel@yahoo.com)



attributes or valences whose combination determines a wide variety of behavioral phenotypes. These may be transiently altered or represent a more enduring trait. The presence of anhedonia in various psychopathological disorders is associated with greater severity, a worse prognosis, and an increased risk of suicide. For this reason, effective psychotherapeutic and pharmacological treatments are essential. The objective of this paper, a narrative review, was to offer an expert clinical opinion, summarizing the evidence on some anhedonia phenotypes and their potential treatments. Three adapted clinical vignettes are also included as examples.

**Keywords:** *anhedonia, treatment, psychopharmacology, psychotherapy*

## Introducción

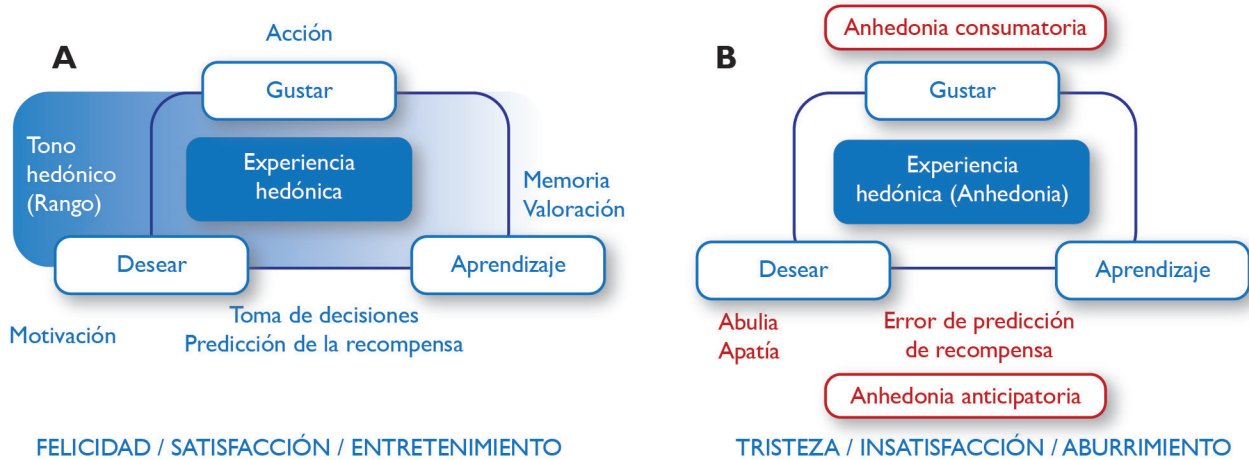
La anhedonia, clásicamente definida como la incapacidad de experimentar placer, fue introducida en 1897 por el filósofo y psicólogo francés Théodule Armand Ribot. Si bien este término se ha utilizado por más de cien años, ha tenido modificaciones conceptuales debido a que la dicotomía de la descripción original es insuficiente para capturar la complejidad de los componentes del placer y por lo tanto de su alteración (Pérez Rincón, 2014). La experiencia hedónica es un proceso dinámico y cíclico desencadenado por estímulos específicos físicos y sociales los cuales están determinados por las valoraciones y aprendizajes previos correspondientes con la historia individual. Estos cambios parten de un estado que posee un rango de referencia conocido como tono hedónico el cual determina la capacidad de cada individuo para experimentar placer y felicidad. Se ha formulado la hipótesis que los individuos con un tono hedónico bajo requieren de estímulos internos y externos de mayor intensidad, muchas veces asociados a situaciones de riesgo, para acceder a una experiencia placentera. Asimismo, tienen una capacidad reducida de experimentar eutimia a lo largo de la vida y son vulnerables al desarrollo de anhedonia (Sternat et al., 2014; Sternat et al., 2016; Pizzagalli et al., 2005).

En la actualidad, la anhedonia es considerada un constructo multidimensional y dinámico producto de una alteración en el proceso de recompensa en el que se asocian ciertos estímulos con un resultado positivo y deseable. Distintas funciones, conscientes e inconscientes, como la valoración, la motivación, la toma de decisiones y el aprendizaje inducen una conducta de acercamiento y emociones como el placer. Este último, es fundamental en la experiencia afectiva y se manifiesta como sentimientos de entretenimiento, felicidad y satisfacción (Becker et al., 2019). El desequilibrio entre estos componentes determinará la expresión de distintos fenotipos de anhedonia los cuales pueden presentarse de manera transitoria como ocurre en la depresión o representar un rasgo más duradero carac-

terístico de la esquizofrenia (Rømer Thomsen et al., 2015; Zhang et al., 2016).

Desde un criterio cronológico, se pueden identificar la anhedonia anticipatoria y la consumatoria. En la primera, existe una alteración en el placer generado por la capacidad de anticipar, es decir, desear. Está directamente vinculada a la motivación y los comportamientos dirigidos a las recompensas las cuales, a su vez, están determinados por el aprendizaje, proceso en el cual se valora el esfuerzo realizado y la gratificación recibida. Por otro lado, en la segunda hay una alteración en el tiempo presente, en el placer consumado, es decir, el gustar (Serretti et al., 2023; Wu et al., 2020). Ambos tipos de anhedonia pueden presentarse de manera independiente o conjunta (Coccarello et al., 2019; Ellingsen et al., 2015) (*ver Gráfico 1*).

Si bien originalmente la anhedonia se consideró un trastorno independiente, en la tercera edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-III) fue incluida como síntoma cardinal para el diagnóstico del trastorno depresivo mayor considerándose, durante algún tiempo, exclusivo de esta patología (Serretti et al., 2023). Sin embargo, en las últimas décadas el estudio de la presencia de anhedonia en otras patologías ha generado particular interés. En el año 2008 el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (NIMH) desarrolló un proyecto denominado Research Domain Criteria (RDoC) con la finalidad de investigar nuevas formas de clasificar los trastornos mentales basadas en dimensiones de conducta observables y medidas neurobiológicas. Dentro de los objetivos se incluyó la anhedonia como dimensión transdiagnóstica subyacente a varios trastornos mentales y en donde su presencia impacta negativamente (Birnie et al., 2022; Guineau et al., 2022). Por ejemplo, en la esquizofrenia, la anhedonia se ha correlacionado con un pobre funcionamiento social y un mayor aislamiento (Ritsner et al., 2014; Sternat et al., 2014). Por otro lado, en el trastorno depresivo mayor (TDM) la presencia de anhedonia se asocia con un curso crónico, peor pronóstico, mala respuesta al tra-

**Gráfico 1.** A: Experiencia hedónica normal. B: Anhedonia

tamiento y mayor riesgo de suicidio consumado. Asimismo, se ha reportado en pacientes con trastornos del ánimo, que los niveles elevados de anhedonia se correlacionan, tanto en un análisis transversal como longitudinal, con un aumento de la ideación suicida siendo la anhedonia un factor de riesgo de suicidio independiente de la gravedad general del cuadro depresivo (Ballard et al., 2017; Ducasse et al., 2018; Ducasse et al., 2021; Mc Macking et al., 2012; Pizzagalli et al., 2022). A su vez, en otras patologías como los trastornos de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno por uso de sustancias, el trastorno del espectro del autismo y el trastorno por déficit atencional con hiperactividad (TDAH), la presencia de anhedonia se ha relacionado con mayor gravedad. Por otro lado, la alta comorbilidad entre estas patologías sugiere un mecanismo fisiopatológico común que involucra al circuito mesolímbico dopaminérgico, también conocido como circuito de recompensa (Guineau et al., 2022).

La identificación fenotípica de la anhedonia requiere de una exhaustiva evaluación semiológica del paciente que puede ser complementada con instrumentos de medición como la Escala de Fawcett-Clark de capacidad del placer (FCPS), la Escala de la anhedonia física revisada por Chapman (CPAS), la Escala de anhedonia social de Chapman y la Escala de Snaith-Hamilton pleasure (SHAPS). A su vez, existen otras pruebas diseñadas para investigar más específicamente los subcomponentes de la anhedonia. Son ejemplos la Escala de experiencia temporal del placer (TEPS), que mide los efectos del placer anticipado y consumado, la Escala de anticipación y consumación interpersonal del placer (ACIPS), la cual mide estos

dos aspectos del placer con respecto al contexto social, y la Escala clasificación dimensional de la anhedonia (DARS), diseñada para la evaluación de la anhedonia en el trastorno depresivo mayor (Höflich et al., 2019; Fawcett et al., 1983; Chapman et al., 1976; Snaith et al., 1995; Olivares et al., 2005).

La anhedonia, dimensión transdiagnóstica, impacta negativamente en la funcionalidad y en la calidad de vida de los pacientes. Por este motivo, la investigación sobre la eficacia anti-anhedónica de los tratamientos, así como la búsqueda de nuevas moléculas con acción directa o indirecta sobre el circuito mesolímbico dopaminérgico ha cobrado particular interés.

## Metodología

Se realizó una búsqueda electrónica de la literatura en MEDLINE a través de PUBMED, de artículos en idioma inglés, publicados desde su creación hasta el 1 de abril de 2025. Se utilizó la palabra clave "anhedonia" como MESH, combinada con los términos *antidepressant*, *antipsychotic*, *ketamine*, *esketamine*, *methylphenidate*, *atomoxetine*, *modafinil*, *armodafinil*, *reboxetine*, *cognitive behavior therapies*. La búsqueda fue limitada a estudios en humanos. Se incluyeron revisiones sistemáticas con o sin metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos, estudios observacionales y guías de práctica clínica. Se excluyeron las series y reportes de caso.

El objetivo fue ofrecer una opinión clínica experta, a través de una síntesis de la evidencia, sobre algunos fenotipos de la anhedonia y sus posibles tratamientos. A modo de ejemplo, se incluyeron tres viñetas clínicas ficcionadas.

## Neurobiología de la anhedonia

La base neurobiológica de la experiencia hedónica involucra al circuito de recompensa constituido por las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral las cuales se proyectan al cuerpo estriado (área ventral del núcleo accumbens, el área dorsal del caudado y el putamen) para continuar hacia la corteza orbitofrontal, zona dorsal de la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior (Pizzigalli et al., 2022). A su vez, se encuentra conectado con otras estructuras como la amígdala, el hipocampo y el núcleo paraventricular del tálamo (Guineau et al., 2022).

En la década del 70 se postuló que el aumento de los niveles de dopamina generaba placer subjetivo mientras que su reducción era la responsable de la anhedonia (Speranza et al., 2021). Desde entonces, este neurotransmisor ha sido extensamente estudiado, viéndose involucrado en algunos de los componentes de la anhedonia como la anticipación, la motivación, el esfuerzo y el aprendizaje. Sin embargo, el placer consumado y la motivación se encontrarían modulados por otros neurotransmisores como la serotonina, la epinefrina, los opioides, el glutamato, el ácido gamma-aminobutírico y la acetilcolina (Serreti et al., 2023).

El núcleo accumbens es el principal centro relacionado con el procesamiento de la gratificación incluyendo la motivación, el aprendizaje y el análisis de los resultados esperados frente a los reales que permite la predicción de la recompensa. Esta estructura recibe proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral y glutamatérgicas provenientes del hipocampo, la corteza prefrontal, la amígdala y el tálamo. Por otro lado, las saliencias se dirigen hacia el pálido ventral, globo pálido e hipotálamo (Baik et al., 2020). La corteza orbitofrontal ha sido identificada como la primera etapa del procesamiento cortical en la que el valor y el placer de la recompensa se representan explícitamente y desde donde la información es distribuida a otras regiones cerebrales (Becker et al., 2019). Como consecuencia, la cognición y el comportamiento del individuo se ajusta a estos resultados formando expectativas y buscando nuevos estímulos basados en el aprendizaje y la memoria, procesos determinados por las experiencias previas (Dresp et al., 2023; Becker et al., 2019).

Otro neurotransmisor implicado es la serotonina, responsable del sentimiento positivo durante el consumo de la recompensa, la motivación y el aprendizaje. El aumento de serotonina de neuronas provenientes del rafe dorsal modula a las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral aumentando los compor-

tamientos gratificantes, la inhibición y los sentimientos de saciedad y refuerzo de la recompensa. Por otro lado, la noradrenalina, junto con los endocannabinoides y los opioides, intervienen en las conductas dirigidas a la recompensa (Seidemann et al., 2021). Estos últimos son mediadores neuroquímicos que intervienen en la toma de decisiones y en la elección de las acciones dirigidas a los objetos. Se ha postulado que el aprendizaje de incentivos requiere de actividad opioide en el complejo basolateral de la amígdala (Birnie et al., 2022; Dresp et al., 2023; Ellingsen et al., 2015; Laurent et al., 2014).

La liberación de dopamina en el circuito de recompensa se encuentra modulada por el estrés. Se ha reportado que el estrés agudo aumenta los niveles de dopamina en el núcleo accumbens promoviendo una conectividad neuronal relacionada con la recompensa. Por el contrario, el estrés crónico o de gran intensidad poseen un efecto inhibitorio en la liberación de este neurotransmisor. Se ha postulado que el estrés prolongado conduce a procesos inflamatorios que interfieren en la síntesis y liberación de dopamina generando un deterioro de los procesos de recompensa tal como se observa en la anhedonia (Baik et al., 2020; Dresp et al., 2023).

## Casos clínicos

### Caso I

Jorge de 28 años, es soltero y no tiene hijos. Vive con su madre y su único hermano que es dos años menor. Sus padres se separaron cuando él tenía 20 años. Con el padre mantiene una relación de poco contacto, lo ve una vez a la semana, cuando se encuentran a jugar al fútbol con familiares y amigos del padre.

Durante la escuela secundaria, los dos primeros años, tuvo un buen rendimiento pedagógico. Sin embargo, a partir del tercer año desaprobó la mitad de las materias. Se graduó luego de 4 años de terminar de cursar, cuando pudo rendir las asignaturas adeudadas del último año.

No posee familiares con trastornos mentales. Como antecedentes personales de relevancia, sufrió un episodio de abuso sexual infantil, trauma temprano perpetrado por un vecino.

Los primeros síntomas comenzaron a los 13 años. Los describe como no tener ganas de nada y no encontrarle gusto a las cosas que hacía. Se sentía desmotivado, desanimado, y con un estado de ánimo que, según menciona, era opuesto a la alegría, pero que no podía calificarlo como tristeza.

Al cumplir 15 años, hizo las primeras referencias respecto de que la gente hacía comentarios, lo observaban y hablaban de él, percepciones que tenía en forma ocasional pero que llamaban la atención de su familia. Decía que se sentía despreciado, que le deseaban el mal y pensaban que tenía cara de estúpido. Si bien nunca se involucró en peleas o agresiones físicas con otros, sus relaciones y vínculos se fueron reduciendo progresivamente, no quedando en contacto con ninguno de sus compañeros al finalizar el colegio secundario.

A los 19 años los pensamientos de autorreferencia se intensificaron. También, presentaba frecuentes, aunque no diarias, alucinaciones auditivas que lo movilizaban. Por ejemplo, le insistía a su madre que se acerque a la ventana para escuchar cómo los vecinos hablaban de él, refiriendo que lo insultaban o criticaban, diciendo que desperdiciaba el dinero porque no trabajaba y lo malgastaba en las mascotas. A los dos años presentó un severo episodio de agresividad física hacia su hermano, provocado por sus fenómenos autorreferenciales, ocasionándole lesiones con un objeto contundente. Intervino la policía, a la que desafió y se enfrentó.

A los 22 años se inscribió en la carrera de Ingeniería en Sistemas, la cual abandonó rápidamente en el primer semestre aludiendo “falta de ganas, no lo disfrutaba”. Retomó al año siguiente en un intento de “obligación” impuesta por él. Sin embargo, no pudo sostenerla abandonando nuevamente durante los primeros meses. Un año después, se inscribió en un taller de teatro y posteriormente en el conservatorio de música, en ambos casos abandonó transcurridos dos meses argumentando su “falta de ganas y el cansancio”. Durante ese año no hacía ninguna actividad ni mantenía rutinas, dormía gran parte del tiempo.

La primera consulta en salud mental fue a los 20 años, inicialmente con un psiquiatra y al poco tiempo con un psicólogo con orientación cognitivo-conductual. El plan psicofarmacológico fue aripiprazol 15 mg/día el cual se sostuvo por un período de 6 meses presentando respuesta, aunque parcial, únicamente en los síntomas positivos. Debido a la baja tolerabilidad presentada, por el desarrollo de acatisia y síntomas extrapiramidales, se requirió el cambio de medicación a quetiapina 800 mg/día, que utilizó únicamente durante 6 meses ya que presentó una menor eficacia sobre los síntomas positivos que el antipsicótico anterior y una falta de mejoría de los síntomas afectivos y negativos como la anhedonia. Posteriormente se rotó a risperidona 3 mg/día, plan terapéutico que se sostuvo

durante un año, lográndose una respuesta parcial en los síntomas positivos. Sin embargo, no hubo modificación en los síntomas negativos y presentó efectos adversos extrapiramidales.

El cuarto ensayo terapéutico fue a los 22 años cuando se indicó olanzapina, fármaco que recibe hasta la fecha, cuya dosis se fue subiendo durante un período de dos años hasta llegar los 20 mg/día. Se logró remisión de las alucinaciones, una significativa reducción de las autorreferencias que ya no lo movilizan y ha mejorado significativamente la irritabilidad.

Desde el inicio del tratamiento, Jorge aumentó 20 kilos y actualmente posee un índice de masa corporal de 29,4 valor próximo a la obesidad. Si bien se le ha propuesto el cambio a clozapina, no ha aceptado.

Tanto al inicio del tratamiento como a los 6 meses se administró la escala de síntomas positivos y negativos en esquizofrenia PANSS (por sus siglas en inglés), con una reducción de 105 a 70 puntos.

Además de la terapia antipsicótica, ha recibido como tratamiento coadyuvante, cada uno durante al menos 2 meses, los siguientes psicofármacos: paroxetina 20 mg/día, bupropión 300 mg/día, venlafaxina 300 mg/día, agomelatina 25 mg/día, sertralina 200 mg/día, duloxetina 120 mg/día, fluoxetina 20 mg/día, lamotrigina 200 mg/día y litio 900 mg/día. Ninguno de estos fármacos tuvo eficacia sobre los síntomas afectivos, negativos o la anhedonia.

El uso de escalas de evaluación para medir severidad de los síntomas es de gran utilidad en la práctica clínica cotidiana en la esquizofrenia (Corrales et al., 2021). En este paciente se administraron antes y después de varios de los ensayos farmacológicos mencionados: el Cuestionario de Salud del Paciente de 9 ítems (PHQ-9, por sus siglas en inglés), con puntajes entre 17 y 25 que reflejan depresión con intensidad de moderada a severa; y la Escala de Placer de Snaith-Hamilton (SHAPS, por sus siglas en inglés), con puntajes entre 8 y 12 que se corresponden con la presencia de anhedonia clínicamente significativa. En ninguna de las escalas se evidenciaron cambios significativos a lo largo del tratamiento. Asimismo, la funcionalidad tampoco presentó mejoría según la evaluación realizada por medio de la Escala de Funcionamiento Social y Ocupacional (SOFS, por sus siglas en inglés).

Luego de 4 años, Jorge discontinuó la psicoterapia. Se incorporó un acompañante terapéutico, intervención que se sostuvo únicamente por 3 meses tras lo cual decidió suspender debido a que se encontraba reticente a las propuestas ofrecidas de activación

conductual gradual y de actividades. Tampoco acepta concurrir a un centro de día.

### Comentario

Desde las primeras conceptualizaciones de la esquizofrenia, los síntomas negativos han sido descriptos como centrales, tanto por Kraepelin como por Bleuler. El caso evidencia un desarrollo temprano de algunos de estos síntomas desde el inicio de la adolescencia, cuando Jorge, insidiosamente, comienza a referir una disminución del deseo y la motivación para realizar actividades, así como de su capacidad para disfrutar de las cosas. Podemos ver aquí, que previamente al diagnóstico del primer episodio psicótico e incluso a la aparición de los primeros síntomas positivos, ya se identificaba la presencia del dominio sindromático de la anhedonia, tanto en su componente anticipatorio como en el consumatorio. También se agregan otros dos dominios de síntomas negativos como la asocialidad y la avolición. El primero, se ve reflejado en el aislamiento progresivo de sus contactos y amigos de la escuela, mientras que el segundo se evidencia en la escasa motivación para iniciar y mantener actividades. En conjunto, estos tres dominios constituyen, según la clasificación del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) los componentes de motivación y placer de los síntomas negativos (Kirkpatrick et al., 2006). Por otro lado, la alogia y el afecto aplanado o embotado conforman la expresividad reducida (Strauss et al., 2020), que en el caso de Jorge se evidenció un tiempo después. A su vez, la aparición de anhedonia podría interpretarse como parte de los síntomas de un estado mental de alto riesgo para psicosis (Fusar-Poli, 2017).

Posteriormente, entre los 15 y 19 años, se sumaron los primeros síntomas positivos atenuados, inicialmente autorreferencias y luego alucinaciones auditivas. Podemos identificar que el comienzo de la psicosis como cuadro formal, fue precedido por una fase prodrómica donde los síntomas evolucionaron hacia una transición al primer episodio junto con la declinación, también progresiva, en la funcionalidad como se ve reflejada en las dificultades escolares.

Se ha reportado que la anhedonia es un indicador de estado mental de riesgo para psicosis o trastornos afectivos y puede señalar una vulnerabilidad a desarrollar estas condiciones incluso antes de cumplir con los criterios diagnósticos completos (Pelizza et al., 2020; Kwapil et al., 1998). En la actualidad, se considera que la alteración hedónica principal de estos pacientes no radica en la capacidad de experimentar placer (gustar),

sino en la habilidad para anticiparlo a partir de la realización de una acción. Es decir, presentan dificultad en desear y motivarse o involucrarse en actividades que sean fuentes de placer (Correll et al., 2020). Sin embargo, en el caso de Jorge esto no es así dado que desde el inicio se queja tanto de que no querer ni tener motivación (componente anticipatorio), como de no poder disfrutar (componente consumatorio).

A pesar de observarse diferencias entre los distintos antipsicóticos ensayados, la respuesta sobre los síntomas positivos fue favorable. Sin embargo, en cuanto a los síntomas negativos, muy pocas han sido las modificaciones evidenciadas. Incluso, los mínimos cambios observados podrían atribuirse como secundarios a la mejoría de los síntomas positivos. No obstante, cabe señalar que no se ensayaron ni amisulpirida ni cariprazina, dos de las indicaciones en monoterapia antipsicótica con mejor evidencia para síntomas negativos predominantes (Krause et al., 2018; Németh et al., 2017). En este caso, con la finalidad de tratar la anhedonia, se realizaron múltiples intervenciones con drogas antidepresivas y estabilizadoras del ánimo. En el marco de un modelo de intervenciones basadas en la toma de decisiones compartidas con Jorge, se prescribieron moléculas con diferentes mecanismos farmacodinámicos, sin resultado favorable sobre esta dimensión. La falta de mejoría podría interpretarse como una resistencia al tratamiento farmacológico de la anhedonia, en este caso en el marco de la escasa respuesta también a síntomas negativos primarios.

Se ha señalado que la anhedonia perpetúa el aislamiento y la desmotivación, creando un ciclo que empeora el pronóstico (Strauss et al., 2013; Strauss et al., 2018). Esto se ve reflejado en Jorge en donde su calidad de vida y funcionalidad se han visto significativamente afectadas, no pudiendo desarrollarse en una ocupación formal o incluso informal. La anhedonia, a pesar de registrarse clínicamente en las etapas iniciales, no fue foco de indicaciones específicas farmacológicas y psicosociales. Posiblemente, las intervenciones tempranas dirigidas a esta dimensión podrían haber atenuado el impacto negativo sobre la funcionalidad de Jorge y de este modo afectar positivamente su pronóstico.

### Caso 2

Daniel es un empleado administrativo de 38 años que consulta por sentimientos de tristeza que se acompañan con fatiga, la cual describe tanto física como mental. Refiere que su rendimiento laboral ha disminuido a consecuencia de dificultades en su concentración y memoria. Esto último lo relaciona con el insomnio

mixto que presenta desde hace tres meses. Se muestra preocupado, con temor a perder su trabajo, pensamiento que lo perturba casi todo el día y le genera sentimiento constante de angustia. Esto se acompaña de la dificultad para disfrutar de las actividades que antes le gustaban, como tocar la guitarra con amigos o ir a la cancha a ver su equipo de fútbol. “Dejé de salir, no siento ganas de hacer nada y cuando me obligo a hacer algo, no la paso bien”. Esto último inició con una disminución del entusiasmo por las salidas con amigos con una sensación previa de “sin sentido”, pero luego de motivarse a hacerlo, gozaba estar con ellos. Luego de un tiempo, dejó de experimentar placer en las salidas lo que provocó que se aislara socialmente. Al indagar sobre su tono hedónico refiere: “nunca fui un apasionado, lo único que me motiva es ir a la cancha y tocar la guitarra”. Dice que desde niño le costaba entusiasmarse con algo, se aburría fácilmente. Desde la adolescencia se evidenció una predilección por actividades de alto riesgo como las carreras de autos, las peleas de boxeo y el consumo tanto de marihuana como de cocaína que, según refiere, practicó durante solo unos pocos años y nunca obstaculizaron su rendimiento académico. En una entrevista cuenta su tendencia, desde pequeño, al fantaseo. Refiere que pasaba muchas horas imaginando historias de “situaciones ficticias maravillosas”, prefiriendo esa actividad a juntarse con amigos. Sin embargo, eso ya no ocurre.

Daniel ha tenido dos episodios depresivos previos, el primero a los 18 al finalizar la escuela secundaria y otro a los 26 años. Este último no asociado a una situación vital específica. En ambos episodios la intensidad sintomática fue leve por lo que recibió tratamiento psicológico, no requiriéndose farmacoterapia.

La primera consulta psicológica fue a los 11 años, luego del fallecimiento repentino de su mejor amigo. Refiere, “fue un antes y un después, todo cambió. Me impresionaba mucho no poder verlo más”. Como antecedente familiar relevante, su madre realiza tratamiento psiquiátrico por TDM.

Durante la evaluación se descartan causas médicas que justifiquen la sintomatología presentada.

El psiquiatra tratante interpreta el cuadro como un episodio recurrente de un TDM y prescribe escitalopram 10 mg/día, observándose respuesta en la dimensión afectiva del estado de ánimo, con disminución de la tristeza y preocupaciones excesivas. Al mes de iniciado el tratamiento, Daniel presentó respuesta en la dimensión afectiva. Sin embargo, la persistencia de la anhedonia, tanto anticipatoria como consumatoria,

impidió la remisión del cuadro. Se realizaron aumentos progresivos hasta llegar a escitalopram 20mg/día. Con el incremento de la dosis, Daniel experimentó una disminución de la reactividad emocional, con embotamiento emocional e indiferencia afectiva, síntomas no observados previamente. Luego de ocho semanas de tratamiento, debido a la persistencia de la anhedonia y la aparición del embotamiento afectivo, se decide rotar progresivamente a bupropión hasta llegar a una dosis de 300 mg/día. Pasadas las tres semanas de tratamiento, se observó una respuesta favorable tanto en la dimensión afectiva, así como en su capacidad de experimentar placer junto con la desaparición de la sintomatología de menor reactividad emocional evidenciada durante tratamiento con escitalopram.

Un mes más tarde, volvió a ver a su equipo de fútbol y a salir regularmente con amigos. Adicionalmente, se indicó terapia cognitivo-conductual (TCC) como intervención psicoterapéutica, dirigida a trabajar los patrones de pensamiento disfuncionales, la regulación emocional y la adquisición de estrategias para manejar los factores de riesgo relacionados con el antecedente de trauma infantil. En la evaluación actual, el paciente se encuentra en remisión.

### Comentario

Daniel presenta un TDM y, como es habitual en la mayoría de los pacientes, uno de los síntomas cardinales es la anhedonia. Sin embargo, no todos los individuos experimentan la anhedonia del mismo modo. En el caso de Daniel se evidencia una afectación de las diferentes valencias de la dimensión, con una alteración progresiva tanto del componente anticipatorio como del consumatorio. Inicialmente, se observa cómo disminuye paulatinamente el deseo de juntarse con amigos o ir a la cancha, que podemos determinar a causa de una alteración en la motivación (componente anticipatorio- desear), para luego dejar de disfrutar el momento de la actividad en sí (componente consumatorio-gustar) y finalmente la falta de placer se extiende a otras esferas como el encuentro con sus amigos lo que refuerza el aislamiento a causa de la anhedonia social.

Es de destacar que, si bien Daniel experimenta el síntoma anhedonia desde el inicio de su cuadro depresivo, ha tenido desde pequeño una disminución en su capacidad de experimentar placer que lo ubica en un rango de referencia inferior a la población general. Si bien el tono hedónico bajo puede encontrarse en sujetos sanos, se asocia con varios cuadros psicopatológicos (Snaith et al., 1993; Jankowski et al., 2008).

Estos individuos, con el objetivo de aumentar su capacidad hedónica buscan, a través de estímulos internos (ej. tendencia a la fantasía) como externos (ej. conductas de riesgo, consumo de sustancias psicoactivas) poder aumentar su capacidad de experimentar placer y de este modo mejorar el estado de ánimo el cual suele ser crónicamente bajo (Sternat et al., 2014). Esto podría explicar por qué Daniel elige actividades que implican estímulos externos intensos como hacer boxeo o el consumo de sustancias en la adolescencia, e internos como tendencia a la fantasía.

Como se ha mencionado en este artículo, el tono hedónico está determinado por componentes genéticos y epigenéticos. En el caso de Daniel, el fallecimiento de su amigo durante la infancia representó un evento potencialmente traumático que pudo haber influido en su desarrollo emocional y psicológico. Se ha reportado que la exposición al trauma se asocia a una menor respuesta a la recompensa y una actividad estriatal ventral disminuida en las áreas involucradas en la recompensa (Olson et al., 2018). Asimismo, se ha observado que los pacientes con TDM que han experimentado trauma infantil de moderado a severo presentan niveles más altos de anhedonia, en comparación con aquellos con niveles bajos o nulos de trauma infantil (Fan et al., 2021).

En cuanto al tratamiento psicofarmacológico, tras la introducción del escitalopram, antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina (ISRS), hubo una mejoría en la dimensión afectiva del TDM, persistiendo la anhedonia. A su vez, el aumento de dosis del escitalopram disminuyó su tolerabilidad debido al desarrollo de embotamiento afectivo y menor reactividad emocional (propia de la apatía). Estos efectos adversos se asocian tanto al tratamiento con ISRS, como con otros antidepresivos dentro de los que se encuentran los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y los tricíclicos. Es de destacar que son frecuentes, presentándose en el 46 % de los pacientes que reciben tratamiento con ISRS (Goodwin et al., 2017). Se postula que los aumentos en los niveles de serotonina en el núcleo accumbens inducidos por este grupo farmacológico provocan un estado de "hipodopaminergia frontal" que podría manifestarse clínicamente como apatía caracterizada por una disminución de la expresividad emocional, la motivación, el interés, la iniciativa o la persistencia para participar en actividades. Sin embargo, el placer puede experimentarse una vez que se inicia la actividad (Masdrakis et al., 2023).

Estudios longitudinales en adultos con TDM han demostrado que los niveles elevados de anhedonia predicen una mayor probabilidad de persistencia del trastorno a los 12 meses (Spijker et al., 2001). Por este motivo, si bien el escitalopram es un fármaco de primera línea de recomendación en el TDM, tras la falta de respuesta en la anhedonia y su baja tolerabilidad, se decidió incorporar bupropión. Este fármaco posee un mecanismo de acción distintivo caracterizado por aumentar la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica lo que determina su bajo riesgo de inducir apatía como efecto adverso y una posible eficacia superior para tratar la anhedonia (Philippe et al., 2021; CANMAT, 2023).

### Caso 3

Los padres de Juan, de 10 años, consultan porque su hijo presenta un bajo rendimiento escolar y conductas disruptivas tanto en el colegio como en las actividades deportivas.

Refieren que desde la primera infancia es muy inquieto, impulsivo, no pudiendo permanecer sentado, ni siquiera para almorzar. Este comportamiento ha obstaculizado su funcionamiento pedagógico. Es habitual que deambule por el aula durante la clase interrumpiendo al docente con comentarios fuera de contexto o que no aguarde su turno para contestar una pregunta. A su vez, durante los recreos suele correr sin parar, tropezarse o empujar a sus compañeros. Tiene mucha desorganización en su carpeta, deja hojas en blanco, extravía las tareas, dibuja y juega con los útiles durante las clases, pierde el material de trabajo y lo rompe con facilidad.

Dado que habitualmente no copia del pizarrón, debe completar las actividades en el hogar. Esto genera malestar familiar debido a que interrumpe constantemente, se distrae y posee marcada intolerancia a la frustración suspendiendo la actividad frente al mínimo obstáculo. Ha iniciado y abandonado varios deportes y talleres recreativos. Por momentos, parece no escuchar, hay que insistirle en que se cepille los dientes, se bañe, se cambie. Ha inundado el baño por olvidarse de cerrar las canillas y es habitual que se coloque las prendas al revés o incluso que se olvide de ponerse las medias o la ropa interior.

Si bien lo describen como muy sociable y disfruta de los encuentros con pares, presenta dificultades en programar y ejecutar las actividades prefiriendo quedarse en su casa jugando con la computadora. Los padres mencionan verlo desmotivado, teniendo que intervenir. Por ejemplo, para que se prepare para ir a un

cumpleaños. No entienden su falta de iniciativa dado que, al llegar al mismo lo disfruta mucho. Si él sabe que la actividad es placentera ¿por qué hay que insistirle?, se preguntan. Con la finalidad de que Juan adquiera autonomía, han dejado de decirle que se apure, que tiene que dejar una actividad para iniciar otra, que va a llegar tarde, etc. Esto ha generado que falte o abandone los encuentros con amigos, la asistencia a los cumpleaños y el deporte. ¿Por qué no toma la iniciativa si sabe que luego lo disfruta? Parece que nada lo motiva. Los padres se preguntan ¿está deprimido?

En la entrevista de evaluación, Juan refiere con malestar su fracaso en la realización de las tareas cotidianas las cuales le resultan difíciles. Él, quisiera poder hacerlas, pero frecuentemente se olvida o tiene muchas ideas en su cabeza por lo que no puede priorizar y otras veces simplemente le falta “el empujón”. Se describe como fiaca, vago. En algunas oportunidades queriendo remediar esta situación, ha intentado ser más aplicado con sus tareas y si bien, al comienzo logra mejorar su rendimiento, no puede sostenerlo debido a que le cuesta mantenerse motivado. Todo me aburre, refiere.

Luego del diagnóstico de TDAH, se inicia tratamiento con metilfenidato con mejoría significativa en los síntomas antes mencionados. Ya no solo no falta a los cumpleaños, sino que disfruta de la idea de poder asistir.

### Comentario

La motivación suele definirse como aquello que nos impulsa a actuar. Es decir, lo que induce un comportamiento dirigido hacia objetos el cual está determinado por motivaciones internas como necesidades, cogniciones y emociones que funcionan como mediadores entre los estímulos externos y el desempeño (Morsnik et al., 2022). Ésta, puede disociarse en distintas funciones como la activación conductual, la excitación que promueve la acción y el análisis costo beneficio. A su vez, la motivación se relaciona con otras funciones como la emoción, el refuerzo y el control motor. Por ejemplo, Juan requiere del apoyo externo de los padres para la realización de las tareas, las cuales no puede sostener debido a las fallas en las funciones ejecutivas y en la motivación. A su vez, también se encuentra obstaculizado el inicio de la acción incluso de las actividades placenteras, situación que empeora cuando no intervienen. Esto último, ¿constituye una alteración de la experiencia hedónica?

Como se ha mencionado, la experiencia hedónica es un proceso dinámico constituido por múltiples valencias dentro de las que se incluye la motivación, la

cual posee un papel fundamental en el desear y cuya alteración puede expresarse fenomenológicamente como anhedonia anticipatoria. Ésta, se encuentra determinada por el aprendizaje de experiencias previas y por la capacidad de realizar una valoración entre el esfuerzo y la recompensa. De este modo, Juan no presenta una alteración en el placer consumado ya que estando en el cumpleaños lo disfruta, sin embargo, se encuentra imposibilitado de anticipar el mismo y generar la motivación que propicie el inicio de la acción. Se ha reportado que los pacientes con TDAH requieren de estímulos mayores para dirigir su comportamiento en busca de experiencias gratificantes, así como presentan dificultad en posponer dichas experiencias (Skalski et al., 2021).

El desbalance dopaminérgico en las proyecciones desde el área tegmental ventral al núcleo accumbens presente en los pacientes con TDAH, genera una alteración en la percepción de la recompensa que conductualmente se expresa como una mayor preferencia para obtener recompensas inmediatas, a la vez que se descartan recompensas tardías, incluso cuando la elección implique resultados con menor gratificación (Chen et al., 2024). A su vez, estos pacientes, presentan una alteración en la autorregulación y en el análisis del esfuerzo requerido para lograr la gratificación, observándose una alteración en la predicción de la recompensa y una mayor dependencia de fuentes externas e inmediatas de motivación (Skalski et al., 2021). En el caso de Juan, requiere del apoyo de los padres para realizar distintas tareas incluso cuando las mismas son gratificantes, prefiriendo la recompensa inmediata de seguir jugando en la computadora a ir al cumpleaños lo que implicaría no solo demorar la recompensa sino también hacer una elección de una actividad que requiere de mayor esfuerzo. Observándose una alteración de los distintos componentes de la motivación y en donde la dopamina posee un rol fundamental en la evaluación del esfuerzo a realizar y su posible gratificación (Salamone et al., 2024). A su vez, las proyecciones de neuronas dopaminérgicas desde el área tegmental ventral hacia la corteza prefrontal se encuentran involucradas en el procesamiento de la información, en la atención selectiva, en la inhibición y en la memoria de trabajo las cuales constituyen las funciones ejecutivas directamente vinculadas a la motivación (Chen et al., 2024).

Los psicoestimulantes como el metilfenidato indicado en el caso de Juan, son el tratamiento de primera línea para tratar el TDAH. Se ha reportado que

este grupo de fármacos con capacidad de bloquear a los transportadores de dopamina y noradrenalina, mejoran la memoria de trabajo y el control cognitivo, en parte, por cambios en la motivación, es decir en la disposición para involucrarse en una tarea cognitiva, más que por la capacidad en sí misma (Manohar et al., 2019).

Por último, Juan no se encuentra deprimido. Sin embargo, es de destacar que los pacientes con TDAH en comparación con los controles sin TDAH presentan mayor prevalencia de TDM (18,6 % vs. 7,8 %) y distimia (12,8 % vs. 1,9 %). Esto podría estar relacionado por una superposición en ambos trastornos de vías involucradas, como el circuito mesolímbico dopaminérgico, que determinan una reducción en la capacidad hedónica (Meinzer et al., 2012).

### Tratamiento farmacológico

Los avances en el conocimiento de las bases neurofisiológicas de la anhedonia han permitido postular a distintas moléculas las cuales, debido a su mecanismo de acción en el circuito de recompensa, podrían tener eficacia en el tratamiento de esta dimensión.

Los antidepresivos ISRS son el tratamiento de primera línea para la depresión unipolar dado que han demostrado eficacia en la reducción del afecto negativo. Sin embargo, poseen un menor efecto sobre la anhedonia (Edinoff et al., 2021; McMakin et al., 2012; Fischer et al., 2017; Klein et al., 2022). En un estudio observacional se comparó el estado hedónico de pacientes con diagnóstico de TDM que habían logrado una respuesta terapéutica al tratamiento con ISRS con un grupo de controles sanos. Los autores reportaron un estado hedónico inferior en el grupo en tratamiento con antidepresivos, con puntajes en la escala SHAPS

con un valor en la anhedonia estadísticamente superior, incluso luego del ajuste del puntaje de la escala, inventario de depresión de Beck (BDI), utilizada para depresión (Yee et al., 2015). La falta de respuesta en esta dimensión podría estar asociada al escaso efecto que poseen las moléculas ensayadas sobre la neurotransmisión dopaminérgica la cual posee un papel fundamental en el control de la conducta motivada y en la capacidad hedónica (Argyropoulos et al., 2013). Por otro lado, estudios *in vitro* han demostrado que la sertralina, comparada con otros ISRS, es la que mayor inhibe el transportador de dopamina. En un estudio abierto en el cual se evaluó la eficacia de la sertralina en pacientes con depresión moderada a severa se reportó una mejoría tardía de la anhedonia (entre los días 21 y 56) en comparación con otros síntomas del trastorno. Los autores sugieren que esto se debería al efecto que posee la molécula sobre la neurotransmisión serotoninérgica y la dopaminérgica (Boyer et al., 2000) (ver Tabla 1).

Otro de los fármacos postulados para el tratamiento de la anhedonia es la venlafaxina. Este antidepresivo inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, mecanismo que no solo estimula la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica, sino también la dopaminérgica. Esto último, se debe a que gran parte de la corteza prefrontal carece de transportador de dopamina por lo que el transportador de noradrenalina es el encargado de la recaptura de ambos neurotransmisores. (Stahl et al., 2020). En un análisis *post hoc* que incluyó 5 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) doble ciego comparados con placebo, en donde se evaluó la respuesta en la anhedonia y la motivación, la venla-

**Tabla 1.** Estudios incluidos en la revisión

Autor	Estudio	Número de pacientes	Duración	Fármaco	Escalas	Resultados
Yee et al., 2015	Estudio transversal	N: 111 (ISRS-TDM) N: 82 (control sano)		IRSS (Fluoxetina, Fluvoxamina, Sertralina, Escitalopram)	SHAPS BDI	SHAPS mayor en grupo con IRSS que control ( $p < 0,01$ ) con ajuste de BDI y nivel educativo SHAPS mayor que grupo control en el análisis de fármacos por separado salvo con Fluoxetina ( $p < 0,01$ ).
Boyer et al., 2000	Ensayo abierto	N: 119 (TDM)	8 semanas	Sertralina 50-100 mg/día	HAM-D IDS-C	Mejoría HAM-D 8 semanas ( $p < 0,001$ ) Mejoría IDS-C (dimensión hedónica) 21-56 días ( $p < 0,0001$ ).

**Tabla 1.** Estudios incluidos en la revisión (continuación de la página 58)

Autor	Estudio	Número de pacientes	Duración	Fármaco	Escalas	Resultados
Tomarken et al., 2004	Fase I: ECA doble ciego Fase II: ensayo abierto	TDM N: 10 Bupropion N: 9 placebo	Fase I: 6 semanas Fase II: 6 semanas	Fase I: Bupropión SR (300 mg/día) Fase II: Bupropión SR (400 mg/día en los ya expuestos) y 300 mg/día (en los que recibieron placebo en Fase I)	MASQ HAM-D HAM-A	En la Fase I, el Bupropión SR provocó mayor descenso en la anhedonia y el resto de las medidas excepto para ansiedad ( $p < 0.004$ ). Los ítems que evaluaban el polo de bajo afecto positivo de la dimensión de anhedonia fueron más sensibles al tratamiento con Bupropión SR en dosis más tempranas o bajas, mientras que los ítems que evaluaban el polo de alto afecto positivo fueron más sensibles al tratamiento con Bupropión SR en dosis más tardías o altas ( $p < 0.001$ ).
Di Giannantonio et al., 2011	Ensayo abierto	TDM N: 24 Agomelatina	8 semanas	Agomelatina (25-50mg/día)	HAM-D HAM-A SHAPS LSEQ	Mejoría significativa en HAM-D ( $p < .05$ ), HAM-A ( $p < .01$ ), SHAPS ( $p < .05$ ), LSEQ ( $p < .05$ ).
Huang et al., 2023	Ensayo abierto	N: 68 (TDM)	9 semanas	Agomelatina (25-50mg/día)	HAMD-17 ASEX SDS QLES	Se observaron efectos significativos en los ítems de anhedonia del HAMD ( $p < 0.001$ ), de los síntomas somáticos ( $p < 0.001$ ) y mejoría de la disfunción sexual ( $p < 0.001$ ).
Guo et al., 2023	ECA	N: 40 Agomelatina (TDM) N: 40 ISRS (TDM)	12 semanas	Agomelatina (25-50 mg/día) ISRS (dosis flexibles dentro de rango terapéutico)	HAMD-17 HAMA SHAPS PSQI MEQ MFI-20	Grupo con agomelatina eficacia más rápida (dos semanas) y superior en SHAPS, PSQI y MEQ ( $p < 0,01$ ). Tasas de remisión a las 12 semanas similares en ambos grupos.
Gargoloff et al., 2016	Ensayo abierto	N: 143 (TDM)	8 semanas	Agomelatina (25-50 mg/día)	CGI-S CGI-I GAD-7 QIDS-SR-16 SHAPS	Mejoría en la gravedad de la anhedonia desde la primera semana ( $p < 0,05$ ).
Martiniotti et al., 2012	Ensayo abierto	TDM N: 27 Agomelatina N: 21 Venlafaxina XR	8 semanas	Agomelatina (25-50 mg/día) Venlafaxina XR (150 mg/día)	SHAPS CGI HAM-D HAM-A	Ambos grupos con reducción significativa en SHAPS, HAM-D y HAM-A. Agomelatina con eficacia superior en la anhedonia (SAHPS $p < 0.001$ versus $p < 0.5$ de Venlafaxina) y mejor puntuación en CGI a las 8 semanas ( $p < 0.05$ ).

**Tabla I.** Estudios incluidos en la revisión (continuación de la página 59)

Autor	Estudio	Número de pacientes	Duración	Fármaco	Escalas	Resultados
Christensen et al., 2024	Ensayo abierto	N: 67 (TDM sin respuesta previa a ISRS/IRSN o embotamiento emocional)	8 semanas	Vortioxetina (10-20mg/día)	ODQ MADRS SDS	ODQ desde la línea base fue de -26.0 (2.9) ( $p < 0.001$ ). MADRS de -14.9 (0.8), +34.2 (4.5), +6.3 (1.6) y SDS -9.0 (1.3), respectivamente. A la semana 8, el 70.4 % sin embotamiento emocional y el 53.7 % con remisión del TDM (MADRS $\leq 10$ ).
McIntyre et al., 2021	ECA doble ciego	Pacientes con TDM con respuesta inadecuada previa a ISRS/IRSN N: 253 Vortioxetina N: 242 Agomelatina	12 semanas	Vortioxetina (20-40 mg/día) Agomelatina (25-50 mg/día)	MADRS	Vortioxetina mayor eficacia que la Agomelatina en la reducción de la anhedonia. Diferencia en MADRS fue -1.02 ( $p=0.027$ ).
Greš et al., 2024	Ensayo abierto	Pacientes con esquizofrenia en remisión. N: 60 Vortioxetina N: 60 placebo	12 semanas	Vortioxetina (10mg/día)	PANSS CDSS CSPA	El tratamiento con Vortioxetina mostró una reducción significativa en los niveles de anhedonia física ( $F = 266.668$ , $p < 0.001$ ) y social ( $F = 163.516$ , $p < 0.001$ ).
Lally et al., 2014	ECA doble ciego	Depresión bipolar I y II N: 36 Ketamina N: 21 placebo	4 semanas	Ketamina (0.5 mg/kg) 2 infusiones separadas de 15 días	MADRS SHAPS TEP	Mejoría significativa de la anhedonia luego de la primera semana post-infusión ( $p < 0.001$ ) independiente de los síntomas globales de la depresión ( $p < 0.006$ ). Aumento del metabolismo de la glucosa en la zona dorsal de la corteza cingulada anterior y el putamen (asociada a anhedonia).
Lally et al., 2015	Ensayo abierto	TDM resistente N: 52	4 semanas	Ketamina (0,5mg/kg) infusión única. Luego, N:26 riluzole N: 26 placebo	MADRS SHAPS	Reducción de la puntuación en SHAPS en los 28 días post infusión de Ketamina ( $p < 0.001$ ).
Delfino et al., 2021	Ensayo abierto	N: 39 (TDM) N: 31 (depresión bipolar)	6 semanas	Esketamina subcutánea (0.5mg-1 mg/kg) x 6 infusiones	MADRS	Reducción significativa en la gravedad de la anhedonia ( $p < 0.0001$ ) después de 6 infusiones. El efecto fue estadísticamente significativo 24 horas después de la primera infusión ( $p < 0.001$ ) en ambos grupos, y aumentó con las infusiones repetidas.

**Tabla 1.** Estudios incluidos en la revisión (continuación de la página 60)

Autor	Estudio	Número de pacientes	Duración	Fármaco	Escalas	Resultados
Addicott et al., 2019	Ensayo clínico no aleatorizado doble ciego	N: 23 (TDAH) N: 23 (sin TDAH)	2 entrevistas de evaluación con y sin Metilfenidato	Metilfenidato 40 mg única dosis o placebo	EEfRT ANT	Mayor disposición al esfuerzo con metilfenidato en el grupo con TDAH. A mayor gravedad de los síntomas de TDAH el metilfenidato produce un mayor aumento en el porcentaje de selecciones de alta exigencia.
Ravindran et al., 2008	ECA doble ciego	Pacientes con TDM sin respuesta a ISRS N: 72 Metilfenidato N: 72 placebo	5 semanas	Metilfenidato OROS (dosis flexible 18 a 54 mg/día)	MADRS AES MAF	Tasas de respuesta y remisión similares en ambos grupos (38.9 % y 27.8 % vs. 41.7 % y 25.0 %, respectivamente). El grupo con metilfenidato presentó mayores cambios en la AES y MAF en comparación con el grupo placebo. Se observaron diferencias estadísticamente significativas mediante un análisis de modelo mixto en el AES en todas las visitas y en el punto final ( $p = .01$ ) y en el MAF ( $p < .01$ ).
Németh et al., 2017	ECA doble ciego	Pacientes con esquizofrenia con síntomas negativos N: 227 Cariprazina N: 229 Risperidona	26 semanas	Cariprazina (dosis flexible 3-4-5 mg/día) Risperidona (dosis flexible 3-4-6 mg/día)	PANSS-FS-NS PSP CGI-S	El grupo con cariprazina presentó una mayor reducción de síntomas negativos que el grupo con risperidona a la semana 26 logrando significancia estadística en la semana 14 (diferencia de medias entre ambos tratamientos fue de -1.46 puntos ( $p=0.0022$ )).

AES: Apathy Evaluation Scale, ANT: Attention Network Test, ASEX: Arizona Sexual Experiences Scale, BDI: Beck Depression Inventory, CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement, CGI-S: Clinical Global Impression of Severity, CSPA: Chapman Scale for Social and Physical Anhedonia, CSPA: Chapman Scale for Social and Physical Anhedonia, EEfRT: Effort Expenditure for Rewards Task, GAD-7: Generalized Anxiety Disorder 7-item scale, HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMD-17: Hamilton Rating Scale for Depression (17 items), IDS-C: Inventory of Depressive Symptomatology - Clinician Rated, IDS-C: The clinician rated inventory for depressive symptomatology, LSEQ: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MAF: Multidimensional Assessment of Fatigue, MASQ: Mood and Anxiety Symptom Questionnaire, MEQ: Morningness-Eveningness Questionnaire, MFI-20: Multidimensional Fatigue Inventory de 20 ítem, ODDQ: Oxford Depression Questionnaire, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS FSNS: Positive and Negative Syndrome Scale - Functional and Social Subscale, PSP: Personal and Social Performance Scale, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, QIDS-SR-16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology 16-item Self-Report, SDS: Sheehan disability scale, SHAPS: Snaith-Hamilton Pleasure Scale, TEP: Tomografía por emisión de positrones, TEPS: Temporal Experience of Pleasure Scale.

faxina XR demostró una eficacia superior la cual fue estadísticamente significativa a partir de la segunda semana. (McIntyre et al., 2024).

El bupropión es un antidepresivo cuyo mecanismo de acción le confiere características únicas para el tratamiento del TDM. Inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina sin poseer un efecto directo sobre la neurotransmisión serotoninérgica. En un ECA se evaluó la eficacia del bupropión de liberación sostenida (SR) en una dosis de 300 mg/día sobre la ansiedad y la anhedonia en pacientes con TDM. El grupo expuesto a bupropión presentó una disminución significativa de la anhedonia en comparación con el placebo, mientras que los efectos sobre los síntomas de ansiedad fueron similares en ambos grupos. Estos hallazgos sugieren que este fármaco podría ser particularmente útil en pacientes con TDM que presentan anhedonia como síntoma prominente (Tomarken et al., 2004).

Otro antidepresivo con un mecanismo de acción distintivo postulado para el tratamiento de la anhedonia es la agomelatina. Esta molécula además de activar los receptores de melatonina M1 y M2, antagoniza al receptor 5-HT<sub>2c</sub> lo que produce la liberación de noradrenalina y dopamina en regiones límbicas sin modificar el nivel de serotonina extracelular (Millan et al., 2003). Se ha postulado que este fármaco no solo reduce el afecto negativo como el ánimo depresivo y la ansiedad, sino que también mejora el afecto positivo, la anhedonia, el embotamiento emocional y la somnolencia diurna, entre otros (Plesnicar et al., 2014). A su vez, su administración crónica estimula la neuroplasticidad y neurogénesis al aumentar el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la región hipocámpal y de este modo disminuye el estrés oxidativo (Rebai et al., 2021). En un estudio abierto en el cual se ensayó la agomelatina en dosis flexibles (25 a 50 mg/día) en pacientes con TDM, se reportó una mejoría estadísticamente significativa tanto en los puntajes de las escalas para depresión, ansiedad, anhedonia y calidad del sueño (Di Giannantonio et al., 2011). En otro ensayo abierto de 9 semanas, que evaluó la eficacia de la agomelatina en dosis flexibles sobre la anhedonia, los síntomas de ansiedad/somáticos y la función sexual en pacientes con TDM, observaron que las tres dimensiones evaluadas mejoraron significativamente al finalizar el estudio (Huang et al., 2023). Por otro lado, en un ensayo clínico se comparó la eficacia de la agomelatina con otros ISRS sobre la anhedonia, la motivación y el ritmo circadiano en pacientes con TDM. El grupo expuesto a agomelatina evidenció una

mejoría más rápida, a partir de la segunda semana de las dimensiones evaluadas. Sin embargo, la tasa de remisión de la sintomatología depresiva al finalizar el estudio fue menor que en el grupo con ISRS (63,3 % y 72,2 %) a pesar de que la diferencia no fue estadísticamente significativa (Guo et al., 2023). En otro ensayo abierto en el cual se reclutaron pacientes con episodio depresivo mayor (primer episodio o recurrente) con falta de respuesta al tratamiento, se evaluó la eficacia del agregado de agomelatina sobre la anhedonia. El 37,5 % de los pacientes se encontraban en tratamiento con un antidepresivo (mayoritariamente con un ISRS) y el 74,8 % recibía otro psicofármaco (en su mayoría benzodiacepinas e hipnóticos). Desde la primera semana de tratamiento se evidenció una mejoría estadísticamente significativa en la anhedonia en el grupo en monoterapia con agomelatina la cual fue previa a la mejoría sobre la depresión global. Por el contrario, en el grupo que recibió tratamiento combinado (ISRS y agomelatina) la mejoría de la anhedonia se registró más tardíamente alcanzando la significancia estadística recién a partir de la cuarta semana. Los autores postulan que el efecto de la agomelatina sobre la anhedonia es debido a su capacidad de aumentar la dopamina y la noradrenalina sin modificar la serotonina. Este último efecto se anularía en presencia de ISRS debido al aumento de serotonina que generan estas moléculas desde la primera semana de tratamiento (Gargoloff et al., 2017). En un estudio abierto que comparó la eficacia de la agomelatina con la venlafaxina XR sobre la anhedonia en pacientes con TDM, la agomelatina mostró una eficacia superior en la reducción de la anhedonia con una mejoría más temprana de esta dimensión, observada a partir de la primera semana (Martinotti et al., 2012).

La vortioxetina es un antidepresivo con un mecanismo de acción multimodal que inhibe la recaptación de serotonina y antagoniza el receptor 5HT<sub>3</sub>. Esto último le otorga un efecto procognitivo al favorecer la neurotransmisión noradrenérgica, acetilcolinérgica y glutamatérgica (Sanchez et al., 2015). En un metanálisis que incluyó 11 ECA, se comparó la vortioxetina en dosis fijas (5-20 mg/día) con placebo. Además, se incorporó un ensayo clínico adicional de dos ramas en donde se comparó la eficacia de la vortioxetina en dosis flexibles (10-20 mg/día) con la agomelatina (25-50 mg/día) en pacientes que no habían respondido previamente a tratamientos con ISRS o IRSN. La vortioxetina demostró una eficacia superior tanto al placebo como a la agomelatina con una relación dependiente de la

dosis. Los autores consideraron que el efecto terapéutico sobre la anhedonia fue determinante en la mejoría del funcionamiento global. Asimismo, se reportó que el grupo expuesto a vortioxetina, no tuvo un empeoramiento de la anhedonia ni se registraron efectos adversos de embotamiento afectivo (McIntyre et al., 2021). El efecto terapéutico de la vortioxetina sobre la dimensión de la anhedonia fue evidenciado en un análisis *post hoc* de un ECA, doble ciego, que comparó la eficacia de vortioxetina con placebo durante 8 semanas en 489 pacientes japoneses con TDM recurrente, se observó una reducción en los puntajes de anhedonia tomados por medio de la escala MADRS de  $-1,34$  ( $p=0,03$ ) y  $-1,77$  ( $p=0,004$ ) para las dosis de 10 y 20 mg, respectivamente (Watanabe et al., 2022).

Asimismo, evidenciando un beneficio sostenido a lo largo del tiempo, un análisis *post hoc* de dos estudios abiertos con seguimiento de 52 semanas, en los que se ensayaron distintas dosis de vortioxetina (5 a 10 mg/día, n: 74 pacientes; 15 a 20 mg/día, n: 71), por medio de la utilización de un modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) se analizó la eficacia y seguridad de la vortioxetina en personas con TDM. En ambos, se observó una reducción en los puntajes de anhedonia de la escala MADRS, junto con una mejoría continua durante el tratamiento de mantenimiento con una reducción media en el puntaje desde la línea de base hasta la semana 52 de  $3,10 \pm 0,57$  (5–10 mg) y de  $5,62 \pm 0,60$  (15–20 mg) (Mattingly et al., 2023).

En cuanto a la diferencia de la vortioxetina con los antidepressivos ISRS/IRSN, un ensayo abierto evaluó la eficacia de vortioxetina (10–20 mg/día) en pacientes con TDM que habían presentado embotamiento emocional y una respuesta inadecuada al tratamiento con ISRS o IRSN. El estudio mostró una reducción significativa de la anhedonia, con una disminución media de 9,4 puntos en la subescala correspondiente del MADRS. Asimismo, se observaron tasas de respuesta y remisión del 66,7 % y 53,7 %, respectivamente. Al finalizar el estudio, el 70,4 % no presentaba embotamiento emocional. La vortioxetina demostró ser eficaz en la reducción de los síntomas depresivos, la anhedonia, en el aumento de la energía, la función cognitiva y el funcionamiento general, con un perfil de seguridad favorable (Christensen et al., 2024).

Por otro lado, la eficacia de la vortioxetina sobre la anhedonia fue evaluada en pacientes con esquizofrenia en remisión observándose una reducción estadísticamente significativa en los niveles de anhedonia física y social en comparación con el placebo (Greš et al., 2024).

La ketamina y la esketamina (enantiomero S del

enantiomero R de la ketamina) representan un tratamiento psicofarmacológico nuevo para adultos con trastorno depresivo resistente (McIntyre et al., 2021; Food U.S., 2019). Estudios recientes han destacado el rápido efecto en la mejoría de síntomas depresivos dentro de los que se incluye la anhedonia (Bahji et al., 2021; Delfino et al., 2021; Lally et al., 2014; Pulcu et al., 2022). Son potentes antagonistas no competitivos del receptor NMDA, mecanismo que genera una liberación del glutamato y la activación del receptor ionotrópico AMPA, con un consiguiente aumento de la plasticidad neuronal que promueve un aumento del tono dopaminérgico en la vía meso-cortico-límbica (McIntyre et al., 2021). Se sugiere que la acción terapéutica sobre la anhedonia estaría mediada por dicho mecanismo de acción sobre los circuitos fronto-meso-límbicos y frontoestriatales (Pulcu et al., 2022).

En un ECA comparado con placebo se estudió la eficacia de la ketamina sobre la anhedonia en pacientes con diagnóstico de depresión bipolar resistentes a los tratamientos convencionales. La reducción en la magnitud de la anhedonia se observó rápidamente a partir de los 40 minutos de la primera infusión y su efecto se mantuvo hasta 14 días después (momento pautado de la segunda infusión). El efecto antianhedónico de la ketamina se observó más allá del control de los síntomas depresivos. Los autores postularon que la ketamina podría tener un rol único en la mejoría de la anhedonia el cual sería independiente de los otros síntomas depresivos (Lally et al., 2014). Por otro lado, en un ensayo abierto en el que se reclutaron pacientes con TDM resistente al tratamiento se reportó una reducción de la escala de SHAPS a los 28 días post infusión de ketamina (Lally et al., 2015). En un ensayo abierto se evaluó la terapia coadyuvante con esketamina subcutánea en pacientes en tratamiento psicofarmacológico con diagnóstico de TDM y depresión bipolar. En ambos grupos, se reportó una reducción similar de la anhedonia la cual fue estadísticamente significativa a partir de las 24 horas luego de la primera aplicación y que fue aún mayor tras las infusiones subsiguientes (Delfino et al., 2021). En un análisis *post-hoc* de tres ensayos clínicos en los que se evaluó la eficacia de la ketamina en el TDM y trastorno bipolar resistente al tratamiento, se reportó una correlación en la reducción en los pensamientos suicidas y la disminución en el puntaje de la anhedonia en la escala SHAPS los cuales fueron independientes a la disminución de los síntomas depresivos (Ballard et al., 2017).

Asimismo, en una revisión sistemática que incluyó ensayos en animales y en humanos, se evaluó la eficacia de la ketamina sobre la anhedonia. Se reportó

una mejoría en las diferentes valencias del circuito de recompensa como la consumación, anticipación y motivación (Nogo et al., 2021).

El metilfenidato es un psicoestimulante que actúa principalmente inhibiendo el transportador de la recaptación de dopamina y noradrenalina, con mayor afinidad *in vitro* sobre el primero (Jaeschke et al., 2021). Esto aumenta el tono de la transmisión dopaminérgica en diferentes regiones cerebrales, entre ellos en el núcleo accumbens, la corteza prefrontal (dorsolateral y medial) y los ganglios basales (Stahl et al., 2021). Este efecto es especialmente significativo en el núcleo accumbens, zona con alta densidad de receptores dopaminérgicos y en donde se regula el comportamiento orientado hacia objetivos y las respuestas de recompensa (Stoy et al., 2011). En un ECA con un número reducido de pacientes TDAH en donde se ensayó el metilfenidato, se reportó un aumento de la actividad neural espontánea en el núcleo accumbens y en las redes de saliencia, lo que sugiere un aumento de la actividad basal del circuito de recompensa con una consiguiente regulación de la motivación (Mizuno et al., 2023).

En un ECA doble ciego controlado con placebo, se evaluó la eficacia del metilfenidato de liberación osmótica (OROS) como tratamiento adjunto a la terapia con ISRS en pacientes con TDM con falta de respuesta a 1 a 3 tratamientos previos. Si bien no se observaron diferencias en la mejoría general de la depresión entre ambos grupos, se evidenció una reducción en la apatía y en la fatiga en el grupo que recibió metilfenidato. Según los autores este resultado resalta la importancia de la evaluación de la eficacia sobre los síntomas específicos de la depresión (Ravindran et al., 2008).

En un ensayo clínico en donde se reclutaron adultos con y sin TDAH se evaluó el efecto del metilfenidato sobre su disposición al esfuerzo físico motivado por recompensas. Se concluyó que el metilfenidato incrementa la disposición a realizar tareas de mayor esfuerzo en adultos con TDAH. Este efecto se observó mediante el incremento en la elección de opciones de alto esfuerzo durante en comparación con el placebo. Estos hallazgos sugieren que el metilfenidato no solo mejora el rendimiento cognitivo en TDAH, sino que también potencia la motivación para realizar actividades que requieren esfuerzo, lo que puede tener efectos positivos en áreas como el desempeño académico y laboral (Addicott et al., 2019). Otros fármacos, no estimulantes, utilizados para el tratamiento del TDAH como la atomoxetina y la reboxetina así como el modafinilo y armodafinilo (estimulantes) indicados en la narcolepsia, por medio de distintos mecanismos de

acción, poseen la capacidad de aumentar la dopamina en la corteza prefrontal y circuito de recompensa. Esto, nos permitió hipotetizar que podrían tener eficacia antianhedónica. Sin embargo, en la actualidad no se han registrado estudios que exploren dicho efecto.

Algunos autores han postulado que la cariprazina, antipsicótico que actúa como agonista parcial sobre los receptores D2 podría tener un efecto beneficioso sobre los síntomas negativos debido a que su mecanismo de acción le confiere la posibilidad de funcionar como agonista en estados de hipodopaminergia y de antagonista en estados de hiperdopaminergia. A su vez, posee un efecto de agonismo parcial con una afinidad diez veces mayor sobre el receptor D3 y antagoniza los receptores 5Ht2A estimulando la neurotransmisión dopaminérgica y la colinérgica en la corteza prefrontal. Por medio de estos mecanismos se podría revertir la hipofunción dopaminérgica en el circuito mesolímbico mejorando los síntomas negativos, cognitivos y emocionales de la esquizofrenia, entre ellos la anhedonia (Lacroix et al., 2003). En modelos desarrollados en animales, el agonismo parcial sobre el receptor D3 ha demostrado una mejoría de las funciones cognitivas y la anhedonia (Duric et al., 2017; Zimnisky et al., 2013). Sin embargo, hasta la actualidad, no hay estudios que hayan investigado de manera independiente el efecto de los antipsicóticos sobre la anhedonia, sino que analizan los síntomas negativos en su conjunto. A su vez, en la mayoría de los estudios no es posible establecer si la mejoría de los síntomas negativos, observados luego del tratamiento con antipsicóticos, se debe a un efecto directo sobre los síntomas negativos primarios del trastorno o son consecuencia de una mejoría de los síntomas negativos secundarios a los síntomas positivos y afectivos (Buchanan et al., 2003). En un ECA doble ciego se comparó la eficacia de la cariprazina y la risperidona sobre los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia. La cariprazina demostró ser superior al reducir los síntomas negativos a pesar de no haber diferencias en la reducción de los síntomas positivos y de la psicopatología general entre ambos grupos (Németh et al., 2017). En un metanálisis en el cual se incluyeron tres ECA doble ciego en los que se evaluó la eficacia de la cariprazina (1,5 y 3 mg/día) en pacientes con trastorno bipolar tipo I con episodio depresivo, se informó una reducción estadísticamente significativa de la anhedonia a partir de la segunda semana de tratamiento (medida por MADRS) en ambas dosis en comparación con el placebo (McIntyre et al., 2024).

En un metanálisis en donde se analizó la eficacia sobre los síntomas negativos primarios de distintos

antipsicóticos se concluyó que la risperidona, amisulpirida, clozapina y olanzapina eran los fármacos más efectivos. Sin embargo, ninguno de los estudios evaluó a la anhedonia como entidad independiente (Leucht et al., 2009).

En la actualidad, se encuentran en investigación moléculas con nuevos mecanismos de acción como, por ejemplo, los antagonistas del receptor opioide kappa y moduladores de los canales de potasio las cuales resultan prometedoras para un abordaje terapéutico eficiente de la anhedonia.

## Tratamiento psicoterapéutico

En esta sección se revisan las intervenciones psicoterapéuticas basadas en la evidencia desarrollada para el abordaje de la anhedonia en diferentes condiciones clínicas. Es de destacar que los estudios que evalúan el impacto de los tratamientos psicológicos sobre la anhedonia son bastante recientes, así como el desarrollo de intervenciones específicas para esta dimensión psicopatológica.

Para comenzar esta revisión, y como antecedente de un tratamiento psicoterapéutico con potencial para mejorar los síntomas de anhedonia debemos mencionar el tratamiento de activación conductual para la depresión, y por extensión, la terapia cognitivo-conductual de la depresión, que incluye en sus protocolos más conocidos la activación conductual como uno de sus componentes.

La activación conductual es un enfoque psicoterapéutico breve y estructurado que busca aumentar la participación en actividades adaptativas (que a menudo se asocian con la experiencia de placer o dominio), disminuir la participación en actividades que mantienen la depresión o aumentan el riesgo de padecerla, y resolver problemas que limitan el acceso a la recompensa o que mantienen o aumentan el control aversivo (Dimidjian et al., 2011). De acuerdo con el marco teórico de la activación conductual, la depresión se desarrolla a partir de una reducción en las experiencias gratificantes gatillada por estresores ambientales (como, por ejemplo, la pérdida de un empleo o una ruptura amorosa) y potenciada por barreras personales que dificultan la obtención de placer a partir del reforzamiento positivo (por ejemplo, la autocrítica severa, la evitación, o las expectativas negativas sobre los eventos potencialmente gratificantes). Esto genera un ciclo autoperpetuante, donde la disminución de la motivación y de la actividad en los diferentes dominios de la vida cotidiana exacerba la falta de experien-

cias reforzantes, con la consiguiente reducción en el afecto positivo y el aumento del afecto negativo que caracterizan a la depresión (Lewinsohn, 1974). Para corregir este desbalance, la activación conductual, entre otras intervenciones, se enfoca en la programación de actividades placenteras y el monitoreo de cambios en el estado de ánimo con el objetivo de fomentar el reforzamiento positivo contingente. De este modo, se alienta a los pacientes a reconocer mejoras en su estado de ánimo tras participar en actividades gratificantes, al tiempo que se intenta remover o mitigar las conductas que dificultan el acceso o el aprovechamiento de dichas experiencias positivas.

Aunque la activación conductual y la TCC han demostrado ser tratamientos eficaces para tratar la depresión, su impacto en la anhedonia y el bienestar general parece ser más limitado. Diferentes estudios han mostrado que las mejoras en los síntomas depresivos y el afecto negativo son mayores que el aumento del afecto positivo y una proporción importante de los participantes aún presentaba niveles elevados de anhedonia al finalizar estos tratamientos (Alsayednasser et al., 2022; Dunn et al., 2020). Una posible explicación de esta limitación es que ambas terapias tienden a dirigir la atención hacia experiencias emocionales y comportamientos negativos, como la tristeza, la ansiedad y la evitación, como los principales objetivos del tratamiento.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, se desarrolló una versión más específica de la activación conductual adaptada para la anhedonia (Cernasov et al., 2024). Esta adaptación busca aumentar la sensibilidad a la recompensa mediante actividades reforzantes alineadas con los valores personales del paciente y potenciada con ejercicios de saboreo (*savouring*, en inglés). El saboreo es un tipo de intervención derivada del marco conceptual de la psicología positiva que busca maximizar la experiencia positiva derivada de eventos placenteros (Bryant, 2021). Para esto utiliza diferentes técnicas como generar expectativas positivas sobre experiencias futuras mediante la visualización detallada de eventos placenteros, enfocar activamente la atención en los aspectos agradables de una experiencia en curso, o revivir y recordar momentos positivos pasados, utilizando la evocación imaginativa y la narración personal para intensificar su impacto emocional. Un ECA que incluyó 73 adultos jóvenes y de mediana edad con anhedonia clínicamente significativa evaluó los efectos de esta intervención en comparación con la terapia cognitiva basada en *mindfulness* (Cernasov et al., 2024). En ambos grupos se

observó una reducción en la anhedonia, aunque sin diferencias significativas entre los grupos.

Otro enfoque derivado de la TCC es la terapia de depresión aumentada (Dunn et al., 2019), diseñada para abordar simultáneamente las disfunciones en los sistemas de valencia negativa y positiva en la depresión mayor (Insel et al., 2010). Esta intervención, basada en un enfoque de activación conductual con un componente cognitivo y centrado en la solución de problemas, tiene como foco principal del tratamiento el fortalecimiento del bienestar –incluyendo el placer, el sentido de vida y la conexión social– y la optimización del funcionamiento diario. Para lograrlo, se identifican los valores personales del paciente en distintas áreas de la vida (laboral, relacional, ocio y autocuidado), y se emplea la activación conductual como estrategia para alcanzar metas congruentes con esos valores. La depresión se conceptualiza en este abordaje como un conjunto de patrones de pensamiento y conducta que dificultan la resiliencia (capacidad de afrontar desafíos) y el florecimiento personal (aprovechar oportunidades). Mediante una aproximación centrada en soluciones, esta terapia ayuda a los pacientes a implementar estrategias de acción opuesta, promoviendo la resiliencia y el desarrollo personal. Un ECA con 82 adultos con depresión y anhedonia comparó los efectos de 20 sesiones de terapia de depresión aumentada con los de la TCC convencional. Ambas intervenciones lograron mejoras significativas en anhedonia, afecto positivo, síntomas depresivos y bienestar, aunque la terapia de depresión aumentada presentó tasas de remisión y respuesta superiores (Dunn et al., 2023).

Otro enfoque terapéutico es el tratamiento del afecto positivo, que busca estimular y fortalecer la anticipación y motivación hacia la recompensa, su disfrute y el aprendizaje asociado (Craske et al., 2019). La anticipación y motivación se trabajan mediante la planificación de actividades gratificantes y la visualización de resultados positivos. La experiencia consumatoria de la recompensa se potencia a través de la participación activa en experiencias placenteras y su disfrute consciente, utilizando técnicas como la evocación imaginativa en primera persona, la atención focalizada en los aspectos positivos de la experiencia y prácticas diseñadas para cultivar el bienestar emocional (incluyendo la bondad amorosa, la alegría apreciativa, la generosidad y la gratitud). Finalmente, el aprendizaje de la recompensa se refuerza promoviendo la autoatribución de logros y fortaleciendo la relación entre las actividades placenteras y los estados emocionales positivos. Dos ECA ( $n = 96$  y  $n = 85$ ) compararon el

tratamiento del afecto positivo con el tratamiento del afecto negativo, una versión de la TCC centrada en reducir la amenaza percibida y el afecto negativo (evitación, interpretaciones catastrofistas, atención selectiva a estímulos amenazantes y activación fisiológica) en pacientes con sintomatología ansiosa y depresiva. En el primer ensayo, el tratamiento del afecto positivo mostró una mayor eficacia en la mejora del afecto positivo y negativo, así como en la reducción de síntomas depresivos, síntomas de ansiedad y la ideación suicida (Craske et al., 2019). Estos resultados se replicaron en el segundo ensayo, donde los participantes fueron seleccionados por su bajo afecto positivo y también se observaron mejoras significativas (Craske et al., 2023).

En el tratamiento de la esquizofrenia se ha estudiado el impacto sobre la anhedonia de un tratamiento denominado Programa de Emociones Positivas para la Esquizofrenia (PEPS). El PEPS es un programa de entrenamiento en estrategias de regulación emocional que busca aumentar la frecuencia, intensidad y duración de las experiencias emocionales positivas y desarrollar creencias positivas sobre el rendimiento. Estas estrategias de regulación emocional incluyen anticipar o recordar el disfrute, expresar emociones mediante conductas no verbales, dirigir la atención controlada hacia las experiencias positivas cuando ocurren y compartir experiencias positivas con los demás. En un estudio controlado ( $n = 80$ ), el PEPS mostró mejorías significativas en los niveles de anhedonia en comparación con el tratamiento usual (Favrod et al., 2019).

Para finalizar, podemos concluir que los diferentes tratamientos psicológicos para la anhedonia comparten una serie de elementos en común. En primer lugar, promueven la activación conductual, incentivando la participación en actividades gratificantes para aumentar el contacto con experiencias reforzantes. Además, incluyen estrategias de regulación emocional positiva, como el saboreo o el *mindfulness*, que buscan intensificar el afecto positivo. También fomentan la sensibilidad a la recompensa, fortaleciendo la capacidad del paciente para experimentar placer y motivación ante estímulos positivos. Otro aspecto fundamental es el enfoque en valores personales, que favorece la realización de actividades alineadas con las metas y aspiraciones individuales.

Entre las limitaciones más importantes de estas innovaciones debemos mencionar el tamaño reducido de las muestras de pacientes estudiadas y la falta de repeticiones suficientes de la mayoría de los estudios. Sin embargo, aunque preliminares, estos hallazgos alentadores subrayan la importancia de adaptar las intervenciones psicoterapéuticas no sólo para reducir el afecto

negativo, sino también para fortalecer el afecto positivo y la sensibilidad a la recompensa en el tratamiento de la anhedonia en las diferentes condiciones clínicas.

## Conclusión

La anhedonia es un constructo multidimensional el cual puede presentarse tanto en la infancia, la adolescencia o en la vida adulta. Existen diversos factores genéticos y epigenéticos determinantes. Por ejemplo, se ha reportado que los individuos con riesgo familiar de desarrollar patología psiquiátrica grave suelen experimentar distintos niveles de anhedonia (Gupta et al., 2024). A su vez, la presencia de un tono hedónico bajo es un factor de riesgo para el desarrollo de anhedonia, y esta última, para presentar un trastorno psicopatológico (Sternat et al., 2014; Pizzagalli et al., 2005).

Los casos clínicos desarrollados nos permiten situar que existen diversos fenotipos de anhedonia. En el caso de Daniel, paciente con un TDM, la anhedonia se instala de manera progresiva observándose inicialmente una alteración de los atributos anticipatorios los cuales constituyen el “desear” para luego agregarse los relacionados con el placer consumado. A su vez, la primera intervención farmacológica con escitalopram no solo careció de eficacia para la dimensión hedónica, sino que agravó el cuadro debido al desarrollo de embotamiento afectivo y menor reactividad emocional, ambos constitutivos de la apatía. Esta última, si bien puede ser un efecto adverso de varios antidepresivos, también puede ser un síntoma de múltiples trastornos neuropsiquiátricos (Philippe et al., 2021). Por otro lado, si bien algunos autores incluyen a la apatía en la esquizofrenia como parte de los síntomas negativos junto con la abulia, anhedonia y aislamiento social, otros la consideran como un síndrome independiente que se superpone (o constituye una de sus valencias) con la anhedonia.

Se ha reportado que la anhedonia suele presentarse en estadios prodrómicos al primer episodio psicótico y perdura como un rasgo estable, asociado al déficit en la capacidad hedónica (Saleh et al., 2021). En el caso de Jorge, podemos observar el inicio de la anhedonia junto con otros síntomas negativos en la adolescencia con una persistencia a lo largo del tratamiento que obstaculizó su funcionamiento social y académico.

La alteración en la capacidad hedónica puede asociarse a un objeto o acción determinada, así como abarcar el espectro de las relaciones sociales como puede identificarse, en Jorge, la anhedonia social. Si bien esta diferenciación determina, junto con los otros componentes de la anhedonia, un fenotipo compor-

tamental individual para cada paciente es de destacar que, más allá del tipo de anhedonia, todas poseen un pronóstico y severidad similar (Gupta, 2024).

Por último, en el caso de Juan, niño con TDAH, la alteración se evidenció mayoritariamente en la motivación (componente de la anhedonia anticipatoria) y en el análisis costo-beneficio el cual se apoya en el aprendizaje de experiencias previas y determina la predicción de la recompensa. Por el contrario, la fase consumatoria de experimentación del placer se encontraba indemne. El diagnóstico de TDAH y la posterior incorporación del metilfenidato permitió una mejoría de las funciones ejecutivas que son determinantes en el proceso del análisis costo-beneficio de la recompensa, y de la motivación, restituyéndose el circuito hedónico.

Como hemos revisado, los tratamientos psicoterapéuticos tienen como objetivo intervenir sobre los diversos obstáculos que limitan las experiencias de gratificación frente a la recompensa, siendo su evidencia escasa. Por su lado, la farmacoterapia no ha quedado exenta de esta limitación. Sin embargo, dentro de los antidepresivos considerados con mayor eficacia para esta dimensión se encuentran la agomelatina, el bupropión y la vortioxetina. Por otro lado, la ketamina, en pacientes con TDM y depresión bipolar, demostró poseer eficacia sobre la anhedonia y la reducción de la ideación suicida.

Si bien son pocos los ensayos clínicos que investigan al metilfenidato, la eficacia demostrada de este fármaco sobre la motivación resalta su impacto sobre el circuito hedónico y por lo tanto sobre una de las valencias de la anhedonia.

El tratamiento de la anhedonia en la esquizofrenia reviste particular interés debido a su alta frecuencia y a su efecto deletéreo en dicho trastorno. La cariprazina, al ser comparada con otros antipsicóticos, demostró una eficacia superior para el tratamiento de la anhedonia. Sin embargo, consideramos que un gran obstáculo en la interpretación de los resultados se asocia a que, en la mayoría de los estudios, se informa el análisis de los síntomas negativos en su conjunto sin distinguir a la anhedonia.

Por último, es de destacar que la anhedonia es un síntoma transdiagnóstico, que cuando se encuentra presente agrava el pronóstico e interfiere con la recuperación del paciente empeorando la calidad de vida. Por lo tanto, consideramos imperioso mejorar los métodos de identificación de la anhedonia que permitan una intervención temprana, así como el desarrollo de ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los tratamientos psicoterapéuticos y farmacológicos.

## Referencias bibliográficas

- Addicott, M. A., Schechter, J. C., Sapyta, J. J., Selig, J. P., Kollins, S. H., & Weiss, M. D. (2019). Methylphenidate increases willingness to perform effort in adults with ADHD. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 183, 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.06.008>
- Alsayednasser, B., Widnall, E., O'Mahen, H., Wright, K., Warren, F., Ladwa, A., Khazanov, G. K., Byford, S., Kuyken, W., & Watkins, E. (2022). How well do Cognitive Behavioural Therapy and Behavioural Activation for depression repair anhedonia? A secondary analysis of the COBRA randomized controlled trial. *Behaviour Research and Therapy*, 159, 104185. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2022.104185>
- Argyropoulos, S. V., & Nutt, D. J. (2013). Anhedonia revisited: is there a role for dopamine-targeting drugs for depression? *Journal of psychopharmacology*, 27(10), 869-877. <https://doi.org/10.1177/0269881113494104>
- Bahji, A., Vazquez, G. H., & Zarate Jr, C. A. (2021). Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 278, 542-555. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.071>
- Baik, J. H. (2020). Stress and the dopaminergic reward system. *Experimental & molecular medicine*, 52(12), 1879-1890. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00532-4>
- Ballard, E. D., Wills, K., Lally, N., Richards, E. M., Luckenbaugh, D. A., Walls, T., ... & Zarate Jr, C. A. (2017). Anhedonia as a clinical correlate of suicidal thoughts in clinical ketamine trials. *Journal of affective disorders*, 218, 195-200. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.057>
- Becker, S., Bräscher, A. K., Bannister, S., Bensafi, M., Calma-Birling, D., Chan, R. C., ... & Wang, Y. (2019). The role of hedonics in the Human Affectome. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 102, 221-241. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.05.003>
- Birnie, M. T., Levis, S. C., Mahler, S. V., & Baram, T. Z. (2022). Developmental trajectories of anhedonia in preclinical models. In *Anhedonia: Preclinical, Translational, and Clinical Integration* (pp. 23-41). Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2021\\_299](https://doi.org/10.1007/7854_2021_299)
- Boyer, P., Tassin, J. P., Falissart, B., & Troy, S. (2000). Sequential improvement of anxiety, depression and anhedonia with sertraline treatment in patients with major depression. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 25(5), 363-371. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2000.00302.x>
- Bryant, F. B. (2021). Current Progress and Future Directions for Theory and Research on Savoring. *Frontiers in Psychology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.771698>
- Buchanan, R. W. (2007). Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia bulletin*, 33(4), 1013-1022. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl057>
- Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults. *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie*, 69(9) 641-687 <https://doi.org/10.1177/07067437251349087>
- Cernasov, P. M., Walsh, E. C., Nagy, G. A., Kinard, J. L., Kelley, L., Phillips, R. D., Pisoni, A., Diehl, J., Haworth, K., & West, J. (2024). A parallel-arm, randomized trial of Behavioral Activation Therapy for anhedonia versus mindfulness-based cognitive therapy for adults with anhedonia. *Behaviour Research and Therapy*, 182, 104620. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2024.104620>
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1976). Scales for physical and social anhedonia. *Journal of abnormal psychology*, 85(4), 374. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.85.4.374>
- Chen, H., Li, J., Huang, Z., Fan, X., Wang, X., Chen, X., ... & Liu, Y. (2024). Dopaminergic system and neurons: role in multiple neurological diseases. *Neuropharmacology*, 110133. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110133>
- Christensen, M. C., Canellas, F., Loft, H., & Montejo, Á. L. (2024). Effectiveness of vortioxetine for the treatment of emotional blunting in patients with major depressive disorder experiencing inadequate response to SSRI/SNRI monotherapy in Spain: Results from the COMPLETE study. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 1475-1489. <https://doi.org/10.2147/ndt.s473056>
- Coccarello, R. (2019). Anhedonia in depression symptomatology: Appetite dysregulation and defective brain reward processing. *Behavioural Brain Research*, 372, 112041. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112041>
- Corrales, A., Vilapriño Duprat, M., Benavente Pinto, C., Garay, C., Corral, R., Gargoloff, P. R., Goldchluk, A., Höning, G., Jufe, G., Lamaison, F., Leiderman, E. A., Morra, C., Rebok, F., & Gargoloff, P. D. (2021). Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento [Argentine consensus on the diagnosis and therapeutics of treatment resistant schizophrenia]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, XXXII(154), 49-85. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.119>
- Correll, C. U., & Schooler, N. R. (2020). Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 16, 519-534. <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>
- Craske, M. G., Meuret, A. E., Echiverri-Cohen, A., Rosenfield, D., & Ritz, T. (2023). Positive affect treatment targets reward sensitivity: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 91(6), 350. <https://doi.org/10.1037/ccp0000805>
- Craske, M. G., Meuret, A. E., Ritz, T., Treanor, M., Dour, H., & Rosenfield, D. (2019). Positive affect treatment for depression and anxiety: A randomized clinical trial for a core feature of anhedonia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 87(5), 457. <https://doi.org/10.1037/ccp0000396>
- Cuthbert, B. N. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World psychiatry*, 13(1), 28-35. <https://doi.org/10.1002/wps.20087>
- Delfino, R. S., Del-Porto, J. A., Surjan, J., Magalhaes, E., Del Sant, L. C., Lucchese, A. C., & Lacerda, A. L. T. (2021). Comparative effectiveness of esketamine in the treatment of anhedonia in bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 278, 515-518. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.056>
- Di Giannantonio, M., Di Iorio, G., Guglielmo, R., De Berardis, D., Conti, C. M., Acciavatti, T. & Martinotti, G. (2011). Major depressive disorder, anhedonia and agomelatine: an open-label study. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 25(1), 109-114. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(11\)72356-2](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(11)72356-2)
- Dimidjian, S., Barrera, M., Martell, C., Muñoz, R. F., & Lewinsohn, P. M. (2011). The origins and current status of behavioral activation treatments for depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 7, 1-38. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032210-104535>
- Dresp-Langley, B. (2023). From reward to anhedonia-dopamine function in the global mental health context. *Biomedicine*, 11(9), 2469. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092469>
- Ducasse, D., Dubois, J., Jaussent, I., Azorin, J. M., Etain, B., Gard, S. et al. (2021). Association between anhedonia and suicidal events in patients with mood disorders: a 3-year prospective study. *Depress Anxiety* 38(1):17-27. <https://doi.org/10.1002/da.23072>
- Ducasse, D., Loas, G., Dassa, D., Gramaglia, C., Zeppegno, P., Guillaume, S. et al. (2018). Anhedonia is associated with suicidal ideation independently of depression: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 35(5):382-392. <https://doi.org/10.1002/da.22709>
- Dunn, B. D., German, R. E., Khazanov, G., Xu, C., Hollon, S. D., & DeRu-beis, R. J. (2020). Changes in positive and negative affect during pharmacological treatment and cognitive therapy for major depressive disorder: A secondary analysis of two randomized controlled trials. *Clinical Psychological Science*, 8(1), 36-51. <https://doi.org/10.1177/2167702619863427>
- Dunn, B. D., Widnall, E., Reed, N., Owens, C., Campbell, J., & Kuyken, W. (2019). Bringing light into darkness: A multiple baseline mixed methods case series evaluation of Augmented Depression Therapy (ADepT). *Behaviour Research and Therapy*, 120, 103418. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103418>

- Duric, V., Banasr, M., Franklin, T., Lepack, A., Adham, N., Kiss, B., ... & Duman, R. S. (2017). Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor-dependent antidepressant effects in the chronic stress model. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(10), 788-796. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx038>
- Edinoff, A. N., Akuly, H. A., Hanna, T. A., Ochoa, C. O., Patti, S. J., Ghaffar, Y. A., ... & Kaye, A. M. (2021). Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: a narrative review. *Neurology International*, 13(3), 387-401. <https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>
- Ellingsen, D. M., Leknes, S., Løseth, G., Wessberg, J., & Olausson, H. (2016). The neurobiology shaping affective touch: expectation, motivation, and meaning in the multisensory context. *Frontiers in Psychology*, 6, 1986. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01986>
- Fan, J., Liu, W., Xia, J., Li, S., Gao, F., Zhu, J., ... & Zhu, X. (2021). Childhood trauma is associated with elevated anhedonia and altered core reward circuitry in major depression patients and controls. *Human Brain Mapping*, 42(2), 286-297.
- Favrod, J., Nguyen, A., Chaix, J., Pellet, J., Frobert, L., Fankhauser, C., Ismailaj, A., Brana, A., Tamic, G., & Suter, C. (2019). Improving pleasure and motivation in schizophrenia: A randomized controlled clinical trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 88(2), 84-95. <https://doi.org/10.1159/000496479>
- Fawcett, J., Clark, D. C., Scheftner, W. A., & Hedeker, D. (1983). Differences between anhedonic and normally hedonic depressive states. *The American Journal of Psychiatry*, 140(8), 1027-1030. <https://doi.org/10.1176/ajp.140.8.1027>
- Food, U. S. (2019). Drug Administration, FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression, available only at a certified doctor's office or clinic. (2019).
- Fusar-Poli, P. (2017). The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophrenia Bulletin*, 43(1), 44-47. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw158>
- Gargoloff, P. D., Corral, R., Herbst, L., Marquez, M., Martinotti, G., & Gargoloff, P. R. (2016). Effectiveness of agomelatine on anhedonia in depressed patients: an outpatient, open-label, real-world study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 31(6), 412-418. <https://doi.org/10.1002/hup.2557>
- Goodwin, G. M., Price, J., De Bodinat, C., & Laredo, J. (2017). Emotional blunting with antidepressant treatments: a survey among depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 221, 31-35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.048>
- Greš, A., Šagud, M., & Dickov, A. (2024). The effect of vortioxetine on anhedonia in patients with schizophrenia. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 59(2), 139-152. <https://doi.org/10.1177/00912174231199925>
- Guineau, M. G., Ikani, N., Rinck, M., Collard, R. M., Van Eijndhoven, P., Tendolkar, I., & Vrijsen, J. N. (2023). Anhedonia as a transdiagnostic symptom across psychological disorders: a network approach. *Psychological Medicine*, 53(9), 3908-3919. <https://doi.org/10.1017/s0033291722000575>
- Guo, P., Xu, Y., Lv, L., Feng, M., Fang, Y., Huang, W. Q., ... & Chen, H. X. (2023). A multicenter, randomized controlled study on the efficacy of agomelatine in ameliorating anhedonia, reduced motivation, and circadian rhythm disruptions in patients with major depressive disorder (MDD). *Annals of General Psychiatry*, 22(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12991-023-00473-y>
- Wu, H., Mata, J., Furman, D. J., Whitmer, A. J., Gotlib, I. H., & Thompson, R. J. (2017). Anticipatory and consummatory pleasure and displeasure in major depressive disorder: An experience sampling study. *Journal of Abnormal Psychology*, 126(2), 149-159. <https://doi.org/10.1037/abn0000244>
- Höfllich, A., Michenthaler, P., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2019). Circuit mechanisms of reward, anhedonia, and depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(2), 105-118. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy081>
- Hofmans, L., Papadopetraki, D., van den Bosch, R., Määttä, J. I., Froböse, M. I., Zandbelt, B. B., ... & Cools, R. (2020). Methylphenidate boosts choices of mental labor over leisure depending on striatal dopamine synthesis capacity. *Neuropsychopharmacology*, 45(13), 2170-2179. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00834-1>
- Huang, J., Xie, X. M., Lyu, N., Fu, B. B., Zhao, Q., Zhang, L., & Wang, G. (2023). Agomelatine in the treatment of anhedonia, somatic symptoms, and sexual dysfunction in major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1115008. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1115008>
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 748-751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
- Jankowski, K. S., Ciarkowska, W. (2008). Diurnal variation in energetic arousal, tense arousal, and hedonic tone in extreme morning and evening types. *Chronobiol Int* 25: 577-595. <https://doi.org/10.1080/07420520802261770>
- Kirkpatrick, B., Fenton, W. S., Carpenter, W. T., Jr, & Marder, S. R. (2006). The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 214-219. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj053>
- Klein, M. E., Grice, A. B., Sheth, S., Go, M., & Murrrough, J. W. (2022). Pharmacological treatments for anhedonia. *Anhedonia: Preclinical, Translational, and Clinical Integration*, 467-489. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9357-3\\_357](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9357-3_357)
- Krause, M., Zhu, Y., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Nikolakopoulou, A., & Leucht, S. (2018). Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(7), 625-639. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0869-3>
- Kwapil, T. R. (1998). Social anhedonia as a predictor of the development of schizophrenia-spectrum disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(4), 558-565. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.107.4.558>
- Kwaśny, A., Kwaśna, J., Wilkowska, A., Szarmach, J., Ślupski, J., Włodarczyk, A., & Cubala, W. J. (2024). Ketamine treatment for anhedonia in unipolar and bipolar depression: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 86, 20-34. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.04.014>
- Lacroix, L. P., Hows, M. E., Shah, A. J., Hagan, J. J., & Heidbreder, C. A. (2003). Selective antagonism at dopamine D3 receptors enhances monoaminergic and cholinergic neurotransmission in the rat anterior cingulate cortex. *Neuropsychopharmacology*, 28(5), 839-849. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300114>
- Lally, N., Nugent, A. C., Luckenbaugh, D. A., Ameli, R., Roiser, J. P., & Zarate, C. (2014). Anti-anhedonic effect of ketamine and its neural correlates in treatment-resistant bipolar depression. *Translational Psychiatry*, 4(10), e469-e469. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.105>
- Lally, N., Nugent, A. C., Luckenbaugh, D. A., Nicu, M. J., Roiser, J. P., & Zarate Jr, C. A. (2015). Neural correlates of change in major depressive disorder anhedonia following open-label ketamine. *Journal of Psychopharmacology*, 29(5), 596-607. <https://doi.org/10.1177/0269881114568041>
- Laurent, V., Morse, A. K., & Balleine, B. W. (2015). The role of opioid processes in reward and decision-making. *British Journal of Pharmacology*, 172(2), 449-459. <https://doi.org/10.1111/bph.12818>
- 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. *The Lancet*, 373(9657), 31-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X)
- Lewinsohn, P. M. (1974). A behavioral approach to depression. En *The psychology of depression: Contemporary theory and research*. (pp. xvii, 318-xvii, 318). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1017/s0033291700018572>
- Manohar, S. G., Chong, T. T. J., Apps, M. A., Batla, A., Stamelou, M., Jarman, P. R., ... & Husain, M. (2015). Reward pays the cost of noise reduction in motor and cognitive control. *Current Biology*, 25(13), 1707-1716. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.05.038>

- Martinotti, G., Sepede, G., Gambi, F., Di Iorio, G., De Berardis, D., Di Nicola, M., ... & Di Giannantonio, M. (2012). Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 32(4), 487-491. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31825d6c25>
- Masdrakis, V. G., Markianos, M., & Baldwin, D. S. (2023). Apathy associated with antidepressant drugs: a systematic review. *Acta Neuropsychiatrica*, 35(4), 189-204. <https://doi.org/10.1017/neu.2023.6>
- Mattingly, G. W., Necking, O., Schmidt, S. N., Reines, E., & Ren, H. (2023). Long-term safety and efficacy, including anhedonia, of vortioxetine for major depressive disorder: findings from two open-label studies. *Current Medical Research and Opinion*, 39(4), 613-619. <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2178082>
- McIntyre, R. S., Agid, O., Biesheuvel, E., & Purushottamhanti, P. (2024). Effect of venlafaxine on anhedonia and amotivation in patients with major depressive disorder. *CNS spectrums*, 29(3), 206-214. <https://doi.org/10.1017/S1092852924000245>
- McIntyre, R. S., Llorca, P. M., Aronin, L. C., Yu, J., & Nguyen, H. B. (2025). Effect of Cariprazine on Anhedonia in Patients with Bipolar I Depression: Post Hoc Analysis of Three Randomized Placebo-Controlled Clinical Trials. *Advances in Therapy*, 42(1), 246-260. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-03009-2>
- McIntyre, R. S., Loft, H., & Christensen, M. C. (2021). Efficacy of vortioxetine on anhedonia: results from a pooled analysis of short-term studies in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 575-585. <https://doi.org/10.2147/ndt.s296451>
- McIntyre, R. S., Rosenblat, J. D., Nemeroff, C. B., Sanacora, G., Murrugh, J. W., Berk, M., ... & Stahl, S. (2021). Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. *American Journal of Psychiatry*, 178(5), 383-399. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081251>
- McMakin, D. L., Olino, T. M., Porta, G., Dietz, L. J., Emslie, G., Clarke, G., ... & Brent, D. A. (2012). Anhedonia predicts poorer recovery among youth with selective serotonin reuptake inhibitor treatment-resistant depression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(4), 404-411. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.01.011>
- Meinzer, M. C., Pettit, J. W., Leventhal, A. M., & Hill, R. M. (2012). Explaining the covariance between attention-deficit hyperactivity disorder symptoms and depressive symptoms: The role of hedonic responsivity. *Journal of clinical psychology*, 68(10), 1111-1121. <https://doi.org/10.1002/jclp.21884>
- Millan, M. J., Gobert, A., Lejeune, F., Dekeyne, A., Newman-Tancredi, A., Pateau, V., ... & Cussac, D. (2003). The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(3), 954-964. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.051797>
- Mizuno, Y., Cai, W., Supekar, K., Makita, K., Takiguchi, S., Silk, T. J., ... & Menon, V. (2023). Methylphenidate enhances spontaneous fluctuations in reward and cognitive control networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 8(3), 271-280. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2022.10.001>
- Morsink, S., Van der Oord, S., Antrop, I., Danckaerts, M., & Scheres, A. (2022). Studying motivation in ADHD: The role of internal motives and the relevance of self determination theory. *Journal of attention disorders*, 26(8), 1139-1158. <https://doi.org/10.1177/10870547211050948>
- Németh, G., Laszlovsky, I., Czobor, P., Szalai, E., Szatmári, B., Harsányi, J., ... & Fleischhacker, W. W. (2017). Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*, 389(10074), 1103-1113. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
- Nogo, D., Jasrai, A. K., Kim, H., Nasri, F., Ceban, F., Lui, L. M., ... & McIntyre, R. S. (2022). The effect of ketamine on anhedonia: improvements in dimensions of anticipatory, consummatory, and motivation-related reward deficits. *Psychopharmacology*, 239(7), 2011-2039. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06105-9>
- Olivares, J. M., Berrios, G. E., & Bousño, M. (2005). The Self-Assessment Anhedonia Scale (SAAS). *Neurology, Psychiatry, and Brain Research*. <https://doi.org/10.1037/t00443-000>
- Olson, E. A., Kaiser, R. H., Pizzagalli, D. A., Rauch, S. L., & Rosso, I. M. (2018). Anhedonia in trauma-exposed individuals: Functional connectivity and decision-making correlates. *Biological psychiatry: cognitive neuroscience and neuroimaging*, 3(11), 959-967. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.10.008>
- Padala, P. R., Padala, K. P., Majagi, A. S., Garner, K. K., Dennis, R. A., & Sullivan, D. H. (2020). Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross sectional study. *Medicine*, 99(33), e21497. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021497>
- Pelizza, L., Poletti, M., Azzali, S., Paterlini, F., Garlassi, S., Scazza, I., Chiri, L. R., Pupo, S., Gebhardt, E., & Raballo, A. (2020). Anhedonia in adolescents at ultra-high risk (UHR) of psychosis: findings from a 1-year longitudinal study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 270(3), 337-350. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01018-9>
- Perez-Rincón, H. (2014). La anhedonia. *Revista latinoamericana de psicopatología fundamental*, 17(4), 827-830. <https://doi.org/10.1590/1415-4714.2014v17n4p827.1>
- Pizzagalli, D. A. (2022). Toward a better understanding of the mechanisms and pathophysiology of anhedonia: are we ready for translation? *American Journal of Psychiatry*, 179(7), 458-469. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220423>
- Pizzagalli, D. A., Jahn, A. L., & O'Shea, J. P. (2005). Toward an objective characterization of an anhedonic phenotype: a signal-detection approach. *Biological psychiatry*, 57(4), 319-327. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.026>
- Pizzagalli, D. A., Smoski, M., Ang, Y. S., Whittton, A. E., Sanacora, G., Mathew, S. J., ... & Krystal, A. D. (2020). Selective kappa-opioid antagonism ameliorates anhedonic behavior: Evidence from the Fast-fail Trial in Mood and Anxiety Spectrum Disorders (FAST-MAS). *Neuropsychopharmacology*, 45(10), 1656-1663. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0738-4>
- Plesničar, B. K. (2014). Efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression. *Patient preference and adherence*, 8, 603-612. <https://doi.org/10.2147/PPA.S42789>
- Pulcu, E., Guinea, C., Cowen, P. J., Murphy, S. E., & Harmer, C. J. (2022). A translational perspective on the anti-anhedonic effect of ketamine and its neural underpinnings. *Molecular Psychiatry*, 27(1), 81-87. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01183-1>
- Ravindran, A. V., Kennedy, S. H., O'Donovan, M. C., Fallu, A., Camacho, F., & Binder, C. E. (2008). Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(1), 87. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0112>
- Rebai, R., Jasmin, L., & Boudah, A. (2021). Agomelatine effects on fat-enriched diet induced neuroinflammation and depression-like behavior in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 135, 111246. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111246>
- Ritsner, M. S. (2014). *Anhedonia: A Comprehensive Handbook* Volume II. Dordrecht, Netherlands: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-94-017-8610-2>
- Rizvi, S. J., Geraci, J., Ravindran, A., & Kennedy, S. H. (2014). Predictors of response to adjunctive osmotic-release methylphenidate or placebo in patients with major depressive disorder: effects of apathy/anhedonia and fatigue. *Journal of clinical psychopharmacology*, 34(6), 755-759. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000211>
- Romer Thomsen, K., Whybrow, P. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 9, 49. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00049>
- Salamone, J. D., & Correa, M. (2024). The neurobiology of motivational aspects of motivation: exertion of effort, effort-based decision making, and the role of dopamine. *Annual review of psychology*, 75(1), 1-32. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-020223-012208>

- Saleh, Y., Jarratt-Barnham, I., Fernandez-Egea, E., & Husain, M. (2021). Mechanisms underlying motivational dysfunction in schizophrenia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 709753. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.709753>
- Sanchez, C., Asin, K. E., & Artigas, F. (2015). Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacology & therapeutics*, 145, 43-57. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.07.001>
- Seidemann, R., Duek, O., Jia, R., Levy, I., & Harpaz-Rotem, I. (2021). The reward system and post-traumatic stress disorder: does trauma affect the way we interact with positive stimuli?. *Chronic Stress*, 5, 2470547021996006. <https://doi.org/10.1177/2470547021996006>
- Serretti, A. (2023). Anhedonia and depressive disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 21(3), 401. <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1086>
- Skalski, S., Pochwatko, G., & Balas, R. (2021). Impact of motivation on selected aspects of attention in children with ADHD. *Child Psychiatry & Human Development*, 52(4), 586-595. <https://doi.org/10.1007/s10578-020-01042-0>
- Snaith, R. P. (1993). Identifying depression: the significance of anhedonia. *Hosp Pract (Off Ed)* 28: 55-60. <https://doi.org/10.1080/21548331.1993.11442922>
- Snaith, R. P., Hamilton, M., Morley, S., Humayan, A., Hargreaves, D., & Trigwell, P. (1995). A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *The British Journal of Psychiatry*, 167(1), 99-103. <https://doi.org/10.1192/bjp.167.1.99>
- Speranza, L., Di Porzio, U., Viggiano, D., de Donato, A., & Volpicelli, F. (2021). Dopamine: the neuromodulator of long-term synaptic plasticity, reward and movement control. *Cells*, 10(4), 735. <https://doi.org/10.3390/cells10040735>
- Spijker, J., Bijl, R., De Graaf, R., Nolen, W. (2001). Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: results of the Netherlands mental health survey and incidence study (NEMESIS). *Acta Psychiatr Scand* 103(2):122-130. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2001.103002122.x>
- Stahl, S. M. (2020). *Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1002/hup.701>
- Sternat, T., Lodzinski, A., Katzman, M. A. (2014). Hedonic Tone: A Bridge between the Psychobiology of Depression and its Comorbidities. *J Depress Anxiety* 3: 147. <https://doi.org/10.4172/2167-1044.1000147>
- Sternat, T., & Katzman, M. A. (2016). Neurobiology of hedonic tone: the relationship between treatment-resistant depression, attention-deficit hyperactivity disorder, and substance abuse. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2149-2164. <https://doi.org/10.2147/ndt.s111818>
- Stoy, M., Schlagenhauf, F., Schlotznermeier, L., Wrase, J., Knutson, B., Lemkuhl, U., ... & Ströhle, A. (2011). Reward processing in male adults with childhood ADHD—a comparison between drug-naive and methylphenidate-treated subjects. *Psychopharmacology*, 215, 467-481. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2166-y>
- Strauss, G. P., Horan, W. P., Kirkpatrick, B., Fischer, B. A., Keller, W. R., Miski, P., Buchanan, R. W., Green, M. F., & Carpenter, W. T., Jr (2013). Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *Journal of psychiatric research*, 47(6), 783-790. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.015>
- Strauss, G. P., Pelletier-Baldelli, A., Visser, K. F., Walker, E. F., & Mittal, V. A. (2020). A review of negative symptom assessment strategies in youth at clinical high-risk for psychosis. *Schizophrenia research*, 222, 104-112. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.019>
- Thomas, R. K., Baker, G., Lind, J., & Dursun, S. (2018). Rapid effectiveness of intravenous ketamine for ultraresistant depression in a clinical setting and evidence for baseline anhedonia and bipolarity as clinical predictors of effectiveness. *Journal of psychopharmacology*, 32(10), 1110-1117. <https://doi.org/10.1177/0269881118793104>
- Tomarken, A. J., Dichter, G. S., Freid, C., Addington, S., & Shelton, R. C. (2004). Assessing the effects of bupropion SR on mood dimensions of depression. *Journal of affective disorders*, 78(3), 235-241. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00306-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00306-3)
- Watanabe, K., Fujimoto, S., Marumoto, T., Kitagawa, T., Ishida, K., Nakajima, T., ... & Inoue, T. (2022). Therapeutic potential of vortioxetine for anhedonia-like symptoms in depression: a post hoc analysis of data from a clinical trial conducted in Japan. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 18, 363. <https://doi.org/10.2147/ndt.s340281>
- Wu, Q., He, J., Fang, S., Zhang, P., Luo, X., Zhang, J., ... & Wang, X. (2020). A novel construct of anhedonia revealed in a Chinese sample via the Revised Physical and Social Anhedonia Scales. *BMC psychiatry*, 20, 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02900-w>
- Yee, A., Chin, S. C., Hashim, A. H. B., Harbajan Singh, M. K. A. P., Loh, H. S., Sulaiman, A. H., & Ng, C. G. (2015). Anhedonia in depressed patients on treatment with selective serotonin reuptake inhibitor anti-depressant—A two-centered study in Malaysia. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 19(3), 182-187. <https://doi.org/10.3109/13651501.2015.1031139>
- Zhang, B., Lin, P., Shi, H., Öngür, D., Auerbach, R. P., Wang, X., ... & Wang, X. (2016). Mapping anhedonia-specific dysfunction in a transdiagnostic approach: an ALE meta-analysis. *Brain imaging and behavior*, 10, 920-939. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9457-6>
- Zimnisky, R., Chang, G., Gyertyán, I., Kiss, B., Adham, N., & Schmauss, C. (2013). Cariprazine, a dopamine D 3-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse. *Psychopharmacology*, 226, 91-100. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2896-5>

# Experiencias anómalas (alteraciones) del *self* en trastornos del espectro de la esquizofrenia: el aspecto cualitativo

*Abnormal (disturbed) self-experiences in schizophrenia spectrum disorders: the qualitative aspect*

Marco Fierro<sup>1</sup>, Abel Guerrero<sup>2</sup>, Juan Toro<sup>3</sup>

<https://doi.org/10.53680/vertex.v37i172.1018>

## Resumen

En los últimos 30 años ha crecido el interés de la psicopatología en el estudio del *self* y sus alteraciones desde la perspectiva fenomenológica y ha aparecido un buen número de estudios acerca de la experiencia anómala en esquizofrenia. Las publicaciones sobre estos temas son escasas en la psiquiatría en español. Por tal motivo, en este artículo se realiza, en primer lugar, una revisión narrativa del concepto de *self* básico o mínimo y, en segundo lugar, de los aspectos cualitativos de las alteraciones del *self* básico en los trastornos del espectro de la esquizofrenia y en el pródromo de esquizofrenia. El *self* básico o mínimo tiene una estructura similar en todos los seres humanos. Corresponde a un sentido implícito de autopresencia previo a cualquier reflexión o proceso cognitivo elaborado, a estar inmerso en el mundo desde una perspectiva de primera persona, al punto de referencia y pertenencia de todo fenómeno mental. Es prerreflexivo, no verbal, dado de manera inmediata y automática en todas y cada una de las experiencias. Las experiencias anómalas del *self* o alteraciones del *self* se consideran características fenotípicas centrales en los trastornos del espectro de la esquizofrenia. Son experiencias en las cuales la perspectiva de primera persona o el estatus de uno como sujeto de experiencia o acción están de algún modo distorsionados.

**Palabras clave:** esquizofrenia, *self*, alteraciones del *self*, experiencia anómala del *self*, pródromo de esquizofrenia, fenomenología

## Abstract

Over the past 30 years, psychopathology has shown a growing interest in the study of the *self* and its alterations from a phenomenological perspective, and a number of studies have appeared on the anomalous experience in schizophrenia. Publications on these topics are scarce in Spanish-language psychiatry. For this reason, this article presents a narrative review, first, of the concept of the basic or minimal *self* and, second, of the qualitative aspects of alterations in the basic *self* in schizophrenia spectrum disorders and the prodrome of schizophrenia. The basic or minimal *self* has a similar structure in all human beings. It corresponds to an implicit sense of self-presence previous to any reflection or elaborate cognitive process, to being immersed in the world from a first-person perspective, to the point of reference and belonging of all mental phenomena. It is pre-reflective, non-verbal, and immediately present in each and every experience. Anomalous self-experiences, or self-disturbances, are considered core phenotypic features of schizophrenia spectrum disorders. They are experiences in which the first-person perspective or one's status as the subject of experience or action is somehow distorted.

**Keywords:** schizophrenia, *self*, self-disorders, anomalous self-experiences, schizophrenia prodrome, phenomenology

RECIBIDO 5/6/2025 - ACEPTADO 1/8/2025

<sup>1</sup>MD. Mg. Filosofía. Departamento de psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Unisanitas. Bogotá, Colombia.

<https://orcid.org/0000-0002-0267-3212>

<sup>2</sup>MD. Mg. Antropología. Departamento de psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

<https://orcid.org/0000-0002-9057-3894>

<sup>3</sup>Lic. PhD Filosofía. Instituto de Filosofía, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-2549-6260>

## Autor correspondiente:

Abel Guerrero

[abel.guerrero@urosario.edu.co](mailto:abel.guerrero@urosario.edu.co)



## La experiencia del self y sus alteraciones

### a. Caracterización del self

Cuando alguien habla de sí mismo, emite enunciados como: “[...] yo nací en tal lugar”, “[...] yo aún me siento joven”, “[...] yo estoy a gusto cuando trabajo en grupo”, “[...] yo siento que en algunos momentos no estoy del todo presente en el aquí y el ahora”, etc. El uso del pronombre personal yo, en todos ellos, lleva a la pregunta sobre qué tipo de cosa es ese yo.

Los términos *yo*, *self*, *sí mismo* y *ego* tienen un cierto aire de familia y se han usado en múltiples disciplinas académicas de formas diversas y con distintos significados, lo que obliga a clarificar en cada ocasión de qué manera se emplean y delimitar su extensión (Kyrios et al., 2015). Al compararlo con los otros, el vocablo *self* tiene una historia menos comprometida conceptualmente y es más utilizado en la ciencia cognitiva, la filosofía de la mente y la psiquiatría de la actualidad, pero no está exento de problemas teóricos y pragmáticos de importancia.

En el DSM 5, *self* figura en pocas páginas; de forma explícita únicamente en la sección III, en el apartado correspondiente al "Modelo alternativo para los trastornos de la personalidad". Aunque no es claro ni preciso a qué se refiere *self* en esta sección, se menciona que identidad y autodirección (*self-direction*) forman la dimensión de severidad del funcionamiento de la personalidad (del *self*, en el original en inglés) pero sin ninguna definición específica de *self* (APA, 2013; Schmeck et al., 2013; Zandersen & Parnas, 2019).

En los últimos 30 años ha aparecido un buen número de estudios acerca de la experiencia anómala del *self* en la esquizofrenia (Feyaerts & Sass, 2024), se fundó el Center for Subjectivity Research, una institución dedicada a la investigación de la experiencia subjetiva (Henriksen, 2020), y se diseñó una escala para evaluar la experiencia subjetiva anómala en los trastornos psicóticos, conocida como *Examination of Anomalous Self-Experience-EASE* (Parnas et al., 2005).

Las publicaciones sobre estos temas son escasas en la psiquiatría en español. Por tal motivo, en este artículo se realiza una revisión narrativa en primer lugar del concepto de *self* básico o mínimo y, en segundo lugar, de los aspectos cualitativos de las alteraciones del *self* básico en los trastornos del espectro de la esquizofrenia y el pródromo de esquizofrenia.

La gran mayoría de las conceptualizaciones del *self* están de acuerdo en que *self* no se refiere a una categoría biológica y por ende no es el organismo, así como

tampoco presupone una entidad pensante o cognoscente al estilo de la sustancia cartesiana (Gallagher, 2011). Aunque las clasificaciones del *self* son diversas, varias convergen en dividirlo en dos: *self* básico, mínimo, experiencial o *core* (en inglés) y *self* narrativo o autobiográfico (Cermolacce et al., 2007). Conviene aclarar que esta división entre básico y narrativo no remite a dos componentes de una misma unidad; más bien, se puede entender como dos capas de descripción y comprensión del *self*.

### b. Self narrativo

El *self* narrativo o autobiográfico corresponde al conjunto de los relatos o historias de los diferentes episodios de la vida de un ser humano contados por él mismo o por otros; verbigracia, relatos sobre el nacimiento, el día que emitió las primeras palabras, los años vividos en la universidad; acerca de una enfermedad grave, de un viaje a otro país, de la reacción ante la muerte de un ser querido, etc. En tal sentido, este *self* es una construcción narrativa que surge a partir de prácticas discursivas enmarcadas en un entorno social. En su versión más radical, está constituido exclusivamente por narrativas.

Los humanos organizan y dan un sentido elaborado a sus experiencias y acciones acudiendo a narrativas. Allí se vuelven visibles, además de los episodios de la vida, los rasgos de personalidad, los objetivos vitales, los valores, las relaciones con los demás, etc. A través de esos relatos es posible comprender quién es ese *self* y cuál ha sido su devenir, sin pasar por alto que, si bien el *self* juega el rol del personaje principal, corresponde más a lo narrado que al narrador.

La unidad del *self* depende de una narrativa central que vincula el nacimiento, el transcurso de la vida y la muerte con un comienzo, un intermedio y un fin; una narrativa donde se unen e integran los diferentes episodios autobiográficos en una historia en desarrollo y que le confiere a ese *self* un carácter singular que lo diferencia de los otros *selves* (*selves*). Es decir, cada *self* es distinto de los demás debido a que tiene su propia y única historia.

Frente a la división del *self* en básico y narrativo, Zahavi propone retener el nombre de *self* para el primero y referirse al segundo con el término de *persona*, pues este último encaja más en el concepto de construcción narrativa que cambia a través del tiempo y es moldeado por las decisiones, valores y acciones. Agrega que el *self* básico es fundamento indispensable para la existencia del *self* narrativo, ya que solo un ser con una perspectiva de primera persona puede considerar

sus deseos, objetivos y aspiraciones como propios y hablar de ellos en un formato de relato (Zahavi, 2007).

### c. Self básico

Damasio plantea que cuando me involucro en cualquier tipo de actividad (i.e., camino por una calle, pienso en la luna, leo un libro, escucho una melodía, tomo un sorbo de café o veo las hojas de un árbol), de manera automática e implícita siento que soy yo, y no alguien más, quien hace todo eso. Siento, además, que los objetos que veo son percibidos desde mi perspectiva y que los pensamientos que trascurren en mi mente son míos y de nadie más. Todo lo que ocurre en mi vida es caracterizado por una constante, si bien silenciosa y sutil, presencia de mí mismo; en otras palabras, del *self*. (Damasio, 1999).

Desde la perspectiva del sentido común hay un yo que conoce y un mundo objetivo susceptible de ser conocido. En cambio, al examinar esta actitud desde la fenomenología se encuentra que con el solo hecho de estar vivo (en nivel de alerta), y sin necesidad de hacer ningún esfuerzo perceptivo o intelectual, se dan de manera inmediata e inseparable el sentido de un *self* (o de un yo) y el de estar inmerso en el mundo. *Experiencio* el mundo de una manera directa, sin ninguna mediación, desde mi punto de vista; es decir, desde la perspectiva de primera persona. Soy yo (*self*) quien percibe, piensa, siente, recuerda; en síntesis, *experiencia* (vivencia) el mundo.

El *self* básico o mínimo corresponde a un sentido implícito de autopresencia previo a cualquier reflexión o proceso cognitivo (Nordgaard, 2021; Norgaard et al., 2021), al punto de vista desde donde se *experiencia* el mundo, al centro de referencia y pertenencia de todo fenómeno mental (Henriksen et al., 2019), a la perspectiva de primera persona que hace que la experiencia sea directa, sin ninguna mediación. Está presente en cada pensamiento, percepción o emoción infundiendo un sentido elemental de individuación. Y aunque es el centro desde donde se realiza la descripción, no aparece en ningún lugar dentro de ella.

Es característico del *self* su presencia experiencial; en otras palabras, es un componente de toda experiencia, tan real como cualquier otro de los componentes. Sin embargo, hay que ser cuidadoso con este concepto, pues no existe un objeto denominado *self* además de todos los otros objetos de una determinada experiencia. Más bien, todos los objetos, al ser *experienciados*, se dan exclusivamente en primera persona. Así que, si se quiere localizar el *self*, no hay que fijarse en lo que se *experiencia*, sino en cómo se *ex-*

*periencia* (Zahavi, 2019), pues el *self* es la dimensión invariante de lo dado en primera persona en medio de la multitud de experiencias cambiantes, tanto que es imposible imaginar una percepción, una emoción o un recuerdo que no pertenezcan a alguien, que existan independientemente de una subjetividad.

Yo no necesito preguntarme o deliberar acerca de quién piensa mis pensamientos, recuerda mis recuerdos, siente mis emociones o mueve mi cuerpo. Nunca me hago tales preguntas, la respuesta está dada tácitamente en el proceso mismo de *experienciar*, antes de cualquier acto de pensamiento, y me revela la presencia constante del *self* (Parnas & Henriksen, 2019).

El *self* básico o mínimo también denominado *experiencia del self*, *sentido del self*, *sentimiento de autoconciencia* o simplemente *self* (sin mayor especificación) no es una metacognición a la que se llega a través de un proceso de reflexión; se da de manera inmediata y automática, sin necesidad del lenguaje verbal (Kreuch, 2019), así como para sentir dolor no se requiere de las palabras. En este orden de ideas, la experiencia del *self* es implícita, prerreflexiva y no lingüística.

El *self* no es un componente de la experiencia de estar en el mundo que se pueda describir de forma aislada, no es posible aprehenderlo por aparte de esta experiencia como un todo, sino únicamente desde su interior (Radovic & Radovic, 2002). Dicho de otro modo, la experiencia básica de ser un *self* está intrínsecamente unida con la experiencia de sentirse inmerso en el mundo. Como resultado, la experiencia es siempre una experiencia unificada *self*-mundo.

Es esta relación entre el *self* y el mundo la que aborda la fenomenología para hacer explícita la estructura de la conciencia (mente) subyacente a la experiencia cotidiana. Así, la fenomenología apunta a describir la experiencia, tal como es, del “espacio, el tiempo y el mundo ‘vivos’” (Merleau-Ponty, 1985), esto es, como se *experiencian* antes de cualquier reflexión o tematización de ellos. En la investigación fenomenológica de la experiencia de estar inmerso en el mundo se hace evidente la estructura *self*-mundo y las dimensiones implícitas en esta relación: la temporalidad de la experiencia, la corporalidad del *self* y la espacialidad, entre otras (Husserl, 2008; Taipale, 2014).

Aunque excluida en las conceptualizaciones más restrictivas del *self*, la corporalidad es un tópico ineludible, pues la experiencia del *self* se da siempre desde un cuerpo situado en el mundo (Gallagher & Meltzoff, 1996). El *self* se vivencia como la unidad de cuerpo y mente, con la propiedad de ser agente del cuerpo y a

través de éste actuar en el mundo. Además, en el cuerpo se sustenta la experiencia primigenia de un límite, una distinción entre el cuerpo y lo exterior que al mismo tiempo constituye el sentido básico de la discriminación entre *self* y *no-self* (Thompson & Henry, 2011).

La temporalidad, esto es, el tiempo vivido, es un rasgo inherente de toda experiencia prerreflexiva. Para ejemplificarlo, se puede tomar el caso de la melodía: escuchar una melodía no se resume en la suma de notas musicales que se suceden unas a otras; es la integración que la conciencia hace de ellas, de modo que la nota que ha sonado se enlaza con la que está sonando y, a su vez, esta última anuncia la que viene. Este pasado (retención), presente inmediato y futuro (protensión) integra las notas en el tiempo y permite que la melodía sea escuchada como una unidad. Lo mismo ocurre con la continuidad temporal del *self* básico, caracterizada por la capacidad de anticipar lo que vendrá inmediatamente (protensión) a partir del presente y de lo que acaba de pasar (retención) (Gallagher & Zahavi, 2023; Husserl, 2002; Mishara, 2007). Hay una relación de co-dependencia entre la integración de la experiencia en el tiempo y la constitución del *self* básico como una unidad dinámica y continua en el tiempo. En consecuencia, toda disrupción de esta integración temporal compromete simultáneamente la estabilidad del *self* básico.

Dado que la experiencia del *self* es implícita, pasa desapercibida casi todo el tiempo; se aprecia con mayor claridad cuando se altera y ocasiona manifestaciones inusuales. Es similar a lo que ocurre con la respiración: se inhala y exhala aire minuto tras minuto, incluso al dormir, pero su existencia se vuelve notoria sobre todo cuando algo anda mal; por ejemplo, cuando se siente dificultad o dolor al respirar. No obstante, la experiencia del *self* puede ser explorada y estudiada reflexivamente (Metzinger, 2003).

En síntesis, la estructura del *self* básico es similar en todos los seres humanos; es prerreflexiva, no está mediada por el lenguaje (es no verbal) y *experiencialmente* se manifiesta en:

- Un sentido implícito de estar inmerso en el mundo desde una perspectiva de primera persona.
- Percatarse (darse cuenta) de forma implícita de la existencia/presencia de fenómenos mentales propios.
- Percatarse de forma implícita de la existencia/presencia de un cuerpo propio
- Un sentido implícito de agencia de los movimientos y las acciones.

- Autorreconocerse, esto es, percatarse de forma implícita de la propia existencia.

El concepto de *self* de los estudios de psiquiatría de los últimos 25 años no es enteramente consistente con el concepto de *self* mínimo de la filosofía; se ha expandido con elementos como la corporización y la demarcación *self/no self* (Henriksen, 2022). Es más, en la *Examination of Anomalous Self-Experience-EASE* se incluyen temas atinentes a la atención, la memoria a corto plazo y la fluidez del lenguaje que pueden ser considerados elementos adicionales a la estructura del *self* básico (Parnas et al., 2005). Desafortunadamente, parece que la fusión de conceptos y métodos ha creado confusión en la investigación de este tipo de *self* (Henriksen, 2022).

### Alteraciones del self básico en la esquizofrenia

En ciertos pacientes con esquizofrenia se encuentran narrativas breves acerca de sí mismos bastante difíciles de comprender a primera vista por su temática extraña o inusual. Aquí algunos ejemplos:

- “Al comer, mis manos levantan la cuchara y la llevan a mi boca, pero siento que no soy yo quien las mueve”.
- “Mi cerebro va por un lado y yo por otro. Cuando voy a hablar, él termina de hablar antes que yo. A veces, se empeña en responder sin que yo le dé permiso”.
- “Me siento vacío, muchas cosas de mí han desaparecido, he quedado reducido a algo muy simple. Mi personalidad, mi historia, mis sentimientos se han ido; siento que ya no son míos”.
- “Veo que mi cuerpo sigue haciendo cosas como caminar o levantar un papel del piso, pero siento que yo no estoy allí adentro, que me quedo detrás de él”.
- “Siento que mi cuerpo se separa de mí, que no me pertenece, como si algo más fuera dueño de él”
- “Me siento tan raro que a veces pienso que soy algo así como una sustancia etérea o una computación cuántica producto de una supercomputadora”.
- “Soy como un rompecabezas al que le faltan algunas piezas. Siento que no estoy del todo presente, ando más bien como un sonámbulo, como si estuviera en una cúpula de cristal y todo estuviera lejos, detrás de una pared invisible que no puedo traspasar”.

La experiencia que subyace a todas estas narrativas es la de ser diferente a los demás o de que algo fundamental de ser un humano está averiado. No se trata

de características concretas y cotidianas como considerarse tonto, estar demasiado gordo o mal vestido, tener intereses inusuales o provenir de un entorno socioeconómico diferente al de los compañeros. Lo que el paciente se esfuerza por describir es una experiencia básica de ser casi ontológicamente diferente o de vivir casi en otra dimensión ontológica (Parnas & Henriksen, 2014).

Dado el carácter inusual de estas experiencias, al intentar describirlas, el sujeto afronta una gran dificultad para encontrar las palabras apropiadas (Škodlar & Henriksen, 2019). A veces acude a metáforas, en otras oportunidades usa la expresión *como si*, en primer lugar, para mostrar que reconoce el carácter extraño de lo que vivencia y se da cuenta de que no es del todo real y, en segundo lugar, para indicar que la descripción no es exacta, pero que intenta con sus recursos verbales aproximarse lo máximo posible a lo *experimentado* (Henriksen & Parnas, 2012).

El uso de metáforas y de la expresión *como si* en la descripción no es debido a limitaciones cognitivas del sujeto, sino que es propio de este tipo de fenómenos; de hecho, facilita su identificación. Está vinculado de forma directa con la experiencia anómala y es la mejor aproximación verbal a esta última. Es un medio a través del cual la experiencia prerreflexiva se articula y llega a ser progresivamente conceptualizada en un formato verbal con el fin de ser aprehendida y tematizada por el sujeto para luego darla a conocer a los otros (Parnas et al., 2005).

Para estudiar las alteraciones o experiencias anómalas del *self* no basta con la nomenclatura habitual de signos y síntomas de la psiquiatría estándar, se requiere de otros conceptos y diferenciaciones; de allí que desde finales del siglo XX algunos psiquiatras y filósofos europeos hayan acudido a la fenomenología para estudiar este campo de la experiencia subjetiva (Henriksen et al., 2020). El objetivo de esta disciplina es describir las experiencias tal como se dan, sin acudir a ningún tipo de teoría ni presuposición, incluso dejando entre paréntesis, como un primer paso metodológico, la diferenciación entre real y no real. De esta forma, en el estudio de las alucinaciones auditivas lo que interesa es precisamente la experiencia de alucinar y no el origen neurobiológico de las voces que la persona escucha ni lo que cree acerca de ellas.

Las categorías fenomenológicas de *self*, *perspectiva de primera persona*, *alteraciones de la experiencia del self* y otras no se utilizan habitualmente en la psicopatología estándar, pero son sumamente útiles a la hora

de comprender algunos fenómenos mentales como la despersonalización y ciertos síntomas de la esquizofrenia y del pródromo de esquizofrenia (Henriksen et al., 2021).

Cuando la estructura del *self* se afecta, surgen las alteraciones o experiencias anómalas del *self*, definidas como experiencias en las cuales la perspectiva de primera persona o el estatus de uno como sujeto de experiencia o acción están de algún modo distorsionados (Parnas & Handest, 2003a; Parnas et al., 2003b). Han recibido varios nombres estrechamente relacionados entre sí (Zahavi, 2014): alteraciones del *self* (*self-disorders*), alteraciones de la experiencia del *self* (*disturbances in self-experience*), experiencias anómalas del *self* (*anomalous self-experiences*), alteraciones del *self* mínimo (*minimal self-disorders*), alteraciones del *self* básico (*basic self-disorders*) y trastorno de la mismidad (*disorder of selfhood*).

La idea de que en la esquizofrenia existe un trastorno del *self* no es nueva. En un sentido amplio, todos los trastornos mentales involucran en mayor o menor medida el *self* básico. Sin embargo, en los trastornos del espectro de la esquizofrenia, estas alteraciones adquieren primacía debido a la manera extensa y sustancial en que transforman la cotidianidad.

De acuerdo con investigadores del Center of Subjectivity Research de Copenhague (Sandsten, 2022), es bastante difícil encontrar un nombre específico para cada uno de los temas aludidos en las alteraciones del *self*, ya que no se trata de una colección de síntomas independientes y bien delimitados entre sí, sino de manifestaciones afines en términos fenomenológicos. Son parte de un todo, constituyen una Gestalt, una transformación del sentido habitual de ser un sujeto de experiencia. Según Sandsten, las alteraciones del *self* comprenden fenómenos como (Sandsten et al., 2022):

- Disminución (o alteración) del sentido de autopresencia: sentir que uno no está del todo presente, sentir que uno es algo virtual, sentir que se está medio muerto, sentirse diferente del resto de los humanos (Sass & Feyaerts, 2024).
- Disminución del sentido de agencia: sentir que uno no es quien interviene como agente de los movimientos del cuerpo o el curso de los pensamientos.
- Pérdida de los límites de la corporalidad: sentir que no hay una clara diferencia entre el propio cuerpo y el exterior.
- Sentimiento de distancia entre el sujeto y sus fenómenos psicológicos: sentir que los pensamientos,

sentimientos o deseos no son propios; sentir que el cuerpo está desconectado de la mente; sentir que las emociones están desconectadas de los acontecimientos.

- Afectación de la temporalidad: sentir que solo el presente es real y que el pasado y el futuro no son parte constitutiva de la vida sino meras ideas abstractas sin mayor influencia sobre uno.

De igual manera, ante el sujeto, los otros seres humanos pueden aparecer extraños, enigmáticos, fragmentados en grados diversos en cuanto a su integridad cuerpo y mente (Henriksen & Nilsson, 2017). Pueden apreciarse como si fueran robots o juguetes, como si lo que expresaran con palabras no tuviera que ver con o estuviera desconectado de sus creencias y deseos.

Como resultado de la alteración en la experiencia del *self*, en mayor o menor medida, mucho de lo que acaece de forma automática en el día a día y no requiere observación ni reflexión, como percibir lo que se percibe, sentir lo que se siente emocionalmente o pensar lo que se piensa, pierde ese carácter. El paciente se convierte en una especie de observador de sí mismo que trata de manejar la disminución de la fluidez y automaticidad normal de sus fenómenos mentales y sus acciones, tarea que desborda sus recursos mentales (Ghosh & Muthukumaran, 2018). A esta clase de autoobservación se le ha llamado hiperreflexividad (*hyper-reflectivity* en inglés).

Las alteraciones en la experiencia del *self* no ocurren en todos los pacientes con esquizofrenia y cuando se presentan, su duración y frecuencia es variable: desde ocasionales y circunscritos a periodos de horas o días hasta casi permanentes. Afectan notoriamente el funcionamiento laboral, social o académico y contribuyen notoriamente al aislamiento y la desesperanza (Haug et al., 2014). Además, hacen que el paciente luzca raro, extraño en su actitud y comportamiento ante los demás.

Con fines prácticos, a las alteraciones en la experiencia del *self* se las puede tratar como síntomas, pero sin perder de vista que se superponen en transiciones graduales y se entrelazan mediante relaciones significativas de implicación, vinculación e interdependencia. Conviene aclarar que son diferentes de los delirios, las alucinaciones, el pensamiento desorganizado y los otros síntomas que figuran como criterios diagnósticos de esquizofrenia en el DSM-5-TR y la CIE-11.

Se considera que las alteraciones en la experiencia del *self* son una característica fundamental de los trastornos del espectro de la esquizofrenia (Nordgaard et

al., 2021), susceptibles de ser identificadas desde el pródromo y estables con el paso del tiempo (Nelson et al., 2019; Nordgaard et al., 2023). Se han asociado con mayor gravedad sintomática, compromiso neuropsicológico, menor adherencia al tratamiento y evolución menos favorable (Mishara, 2016).

Thomas Fuchs, siguiendo a Gross et al. (1987), propone que en la base de la esquizofrenia se hallan alteraciones de la corporización (Fuchs, 2010). Esta perturbación rompe el acoplamiento espontáneo cuerpo-mundo en la acción y la percepción. Uno de los resultados es que “la inmersión prerreflexiva, corporizada y práctica del *self* en el mundo está fundamentalmente alterada”. Esta falta de habitualidad corporal para llevar a cabo acciones cotidianas deriva en lo que Blankenburg llama la “pérdida de autoevidencia natural [*Natürlichen Selbstverständlichkeit*]” (Blankenburg, 2012; Figueroa, 2015), a partir de la cual es posible explicar parcialmente la alteración del sentido de autopresencia, la disminución del sentido de agencia y la pérdida de los límites de la corporalidad.

Por su parte, la alteración de la temporalidad básica da lugar a que los pensamientos se *experiencien* en una secuencia temporal trastocada y contribuye a la afectación del sentido de agencia (Vogelely & Kupke, 2007). Al comprometerse la protensión, se dificulta anticipar los pensamientos y las acciones propios, haciendo que parezcan ajenos o causados por una entidad diferente a uno mismo (Gallagher, 2000).

Las alteraciones del *self* no son exclusivas de la esquizofrenia; pueden hacer parte del cuadro clínico del trastorno de personalidad esquizotípico (Handest & Parnas, 2005) y de los trastornos del espectro autista, especialmente del síndrome de Asperger (Nilsson et al., 2020; Raballo et al., 2021); además, son útiles a la hora de diferenciar la esquizofrenia del trastorno bipolar con síntomas psicóticos (Parnas & Handest, 2003a). Asimismo, se ha visto que las obsesiones de los pacientes con esquizofrenia se acompañan de este tipo de alteraciones, lo que no sucede en el trastorno obsesivo compulsivo (Rasmussen & Parnas, 2022).

### **a. Alteraciones del self básico en el pródromo de la esquizofrenia**

Antes de que aparezcan síntomas bien definidos como los delirios y las alucinaciones y pueda hacerse el diagnóstico de esquizofrenia, durante meses e incluso años pueden presentarse una serie de manifestaciones poco específicas que los preceden. Al conjunto de estos síntomas se le denomina pródromo. Entre ellos se destacan: tristeza, ansiedad, desasosiego, dificult-

tad para concentrarse, preocupación, dudas varias y curiosas sobre sí mismo, disminución de la energía, lentitud, problemas en el desempeño laboral o académico, desconfianza, retraimiento social y alteraciones en la experiencia del *self* (Häfner & Maurer, 2006).

Varios estudios muestran que las alteraciones del *self* son la marca del pródromo de la esquizofrenia (Klostertkötter et al., 2001); de hecho, en uno de ellos se las encontró en la totalidad de los sujetos evaluados (Møller & Husby, 2000). Su presencia en la adolescencia es indicativa de vulnerabilidad para desarrollar esquizofrenia (Parnas et al., 2016). Sin embargo, a menudo pasan desapercibidas o son entendidas como si se tratara de síntomas depresivos. La mayoría de las veces, los pacientes no consideran que las alteraciones del *self* iniciales sean síntomas de una enfermedad, sino parte de su manera de ser (Henriksen & Nordgaard, 2014).

Se ha visto que las mismas alteraciones en la experiencia del *self* que se presentan en el pródromo del primer episodio agudo de esquizofrenia encabezan los episodios siguientes. Es decir, hay una especie de pródromo cualitativamente similar que se repite en el tiempo (Møller, 2023).

Parnas et al. (2005) dividen las alteraciones de la experiencia del *self* en cuatro modalidades, a saber, la experiencia de primera persona, el sentido de la corporalidad, el flujo de la conciencia y la demarcación del *self*.

Vale la pena aclarar que, aunque para efectos expositivos de esta revisión se presentan por aparte las alteraciones del *self* en esquizofrenia y en el pródromo de esquizofrenia, se trata del mismo grupo de fenómenos mentales. La amplia variedad de descripciones y narrativas en que son expresadas verbalmente por los afectados puede llevar a distintas clasificaciones, pero todas ellas comparten una misma raíz psicopatológica.

### **b. Experiencias anómalas de primera persona**

Las personas se quejan de que un cambio interno las ha afectado, distanciándolas de sí mismas; se sienten diferentes, como si fueran otras; distantes del mundo, como si no estuvieran del todo presentes. En otras ocasiones, pueden sentir un vacío interno o la falta de algo así como un núcleo interior (Parnas et al., 2011). Reconocen el carácter inusitado de lo que viven, por eso para comunicarlo usan expresiones variadas como: “No soy el mismo”, “He perdido el contacto conmigo mismo”, “Mi yo está desapareciendo”, “Estoy medio muerto” o “Algo dentro de mí dejó de ser humano”. El carácter extraño de estas experiencias causa perplejidad en el afectado, lo lleva a ocuparse de

su mundo interno, a monitorizar sus acciones y sus estados psicológicos en un intento de comprenderlos y a la vez apaciguarlos, de ahí que se interesen de una manera un tanto llamativa en temas sobrenaturales, religiosos y mágicos (Møller & Husby, 2000).

Algunos pacientes afirman que su perspectiva de primera persona se ha modificado: sienten como si observaran el mundo en lugar de estar embebidos en él. El mundo se vivencia lejano, despegado de uno, como si no fuera real. A veces, tienen la sensación de percibir el entorno mecánicamente; por ejemplo, un adolescente, al escuchar música, sentía que a ésta le faltaba su naturalidad propia (Parnas, 2000).

En la vida cotidiana al ver un paisaje, conversar con alguien, leer un libro, escuchar música o caminar, la persona está inmersa en el quehacer, mas no se ocupa de lo que ocurre en su cuerpo y su mente al ver, conversar, leer, escuchar o moverse, pues si así fuera cada una de esas actividades las sentiría raras. En cambio, en las experiencias anómalas de primera persona la fluidez y naturalidad de algunos de los procesos mentales y corporales se debilitan, lo que lleva al paciente, involuntariamente y casi sin darse cuenta, a cambiar su perspectiva de estar inmerso en el mundo a otra en que de forma inusual se fija en algunos aspectos de esos procesos.

### **c. Experiencias anómalas relacionadas con el sentido de la corporalidad**

En la experiencia cotidiana la subjetividad y la corporalidad prácticamente no se diferencian. Es cierto que uno puede observar su propio cuerpo, pero no se siente separado de él. En cambio, en algunas alteraciones de la experiencia del *self* se establece cierta distancia entre ellas. El cuerpo se siente como si no fuera de uno, como si estuviera en otra parte, a algunos centímetros o metros de distancia; la propia voz se escucha como si se originara en otro lugar. Al observarse en el espejo se siente como si el cuerpo reflejado fuera de alguien distinto. La coherencia corporal se atenúa, las partes se sienten desconectadas o aisladas una de otra. Se vivencia al cuerpo más grande, pequeño o pesado; más ligero, alto o ancho. Como consecuencia, las personas tienden a verse en el espejo con el fin de averiguar si esos cambios efectivamente han acaecido. En ocasiones, los patrones de movimientos que caracterizan acciones como vestirse, bañarse o comer, pierden su carácter automático, requiriendo atención y esfuerzo para realizarlas.

#### d. Experiencias anómalas relacionadas con el *fluir de la conciencia*

Se establece una distancia experiencial entre uno mismo y los fenómenos psicológicos. Los pensamientos se sienten como si estuvieran desligados de uno, como si provinieran de ninguna parte o fueran autónomos. La persona comienza a monitorizarse, a explorar lo que dice con el fin de corroborar sus propias ideas. Hay *espacialización* de los fenómenos psicológicos, siendo posible localizarlos; por ejemplo, se puede sentir los pensamientos como si estuvieran ubicados en alguna zona de la cabeza. A veces, las palabras suenan extrañas, como si tuvieran algún significado especial que es necesario buscar en los sonidos, llevando a que la atención se centre en ellos y se pierda de vista el contexto en que se emiten.

#### e. Experiencias anómalas relacionadas con la demarcación del self

En la vida cotidiana es posible discriminar con facilidad entre el *self* y el *no-self*. Cuando aparecen anomalías en esa demarcación los límites se vuelven borrosos y cambiantes. En una conversación, se puede confundir los pensamientos propios y los del interlocutor. Parnas et al. (2003b) citan el caso de un paciente que sentía una zona de transición, entre su *self* y los demás, constituida por una mezcla de moléculas de aire, gotas de sudor y finos fragmentos de piel desbridadada.

Al igual que en la esquizofrenia, en la descripción de las alteraciones de la experiencia del *self* del pródromo frecuentemente aparece la expresión *como si* (o alguna parecida). El uso de esta expresión indica que la persona se percata de lo que sucede y le parece llamativo o un tanto extraño al contrastarlo con las vivencias cotidianas. La asalta una cierta duda sobre la objetividad de su experiencia y por eso prefiere utilizar *como si* al describirla. Es como estar al mismo tiempo en dos realidades que parecen mutuamente excluyentes, lo que Eugene Bleuler denominó *double bookkeeping*, que puede traducirse como doble contabilidad (Stephensen et al., 2024).

Cuando el paciente habla de las alteraciones del *self* que experiencia, suenan extrañas. Si un sujeto dice que se siente como alguien distinto a sí mismo o afirma percibir su cuerpo desarticulado, podría considerarse que padece de un delirio. Para establecer la diferencia, además de explorar la experiencia subjetiva mediante una entrevista clínica de orientación fenomenológica y detectar el uso de la expresión *como si* en la descripción, es útil tener en cuenta que las experiencias anómalas del *self* afectan menos el funciona-

miento global que los delirios, se acompañan de cierto grado de introspección (el afectado se da cuenta hasta cierto punto de su presencia), se expresan verbalmente como descripciones más que narrativas y si dan lugar a narrativas, son menos elaboradas. Por otra parte, quien delira no se percata de que se halla sumergido en el delirio, sólo nota sus efectos. El sujeto afectado por un delirio persecutorio no se da cuenta del intenso miedo y desconfianza que padece sino del peligro inminente que corre y de las malas intenciones de los otros.

### Conclusión

El *self* básico o mínimo corresponde a la perspectiva de primera persona, a un sentido implícito de autopresencia previo a cualquier reflexión o proceso cognitivo elaborado. Cuando la estructura del *self* básico se afecta, surgen las alteraciones del *self*, definidas como experiencias en las cuales la perspectiva de primera persona o el estatus de uno como sujeto de experiencia o acción están de algún modo distorsionados.

Es difícil describir las alteraciones del *self* y más aún encontrar un nombre específico para cada una de ellas, pero es claro que se trata de características fenotípicas centrales en los trastornos del espectro de la esquizofrenia, incluyendo el pródromo de la misma.

Aproximarse a la esquizofrenia a través de las alteraciones del *self* básico revela una configuración global del *self* perturbada. Dado que el *self* básico no es una entidad o un módulo, sino un rasgo inherente a la conciencia (Parnas & Sandsten, 2024), sus alteraciones impactan simultáneamente las distintas dimensiones de la experiencia: la corporalidad, la temporalidad, la agencia, la espacialidad, entre otras. Es precisamente este carácter gestáltico de la alteración lo que dificulta la comprensión de la esquizofrenia, pero a la vez hace tan prometedor su estudio por medio de las alteraciones del *self* básico.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Referencias bibliográficas

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Blankenburg, W. (2012). *Der Verlust der natürlichen Selbstverständlichkeit: Ein Beitrag zur Psychopathologie symptomarmer Schizophrenien*. Berlin: Parodos Verlag.
- Cermolacce, M., Naudin, J., & Parnas, J. (2007). The “minimal self” in psychopathology: Re-examining the self-disorders in the schizophrenia spectrum. *Consciousness and Cognition*, 16(4), 703–714. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2007.05.013>

- Damasio, A. (1999). *The feeling of what happens*. San Diego: Harcourt.
- Feyaerts, J., & Sass, L. (2024). Self-disorder in schizophrenia: A revised view (1. Comprehensive review—Dualities of self- and world-experience). *Schizophrenia Bulletin*, 50(2), 460–471. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad169>
- Figueroa, C. G. (2015). La esquizofrenia atenuada revisitada: la pérdida de la evidencia natural. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 53(2), 127–133. <https://doi.org/10.4067/S0717-92272015000200007>. [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-92272015000200007](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272015000200007)
- Fuchs, T. (2010). Phenomenology and psychopathology. En S. Gallagher & D. Schmicking (Eds.), *Handbook of phenomenology and cognitive science* (pp. 547–573). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-2646-0>
- Gallagher, S., & Meltzoff, A. (1996). The earliest sense of self and others: Merleau-Ponty and recent developmental studies. *Philosophical Psychology*, 9(2), 211–233.
- Gallagher, S. (2000). Self-reference and schizophrenia: A cognitive model of immunity to error through misidentification. En D. Zahavi (Ed.), *Exploring the self: Philosophical and psychopathological perspectives on self-experience* (pp. 203–239). Amsterdam/Philadelphia: John Benjamins.
- Gallagher, S. (Ed.). (2011). *The Oxford handbook of the self*. New York: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199277620.001.0001>
- Gallagher, S., & Zahavi, D. (2023). Phenomenological approaches to self-consciousness. En E. N. Zalta (Ed.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. Stanford, CA: Metaphysics Research Lab, Stanford University. <https://doi.org/10.1002/9780470751466.ch54> <https://plato.stanford.edu/entries/self-consciousness-phenomenological/>
- Ghosh, C., & Muthukumar, R. (2018). Self in schizophrenia. *Archives of Mental Health*, 19(2), 102–110. [https://doi.org/10.4103/AMH.AMH\\_12\\_18](https://doi.org/10.4103/AMH.AMH_12_18) [https://journals.lww.com/amhe/fulltext/2018/19020/self\\_in\\_schizophrenia\\_current\\_issues\\_and\\_future.11.aspx](https://journals.lww.com/amhe/fulltext/2018/19020/self_in_schizophrenia_current_issues_and_future.11.aspx)
- Gross, G., Huber, G., Klosterkötter, J., & Linz, M. (1987). *Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen*. Berlin: Springer.
- Häfner, H., & Maurer, K. (2006). Síntomas prodrómicos y detección temprana de la esquizofrenia. En M. Maj, J. J. López-Ibor, N. Sartorius, M. Sato, & A. Okasha (Eds.), *Detección temprana y manejo de los trastornos mentales* (pp. 1–46). Bogotá: Noosfera.
- Handest, P., & Parnas, J. (2005). Clinical characteristics of 50 first-admitted ICD-10 schizotypal patients. *The British Journal of Psychiatry*, 187(Suppl.), 49–54. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.48.s49> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055808/>
- Haug, E., Øie, M., Andreassen, O. A., Bratlien, U., Raballo, A., Nelson, B., Møller, P., & Melle, I. (2014). Anomalous self-experiences contribute independently to social dysfunction in the early phases of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Compr Psychiatry*, 55(3), 475–482. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.11.010> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24378241/>
- Henriksen, M. G. (2022). *Self-disorders and Psychopathology: A clinical-phenomenological exploration of schizophrenia spectrum disorders*. (Doctoral dissertation). University of Copenhagen. <https://research.regionh.dk/en/publications/self-disorders-and-psychopathology-a-clinical-phenomenological-ex>
- Henriksen, M. G., & León, F., & Zahavi, D. (2020). Center for Subjectivity Research: History, Contribution and Impact. *Danish Yearbook of Philosophy*, 53(1), 162–174. <https://doi.org/10.1163/24689300-bja10009> <https://cfs.ku.dk/research-activities/publications/2020/>
- Henriksen, M. G., & Nilsson, L. S. (2017). Intersubjectivity and Psychopathology in the Schizophrenia Spectrum: Complicated We, Compensatory Strategies, and Self-Disorders. *Psychopathology*, 50(5), 321–333. <https://doi.org/10.1159/000479702> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28950286/>
- Henriksen, M. G., & Nordgaard, J. (2014). Schizophrenia as a disorder of the self. *Journal of Psychopathology*, 20, 435–441
- Henriksen, M. G., & Parnas, J. (2012). Clinical manifestations of self-disorders and the Gestalt of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 38(4), 657–660. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs033>
- Henriksen, M. G., Parnas, J., & Zahavi, D. (2019). Thought insertion and disturbed for-me-ness (minimal selfhood) in schizophrenia. *Conscious Cogn*, 74, 102770. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2019.102770>
- Henriksen, M. G., Raballo, A., & Nordgaard, J. (2021). Self-disorders and psychopathology: a systematic review. *Lancet Psychiatry*, 8(11), 1001–1012. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00097-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00097-3)
- Husserl, E. (2002). *Lecciones de fenomenología de la conciencia interna del tiempo* (A. Serrano de Haro, Trad.). Editorial Trotta.
- Husserl, E. (2008). *La crisis de las ciencias europeas y la fenomenología trascendental* (J. V. Iribarne, Trad.). Prometeo Libros.
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of General Psychiatry*, 58, 158–164. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.2.158> [https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/481713#-google\\_vignette](https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/481713#-google_vignette)
- Kreuch, G. (2019). *Self-feeling: Can Self-Consciousness be Understood as a Feeling?* Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-30789-9> <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-30789-9>
- Kyrios, M., Nelson, B., Ahern, C., Fuchs, T., & Parnas, J. (2015). The Self in Psychopathology. *Psychopathology*, 48(5), 275–277. <https://doi.org/10.1159/000438876>
- Merleau-Ponty, M. (1985). *Fenomenología de la percepción*. Planeta-De Agostini.
- Metzinger, T. (2003). *Being No One: The Self-Model Theory of Subjectivity*. The MIT Press.
- Mishara, A. L. (2007). Missing links in phenomenological clinical neuroscience: why we are not there yet. *Curr Opin Psychiatry*, 20(6), 559–569. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282f128b8>
- Mishara, A., Bonoldi, I., Allen, P., Rutigliano, G., Perez, J., Fusar-Poli, P., & McGuire, P. (2016). Neurobiological Models of Self-Disorders in Early Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 42(4), 874–880. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv123>
- Møller, P., & Husby, R. (2000). The initial prodrome in schizophrenia: Searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 217–232. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033442>
- Møller, P. (2023). *Psychosis Risk and Experience of the Self: Understanding the Individual Development of Psychosis as a Basic Self-disturbance*. Taylor & Francis.
- Nelson, B., Lavoie, S., Gaweda, L., Li, E., Sass, L. A., Koren, D., McGorry, P. D., Jack, B. N., Parnas, J., Polari, A., Allott, K., Hartmann, J. A., & Whitford, T. J. (2019). Testing a neurophenomenological model of basic self disturbance in early psychosis. *World Psychiatry*, 18(1), 104–105. <https://doi.org/10.1002/wps.20597>
- Nilsson, M., Arnfred, S., Carlsson, J., Nylander, L., Pedersen, L., Mortensen, E. L., & Handest, P. (2020). Self-Disorders in Asperger Syndrome Compared to Schizotypal Disorder: A Clinical Study. *Schizophr Bull*, 46(1), 121–129. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz036>
- Nordgaard, J. (2021). *Psychopathology in the schizophrenia spectrum: the subjective dimension*. (Doctoral dissertation). University of Copenhagen.
- Nordgaard, J., Berge, J., Rasmussen, A. R., Sandsten, K. E., Zandersen, M., & Parnas, J. (2023). Are Self-disorders in Schizophrenia Expressive of a Unifying Disturbance of Subjectivity: A Factor Analytic Approach. *Schizophr Bull*, 49(1), 144–150. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac123>
- Nordgaard, J., Henriksen, M. G., Jansson, L., Handest, P., Møller, P., Rasmussen, A. R., et al. (2021). Disordered Selfhood in Schizophrenia and the Examination of Anomalous Self-Experience: Accumulated Evidence and Experience. *Psychopathology*, 54(6), 275–281. <https://doi.org/10.1159/000517672>

- Parnas, J. (2000). The self and intentionality in the pre-psychotic stages of schizophrenia. In D. Zahavi (Ed.), *Exploring the Self: Philosophical and Psychopathological Perspectives on Self-Experience* (pp. 115-147). John Benjamins.
- Parnas, J., Carter, J., & Nordgaard, J. (2016). Premorbid self-disorders and lifetime diagnosis in the schizophrenia spectrum: a prospective high-risk study. *Early Interv Psychiatry*, 10(1), 45-53. <https://doi.org/10.1111/eip.12140>
- Parnas, J., & Handest, P. (2003a). Phenomenology of anomalous self-experience in early schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 44, 121-134.
- Parnas, J., Handest, P., Sæbye, D., & Jansson, L. (2003b). Anomalies of subjective experience in schizophrenia and psychotic bipolar illness. *Acta Psychiatr Scand*, 108, 126-133. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00105.x>
- Parnas, J., & Henriksen, M. G. (2014). Disordered self in the schizophrenia spectrum: a clinical and research perspective. *Harv Rev Psychiatry*, 22(5), 251-265. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000040>
- Parnas, J., & Henriksen, M. G. (2019). Selfhood and its disorders. In G. Stanghellini, M. Broome, A. Fernandez, P. Fusar Poli, A. Raballo, & R. Rosfort (Eds.), *The Oxford Handbook of Phenomenological Psychopathology* (pp. 465-474). Oxford University Press. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1093/oxfordhb/9780198803157.001.0001>
- Parnas, J., Møller, P., Kircher, T., Thalbitzer, J., Jansson, L., Handest, P., & Zahavi, D. (2005). EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. *Psychopathology*, 38(5), 236-258. <https://doi.org/10.1159/000088441>
- Parnas, J., Raballo, A., Handest, P., Jansson, L., Vollmer-Larsen, A., & Sæbye, D. (2011). Self-experience in the early phases of schizophrenia: 5-year follow-up of the Copenhagen Prodromal Study. *World Psychiatry*, 10(3), 200-204. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00057.x>
- Parnas, J., & Sandsten, K. E. (2024). The phenomenological nature of schizophrenia and disorder of selfhood. *Schizophr Res*, 270, 197-201. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.06.032>
- Raballo, A., Poletti, M., Preti, A., & Parnas, J. (2021). The Self in the Spectrum: A Meta-analysis of the Evidence Linking Basic Self-Disorders and Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 47(4), 1007-1017. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa201>
- Radovic, F., & Radovic, S. (2002). Feelings of unreality: a conceptual and phenomenological analysis of the language of depersonalization. *Philosophy, Psychiatry and Psychology*, 9, 271-283.
- Rasmussen, A. R., & Parnas, J. (2022). What is obsession? Differentiating obsessive-compulsive disorder and the schizophrenia spectrum. *Schizophr Res*, 243, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.02.014>
- Sandsten, K. E., Zahavi, D., & Parnas, J. (2022). Disorder of Selfhood in Schizophrenia: A Symptom or a Gestalt?. *Psychopathology*, 55(5), 273-281. <https://doi.org/10.1159/000524100>
- Sass, L., & Feyaerts, J. (2024). Schizophrenia, the very idea: On self-disorder, hyperreflexivity, and the diagnostic concept. *Schizophr Res*, 267, 473-486. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.03.022>
- Schmeck, K., Schlüter-Müller, S., Foelsch, P. A., & Doering, S. (2013). The role of identity in the DSM-5 classification of personality disorders. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 7(1), 27. <https://doi.org/10.1186/1753-2000-7-27>
- Škodlar, B., & Henriksen, M. G. (2019). Toward a Phenomenological Psychotherapy for Schizophrenia. *Psychopathology*, 52(2), 117-125. <https://doi.org/10.1159/000500163>
- Stephensen, H., Urfer-Parnas, A., & Parnas, J. (2024). Double bookkeeping in schizophrenia spectrum disorder: an empirical-phenomenological study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 274(6), 1405-1415. <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01609-7>
- Taipale, J. (2014). *Phenomenology and embodiment: Husserl and the constitution of subjectivity*. Northwestern University Press. <https://doi.org/10.1007/s10743-015-9166-4>
- Thompson, E., & Henry, A. (2011). Self-awareness. From a Bodily Versus Embodied Perspective. In S. Gallagher (Ed.), *The Oxford Handbook of the Self* (pp. 228-249). Oxford University Press.
- Vogele, K., & Kupke, C. (2007). Disturbances of time consciousness from a phenomenological and neuroscientific perspective. *Schizophr Bull*, 33(1), 157-165. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl056>
- Zahavi, D. (2007). Self and Other: The Limits of Narrative Understanding. *Royal Institute of Philosophy Supplement*, 60, 179-202. <https://doi.org/10.1017/S1358246107000094>
- Zahavi, D. (2014). *Self and other: exploring subjectivity, empathy, and shame*. Oxford University Press.
- Zahavi, D. (2019). Self. In G. Stanghellini, M. Broome, A. Fernandez, P. Fusar Poli, A. Raballo, & R. Rosfort (Eds.), *The Oxford Handbook of Phenomenological Psychopathology* (pp. 299-305). Oxford University Press.
- Zandersen, M., & Parnas, J. (2019). Identity Disturbance, Feelings of Emptiness, and the Boundaries of the Schizophrenia Spectrum. *Schizophr Bull*, 45(1), 106-113. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx183>

# Primer Consenso Argentino sobre el manejo de la Esquizofrenia: cuarta parte. Recomendaciones para el manejo de la esquizofrenia en poblaciones especiales y escenarios clínicos complejos

*First Argentine Consensus on the Management of Schizophrenia. Section four. Management of Schizophrenia in Special Populations and Complex Clinical Scenarios*

**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 Goldchluk<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.v37i172.1019>

RECIBIDO 28/8/2025 - ACEPTADO 22/12/2025

<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 Ayuda de Familiares de Personas con Esquizofrenia (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>Asociación de Ayuda de Familiares de Personas con Esquizofrenia (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)

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

## Resumen

Este documento constituye la cuarta y última parte del Primer Consenso Argentino sobre el Manejo de la Esquizofrenia, desarrollado por la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB). En continuidad con los objetivos planteados en las secciones previas, esta etapa del consenso se centra en el abordaje integral de la esquizofrenia en poblaciones especiales y en situaciones clínicas de alta complejidad. La presente sección incluye una revisión crítica y una valoración experta de la evidencia científica disponible sobre: a) el manejo de la esquizofrenia resistente y ultrarresistente al tratamiento; b) el abordaje de la esquizofrenia en niños y adolescentes; c) el tratamiento de mujeres con esquizofrenia durante el período perinatal; d) el manejo de la esquizofrenia en adultos mayores; e) la prevención y el abordaje del suicidio en pacientes con esquizofrenia; f) el impacto del estigma y sus implicancias clínicas y sociales; g) la relevancia de la actividad física y los hábitos saludables en el pronóstico funcional y cardiometabólico; h) los lineamientos actuales para la rehabilitación psicosocial; i) el abordaje de personas con esquizofrenia en situación de calle y vulnerabilidad social extrema; y j) los aspectos médico-legales y forenses vinculados a la enfermedad. Finalmente, el documento incorpora una sección especialmente destinada a las asociaciones de familiares y cuidadores de personas con esquizofrenia, destacando el papel central del entorno familiar en el acompañamiento terapéutico, la adherencia al tratamiento y la recuperación funcional de los pacientes.

**Palabras clave:** esquizofrenia resistente al tratamiento, esquizofrenia ultrarresistente, rehabilitación psicosocial, suicidio, estigma, período perinatal, adultos mayores, actividad física, situación de calle, psiquiatría forense, cuidadores familiares

## Abstract

*This document constitutes the fourth and final part of the First Argentine Consensus on the Management of Schizophrenia, developed by the Argentine Association of Biological Psychiatry (AAPB). In continuity with the objectives established in the previous sections, this stage of the consensus focuses on the comprehensive management of schizophrenia in special populations and in highly complex clinical situations. The present section includes a critical review and expert appraisal of the available scientific evidence regarding: a) the management of treatment-resistant and ultra-treatment-resistant schizophrenia; b) the approach to schizophrenia in children and adolescents; c) the treatment of women with schizophrenia during the perinatal period; d) the management of schizophrenia in older adults; e) the prevention and management of suicide in patients with schizophrenia; f) the impact of stigma and its clinical and social implications; g) the relevance of physical activity and healthy lifestyle habits in functional and cardiometabolic outcomes; h) current guidelines for psychosocial rehabilitation; i) the management of individuals with schizophrenia experiencing homelessness and extreme social vulnerability; and j) the medico-legal and forensic aspects associated with the disorder. Finally, the document incorporates a section specifically dedicated to associations of family members and caregivers of individuals with schizophrenia, highlighting the central role of the family environment in therapeutic support, treatment adherence, and patients' functional recovery.*

**Keywords:** treatment-resistant schizophrenia, ultra-treatment-resistant schizophrenia, special populations, psychosocial rehabilitation, suicide, stigma, perinatal period, older adults, physical activity, homelessness, forensic psychiatry, family caregivers

## Introducción

La presente sección constituye la cuarta y última parte del *Primer Consenso Argentino sobre el Manejo de la Esquizofrenia*, desarrollado por la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB), y tiene como objetivo abordar una serie de situaciones clínicas, poblaciones especiales y problemáticas transversales que representan desafíos frecuentes en la práctica asistencial contemporánea.

Si bien los apartados previos se centraron en los aspectos conceptuales, diagnósticos y terapéuticos fundamentales de la enfermedad, esta sección amplía la mirada hacia dimensiones clínicas, biológicas, funcionales y psicosociales que resultan esenciales para una atención verdaderamente integral y centrada en la persona.

Entre los temas abordados se incluyen la esquizofrenia resistente y ultrarresistente al tratamiento, una de las condiciones de mayor complejidad clínica y carga asistencial; el manejo de la enfermedad durante el embarazo y el período perinatal; las particularidades diagnósticas y terapéuticas de los adultos mayores; y la frecuente coexistencia de trastornos por uso de sustancias, cuya presencia modifica significativamente el curso clínico, la adherencia terapéutica y los resultados funcionales.

Asimismo, se revisan aspectos de especial relevancia para el pronóstico, como la prevención y el abordaje del suicidio, la evaluación y el tratamiento de los síntomas motores, la promoción de la actividad física y los hábitos saludables, y las estrategias de rehabilitación psicosocial orientadas a favorecer la recuperación funcional y la participación comunitaria.

La sección también incorpora problemáticas frecuentemente subestimadas, pero de enorme impacto clínico y social, como la anosognosia y sus implicancias sobre la adherencia al tratamiento, el estigma asociado a la enfermedad mental grave, la situación de las personas con esquizofrenia que experimentan condiciones de vulnerabilidad extrema o situación de calle, y el papel central de las familias y cuidadores en el acompañamiento, la contención y la continuidad de los cuidados.

En conjunto, estos temas reflejan la necesidad de trascender los enfoques centrados exclusivamente en el control sintomático para avanzar hacia modelos de

atención integrales, orientados a la recuperación, la inclusión social y la mejora sostenida de la calidad de vida. A través de una revisión crítica de la evidencia científica disponible y del consenso de expertos nacionales, esta última sección busca proporcionar recomendaciones prácticas y contextualizadas que contribuyan a optimizar el abordaje de la esquizofrenia en escenarios clínicos complejos y en poblaciones con necesidades específicas.

## 32. Tratamiento de las mujeres con esquizofrenia en el período perinatal<sup>1</sup>

En la actualidad, el tratamiento de la esquizofrenia durante el período perinatal representa un desafío para las personas afectadas, sus familias, los clínicos y el sistema de salud. Este escenario desafiante es frecuente dado que distintas investigaciones muestran que el 50 % de las mujeres con esquizofrenia se embarazan (Bundy et al., 2011; Howard, 2005; Vigod et al., 2012). La investigación sobre aspectos clínicos, opciones terapéuticas y salud materno-infantiles en esta población es aún limitada, lo que deja muchas necesidades sin satisfacer en este grupo (Seeman, 2021; Etchecopar-Etchart et al., 2022). La escasez de servicios específicos para madres con esquizofrenia sigue siendo notable, tanto en nuestro país como a nivel global (Howard y Kalifeh, 2020). En este contexto, cada caso debe ser analizado de forma individual, equilibrando la salud integral de madre e hijas/os con la evidencia científica disponible y las particularidades de cada caso (clínicas, sanitarias y preferencias individuales).

Como se desarrollará a lo largo de esta sección, la atención de la salud reproductiva y perinatal en esta población sigue siendo subóptima (Barker y Vigod, 2023). Por un lado, las mujeres con esquizofrenia tienen altas tasas de embarazos no planificados (Meade y Sikkema, 2007). A su vez, las mujeres con esquizofrenia que quieren ser madres enfrentan obstáculos para llevar adelante la maternidad (recursos clínicos y sanitarios limitados, estigma y escasez de servicios sociales para darles apoyo en la crianza) (Dolman et al., 2013). Este grupo tiene un riesgo elevado de complicaciones obstétricas (Etchecopar-Etchart et al., 2022), y sus hijos pueden presentar complicaciones neonatales o proble-

1. La numeración de los apartados es correlativa de las primeras tres partes de este Consenso, publicadas en los números 169, 170 y 171 de *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, disponibles en los siguientes enlaces

PARTE I: <https://revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/view/900/728>

PARTE II: <https://revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/view/947>

PARTE III: <https://revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/view/979>

mas de salud a largo plazo (Vigod et al., 2020). Además, estos niños pueden crecer en entornos vulnerables que a menudo llevan a la suspensión de la responsabilidad parental (Seeman, 2023). En este contexto de vulnerabilidad materno-infantil, es imperioso avanzar en investigación clínica, en la capacitación de las/los profesionales de la salud y contar con programas de atención de salud perinatal y de apoyo a estas familias.

### **32.1. Atención integral y enfoque con perspectiva de largo plazo en el tratamiento de las mujeres con esquizofrenia**

La atención integral de las mujeres jóvenes y adultas con esquizofrenia debe incluir una visión de largo plazo, reconociendo que algunas pueden proyectar la maternidad en algún momento y otras podrían no tener intención en convertirse en madres. Este enfoque implica tanto la evaluación periódica de si hay deseos de maternidad como de la anticoncepción, de la seguridad del tratamiento farmacológico ante un potencial embarazo, como de la salud general de la mujer (Funkhouser et al., 2024). Aspectos como la nutrición, la cesación tabáquica, el consumo de alcohol y sustancias, y otras comorbilidades deben ser atendidos de manera exhaustiva, dado que son determinantes modificables de la salud general y de la salud materno-infantil (Vigod et al., 2020). Es esencial que el equipo de salud mental trabaje en estrecha colaboración con los servicios de atención de salud de la mujer en esta etapa.

### **32.2. Prevención de embarazos no planificados (ENP) y de infecciones de transmisión sexual (ITS)**

La atención integral de las personas con esquizofrenia no solo incluirá sus derechos reproductivos, como se desarrolló más arriba, sino que también debe incluir la prevención de embarazos no intencionales y de infecciones ITS. Los embarazos no planificados son frecuentes en este grupo (Brand et al., 2022) así como las infecciones de transmisión sexual (ITS), incluyendo el VIH, sífilis, VHB y el VHC (Aymerich et al., 2024; Liang et al., 2020). Es esencial, entonces, integrar la educación sexual y reproductiva en el tratamiento de estas mujeres, promoviendo una sexualidad satisfactoria y segura, asegurando que cuenten con información adecuada y con el acceso a métodos anticonceptivos adaptados a sus preferencias personales y características clínicas (Seeman y Ross, 2011). A su vez, dado que estas mujeres pueden sufrir violencia de pareja (Tasa-Vinyals et al., 2020), es importante que el plan de atención incluya su consideración y abordaje para promover una salud sexual integral. Estas inter-

venciones, basadas en el respeto a la autonomía de la paciente y en promover la creación de entornos seguros, pueden favorecer un bienestar sostenido.

### **32.3. Planificación del embarazo en mujeres con esquizofrenia**

El período preconcepcional es un momento clave para considerar diversos aspectos de la salud de la mujer con esquizofrenia que planea un embarazo. En esta fase, se realizarán con más atención evaluaciones de la nutrición, del estado general de salud, salud ginecoobstétrica y reproductiva. A tal fin se deben evaluar ITS y niveles de prolactina que, si están elevados, se asocian a infertilidad.

Se debe trabajar especialmente en el tabaquismo, el consumo de sustancias y alcohol, comenzar con suplementos vitamínicos y, si es necesario, ajustar el plan terapéutico para adaptarlo al embarazo y al puerperio. Este es un tiempo oportuno para discutir con la paciente y su red de apoyo cuál es la forma más adecuada de llevar adelante el tratamiento de la esquizofrenia durante el embarazo y para anticipar los desafíos que podrían surgir a lo largo del período perinatal y durante la maternidad (Seeman, 2013; Frieder et al., 2008).

La planificación de los embarazos en mujeres con esquizofrenia requiere participación tanto de la mujer como de su red de apoyo, en la que la pareja y otros familiares o personas cercanas puedan involucrarse en el proceso. Se sugiere buscar el embarazo en períodos de estabilidad prolongada, de al menos un año, dado que este se asocia con menor frecuencia de complicaciones de salud (Frieder et al., 2008). La elección de fármacos deberá considerar la efectividad del tratamiento para esa mujer, las alternativas terapéuticas con evidencia de mayor seguridad reproductiva, ajustadas a las etapas del embarazo y a las necesidades de cada paciente. La preparación anticipada y la educación sobre lo que implica el embarazo y el posparto en una condición compleja como la esquizofrenia pueden contribuir significativamente a reducir complicaciones y a favorecer un ambiente familiar de apoyo para el bienestar materno y del recién nacido.

### **32.4. Curso de la esquizofrenia en el período perinatal**

Pocos estudios han evaluado hasta la fecha el curso de la esquizofrenia en el período de embarazo y posparto (Munk-Olsen et al., 2009; Rochon-Terry et al., 2016; Vigod et al., 2016). Una investigación en Canadá reportó una incidencia de internaciones psiquiá-

tricas del 12 % durante el embarazo y 19 % en el año siguiente al nacimiento (Rochon-Terry et al., 2016). El puerperio es de riesgo para visitas a emergencia psiquiátricas, ingresos y recaídas severas (Rochon-Terry et al., 2016; Munk-Olsen et al., 2009; Vigod y Frey, 2024). A pesar de que el embarazo suele motivar la suspensión del tratamiento antipsicótico en mujeres con esquizofrenia, esta práctica se asocia con un riesgo significativo de recaídas clínicas.

### **32.5. Salud obstétrica de las mujeres con esquizofrenia y neonatal**

Distintos estudios muestran que las mujeres con esquizofrenia tienen un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo y el parto. Un metaanálisis reciente identificó una mayor prevalencia de diabetes gestacional, hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, desprendimiento placentario, ruptura prematura de membranas y hemorragia anteparto en esta población (Etchecopart-Etchart et al., 2022). Asimismo, sus hijos presentan una mayor probabilidad de bajo peso al nacer, parto prematuro, malformaciones congénitas, abortos y otras complicaciones neonatales, como APGAR bajo al minuto 5, necesidad de ingreso a unidades de cuidados intensivos neonatales y problemas de salud a largo plazo (Georgieva et al., 2019; Chan et al., 2024).

Aunque durante mucho tiempo se ha atribuido a los fármacos el impacto en estos resultados de salud negativos, la evidencia actual sugiere que no se puede determinar si están directamente relacionados con la exposición a los medicamentos durante el embarazo, la enfermedad en sí misma, las comorbilidades, o factores conductuales y ambientales asociados a las mujeres con esquizofrenia (Fabre, 2021; Chan et al., 2024).

Esta información subraya la importancia de identificar y controlar factores de riesgo modificables y garantizar una atención sanitaria personalizada (Vigod, 2020). Las pacientes con esquizofrenia podrían beneficiarse de un seguimiento obstétrico especializado en unidades de alta complejidad para minimizar riesgos y optimizar resultados tanto maternos como neonatales.

### **32.6. Antipsicóticos durante el período perinatal**

En los últimos años, estudios de gran escala sobre antipsicóticos han mostrado un perfil de seguridad relativo para este grupo de medicamentos. Sin embargo, la evidencia aún no es concluyente respecto a un posible riesgo adicional asociado a su uso. Por ejemplo, investigaciones recientes sugieren que la exposición a antipsicóticos de segunda generación (ASG) en mujeres con esquizofrenia no se asocia con un mayor riesgo de

aborto espontáneo (Ishikawa et al., 2024). La mayoría de los estudios tampoco encuentran un aumento significativo en el riesgo de malformaciones congénitas (Huybrechts et al., 2016; Viguera et al., 2021; Yakuwa et al., 2022; Sani et al., 2024). Estas conclusiones son consistentes con estudios específicos en mujeres con esquizofrenia, que no hallaron diferencias significativas en cuanto a malformaciones entre aquellas que recibieron antipsicóticos y las que no (Lin et al., 2009).

En cuanto a complicaciones obstétricas y neonatales, algunos estudios han reportado un mayor riesgo de eventos como complicaciones placentarias, inducción del parto, cesáreas, sufrimiento fetal, muerte fetal, parto prematuro, recién nacidos pequeños para la edad gestacional, bajo peso al nacer, puntuaciones bajas en el APGAR, y mortalidad neonatal y posneonatal, con un rango de riesgo relativo combinado de 1.12 a 2.10 (Chan et al., 2024; Etchecopart-Etchart, 2022; Tang et al., 2023). Sin embargo, metaanálisis y estudios basados en registros clínicos, al controlar por variables clínicas confusoras, han mostrado una gran atenuación o la ausencia de diferencias significativas en la mayoría de estas complicaciones. Por otro lado, ciertos antipsicóticos como olanzapina y quetiapina se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional, lo que requiere especial atención en este aspecto (Heinonen et al., 2022).

En el período neonatal, los recién nacidos expuestos a antipsicóticos durante el embarazo tienen un mayor riesgo de complicaciones, como ingreso a cuidados especiales (OR = 1.75, IC 95 % = 1.23–2.52) (Chan et al., 2024), aunque los eventos observados suelen ser transitorios y leves (Heinonen et al., 2022). Estos eventos no suelen justificar la interrupción de un tratamiento necesario, pero subrayan la importancia de un monitoreo cercano.

Así también, un estudio de cohorte sugiere que el mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo en hijos de mujeres que usaron antipsicóticos al final del embarazo parece explicarse por características maternas y no por la exposición prenatal (Andrade, 2022; Straub et al., 2022). Esto destaca la relevancia de un seguimiento del desarrollo infantil para asegurar intervenciones oportunas.

Durante el embarazo, se han observado reducciones plasmáticas significativas en antipsicóticos como quetiapina (76 %) y aripiprazol (52 %) y posiblemente perfenazina y haloperidol (Westin et al., 2018). Aunque las concentraciones plasmáticas de estos fármacos no se monitorean rutinariamente, se requiere un seguimiento cercano de los síntomas de la enfermedad (Betcher et al., 2019). Si estos aparecen o empeoran,

podría ser necesario ajustar las dosis. Las dosis aumentadas deben reducirse en la primera semana postparto para prevenir toxicidad, ya que el metabolismo materno se normaliza rápidamente.

Respecto al uso de antipsicóticos inyectables de larga duración (AILD) durante el embarazo, la información es más limitada. Algunos estudios sugieren que su uso podría estar asociado a un mayor riesgo de diabetes gestacional e hipertensión (Nguyen et al., 2022). Sin embargo, estos riesgos deben ser cuidadosamente evaluados en cada paciente, considerando el riesgo de recaída clínica frente al beneficio de los AILD para mejorar la adherencia al tratamiento (Correll et al., 2024), un factor crucial en la prevención de descompensaciones clínicas (Caseiro et al., 2012).

Aunque generalmente no se recomienda iniciar clozapina durante el embarazo debido a sus riesgos, estudios recientes no han encontrado un aumento significativo en el riesgo teratogénico ni en las complicaciones obstétricas y/o neonatales en comparación con otros antipsicóticos de segunda generación (Beex-Oosterhuis et al., 2020; Beex-Oosterhuis et al., 2021). Esto es relevante, ya que el embarazo suele ser una de las principales razones para interrumpir el tratamiento con clozapina (Pai y Vella, 2012), lo que puede incrementar el riesgo de descompensación psicótica, rebote colinérgico, síndrome serotoninérgico o incluso catatonia (Blackman y Oloyede, 2021). Dado que las personas que requieren este fármaco suelen presentar esquizofrenia resistente o intolerancia a otros antipsicóticos, la continuación del tratamiento puede considerarse una opción en aquellas mujeres que lo necesiten.

Los antipsicóticos pueden transferirse al lactante a través de la leche materna, pero la exposición relativa es mucho menor en comparación con la exposición intrauterina. Según la evidencia disponible, antipsicóticos como risperidona, paliperidona, haloperidol, quetiapina y olanzapina se consideran seguros durante la lactancia (Betcher et al., 2019). Por otro lado, fármacos como cariprazina y lurasidona carecen de datos suficientes para evaluar su seguridad en este contexto. Dado el riesgo de agranulocitosis asociado con la clozapina, su uso no está recomendado durante la lactancia.

### **32.7. Abordaje terapéutico durante el embarazo**

Las guías internacionales recomiendan no discontinuar el tratamiento antipsicótico durante el período perinatal, dado que su interrupción incrementa significativamente el riesgo de recaídas, complicaciones obstétricas y neonatales, así como la descompensación psicótica.

El manejo de mujeres embarazadas y puérperas con esquizofrenia requiere un enfoque multidisciplinario que integre psiquiatría, psicología, obstetricia, pediatría, trabajo social, garantizando un cuidado integral para la madre y el bebé. El objetivo es equilibrar el control de síntomas, la prevención de recaídas y la seguridad del tratamiento, considerando la limitada evidencia disponible.

En mujeres estables bajo tratamiento, se recomienda mantener el esquema farmacológico priorizando indicar las dosis mínimas efectivas y evitando la polifarmacia. La discontinuación del tratamiento farmacológico en mujeres con esquizofrenia incrementa el riesgo de recaídas (Seki et al., 2020), y la descompensación de la enfermedad puede aumentar las complicaciones obstétricas y neonatales (Tosato et al., 2017).

Ante la desestabilización, se prioriza el uso de antipsicóticos de segunda generación (ASG) por su mayor evidencia. Si es necesario recurrir a antipsicóticos de primera generación (APG), haloperidol y trifluoperazina son opciones preferidas por su menor riesgo de efectos adversos.

Dado el riesgo aumentado de complicaciones obstétricas y neonatales en esta población, asociado o no al tratamiento, es fundamental realizar su detección y manejo temprano, así como proveer atención sanitaria ajustada a la complejidad clínica que puede presentarse.

El puerperio, una etapa especialmente vulnerable para la salud mental, se asocia con mayor riesgo de recurrencias y hospitalizaciones (Munk-Olsen et al., 2009; Vigod y Frey, 2024). Las unidades madre-bebé pueden ofrecer un apoyo crucial, promoviendo el bienestar materno, el vínculo temprano y el cuidado neonatal (Gillham et al., 2015). Articular redes de apoyo, promover el descanso nocturno y facilitar el aprendizaje de habilidades maternas ayuda a reducir el estrés y mejorar la adaptación al rol materno (Seeman, 2013). La lactancia materna debe evaluarse caso por caso, considerando tanto los beneficios como los posibles riesgos de exposición para el lactante.

### **33. Esquizofrenia de inicio en la etapa infantojuvenil**

La esquizofrenia en la población infantojuvenil es considerada una de las patologías psiquiátricas más grave y discapacitante (Abidi et al., 2017; Hua et al., 2021). Cuando su inicio ocurre en la adolescencia (entre los 13 y 17 años) se denomina esquizofrenia de inicio precoz, mientras que su comienzo antes de los 13 años es conocido como esquizofrenia infantil o de

inicio muy precoz (Kendhari et al., 2016). Si bien la prevalencia en esta etapa de la vida es menos frecuente que en los adultos, se ha reportado que aproximadamente entre el 12 y el 35 % de los pacientes inician su sintomatología antes de los 20 años disminuyendo al 4 % antes de los 15 años y 1 % antes de los 10 años (Abidi et al., 2017).

La similitud fenomenológica entre de la esquizofrenia infantojuvenil y la del adulto permite utilizar los mismos criterios diagnósticos. A pesar de ello, el desarrollo de este trastorno en los niños y adolescentes posee características propias. En un ensayo clínico en donde se analizaron las diferencias del primer episodio psicótico entre adolescentes y adultos, se identificaron las mismas manifestaciones clínicas en ambos grupos. Sin embargo, los pacientes adolescentes presentaron una mayor demora en el inicio del tratamiento, más síntomas negativos, en particular aplanamiento afectivo, y fueron más propensos a desplegar un comportamiento bizarro (Ballageer et al., 2005).

Los pacientes con esquizofrenia de inicio infantojuvenil poseen mayor predisposición genética y déficit premórbido (Gupta et al., 2023; Luoma et al., 2008). Se ha reportado que, en la etapa inicial, los pacientes con esquizofrenia de inicio precoz presentan una disminución en el cociente intelectual de 1 a 1,5 desvíos estándar en relación con la media poblacional y de aproximadamente 0,88 desviaciones estándar más bajas comparado con la media de quienes inician el trastorno en la adultez (Rajji et al., 2009).

Además de un descenso cognitivo global se observan alteraciones en las funciones ejecutivas como fallas atencionales, de la memoria de trabajo, la inhibición y en la planificación de tareas, en las habilidades lingüísticas como menor cohesión y coherencia, flexibilidad y versatilidad del discurso. También existe un déficit en la cognición social, es decir, las operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales, incluidas la percepción, la interpretación y generación de respuestas a las intenciones, disposiciones y comportamiento de los otros (Iveli et al., 2022).

Asimismo, la evolución difiere entre los adultos y la población infantojuvenil, asociándose el inicio temprano de esta patología a un curso más severo y con peor pronóstico (Hua et al., 2021). En una revisión sistemática en la que se incluyeron artículos publicados entre 1980 y 2011 se reportó una buena evolución únicamente en el 15,4 % de los pacientes. La evolución fue moderada en el 24,5 %, mientras que en más de la mitad de los casos (60,1 %) fue mala (Clemmensen et al., 2012). Además, aproximadamente el 5 % de los

pacientes con esquizofrenia de inicio precoz pierden su vida por suicidio o conductas de riesgo secundarias a estados sintomáticos (Kendhari et al., 2016).

Los niños y adolescentes poseen mayor demora en el diagnóstico, lo cual se ha asociado a múltiples factores como la baja prevalencia, el inicio insidioso que puede pasar desapercibido, el predominio de síntomas negativos, la dificultad en los niños de transmitir sus experiencias y, en los más pequeños, de diferenciar las fantasías propias de la edad con ideas delirantes. Es de destacar que la presencia de alucinaciones, en algunos casos, puede constituir un fenómeno normal del desarrollo. En niños (9-12 años) se ha reportado una prevalencia del 17 % y en adolescentes (13-18 años) del 7,5 %, ambas significativamente superiores al 5,8 % de los adultos. Estos datos son consistentes con una presentación pediátrica benigna, transitoria y autolimitada la cual puede aparecer momentos previos a la conciliación del sueño, deberse a distintos estresores e incluso ser parte del desarrollo normal. Sin embargo, su permanencia a lo largo del tiempo puede ser un predictor importante de la transición a un trastorno psicopatológico. La persistencia en la adolescencia de las alucinaciones de inicio en la infancia ocurre aproximadamente en el 23,5 al 27 % de los pacientes, siendo los factores que predicen su continuidad la alta frecuencia, el número y tono negativo de las voces, la comorbilidad psiquiátrica, el bajo funcionamiento global y el consumo de cannabis. Estos jóvenes poseen un riesgo específico de 4 a 5 veces de desarrollar un trastorno psicótico (Hua et al., 2021).

Sin embargo, las alucinaciones también pueden estar asociadas a otras patologías psiquiátricas como cuadros graves de ansiedad, el trastorno de estrés post-traumático, la emergencia de un trastorno límite de la personalidad, el trastorno del espectro del autismo y el trastorno bipolar. La distinción de síntomas psicóticos en pacientes con espectro autista puede ser difícil dado que los síntomas característicos del autismo como la rigidez del pensamiento, las alteraciones en el lenguaje, las fallas en la comunicación, los intereses restringidos y la falta de reciprocidad social pueden asemejarse a los síntomas negativos de la esquizofrenia. A su vez, las alteraciones sensitivas y del pensamiento propias del autismo pueden confundirse con alucinaciones y delirios. Por otro lado, en los niños con esquizofrenia de inicio muy precoz suele observarse desde temprana edad una alteración y retraso en el desarrollo que incluye dificultades en la motricidad gruesa y fina, estereotipias motoras y fallas en la inte-

gración sensorial, síntomas también observados en el trastorno del espectro del autismo (Iveli et al., 2023).

El diagnóstico diferencial con trastorno bipolar suele ser un desafío. Estudios longitudinales han reportado que, aproximadamente, entre el 30 a 50 % de los jóvenes con un trastorno afectivo reciben inicialmente en forma errónea el diagnóstico de esquizofrenia. Durante el primer episodio agudo suele ser difícil distinguir entre esquizofrenia y manía dado que ambos cuadros se presentan con alucinaciones, delirios, desorganización del pensamiento y del comportamiento siendo necesario el seguimiento a largo plazo para confirmar el diagnóstico (Bromet et al., 2011). Sin embargo, existen algunas características que pueden orientar el diagnóstico diferencial. Los síntomas negativos característicos de la esquizofrenia no se asocian a manía (a pesar de que la diferenciación entre depresión y síntomas negativos puede ser difícil), los síntomas psicóticos en la manía a menudo incluyen delirios floridos con un pensamiento elaborado a diferencia de la escasez de palabras y características del pensamiento típico de la esquizofrenia. Si bien una marcada disminución del sueño es un sello distintivo de la manía, la alteración de este también ocurre en la esquizofrenia. El antecedente familiar de trastorno bipolar puede ser orientativo al diagnóstico de manía, mientras que un deterioro cognitivo premórbido suele asociarse a esquizofrenia (Mc Clellan, 2018).

Por otro lado, los cuadros psicóticos agudos pueden ser secundarios a una condición médica dentro de la que se incluyen una gran variedad de enfermedades neurológicas, infecciosas, autoinmunes, endocrinas, síndromes genéticos o a sustancias dentro de las que se encuentran los corticoides, los estimulantes, los alucinógenos y el cannabis. A su vez, el uso de este último es particularmente frecuente en adolescentes con esquizofrenia y en algunos casos puede contribuir a la demora del diagnóstico debido a que los síntomas psicóticos son malinterpretados y atribuidos al consumo (Adhikari et al., 2022; Hua et al., 2021; Correll et al., 2024).

El retardo en el diagnóstico y, por consiguiente, el tratamiento se asocia a una mayor severidad sintomática y peor pronóstico con un mayor déficit cognitivo y desinserción social (Arango et al., 2022; Correll et al., 2024; Fulone et al., 2021). Los programas de intervención temprana proporcionan educación, apoyo y recursos para facilitar el tratamiento oportuno y, de este modo, disminuir el período de la psicosis no tratada permitiendo mejorar la gravedad de los síntomas,

las tasas de hospitalización, la recuperación funcional y la calidad de vida. El abordaje de los pacientes infantojuveniles con esquizofrenia debe ser multimodal e incluir tratamiento farmacológico y no farmacológico como la psicoeducación para pacientes y familiares, abordaje psicológico y apoyo psicopedagógico (Correll et al., 2024).

### **33.1. Tratamiento no farmacológico**

Se sugiere que la intervención familiar se inicie lo antes posible, ya sea durante la fase aguda o más tarde e incluso durante la internación. La misma debe considerar la relación entre los padres o cuidadores y el paciente y abarcar habilidades de comunicación, resolución de problemas y psicoeducación. Esta intervención no solo debe enfocarse en el paciente con esquizofrenia, sino en toda la familia. También es necesario el acompañamiento psicopedagógico. Los programas de soporte educativo tienen como meta la rápida reincorporación del niño o adolescente al ámbito educativo contemplando las dificultades cognitivas individuales y realizar las adaptaciones pedagógicas pertinentes con el fin de evitar la exclusión. A su vez, la incorporación de terapia psicológica con orientación cognitivo conductual, realizada por terapeutas debidamente capacitados, es fundamental para promover la recuperación de los pacientes. Esta incluye el aprendizaje de habilidades para controlar las relaciones entre pensamientos, sentimientos, conductas y síntomas; la reevaluación de percepciones, creencias y pensamientos, la promoción del afrontamiento sintomático, la reducción del estrés y la mejora del funcionamiento (Lacomte et al., 2017; Mc Clellan et al., 2013).

### **33.2. Tratamiento farmacológico**

La farmacoterapia es considerada como primera línea de intervención. Estudios recientes han demostrado la eficacia y la seguridad de los antipsicóticos en adolescentes, no obstante, en los niños la evidencia científica es menor (Correll et al., 2024). Por este motivo muchas de las prescripciones son *off label*, es decir, no incluidas en la ficha técnica. Esta práctica, si bien no está prohibida ni representa necesariamente un uso incorrecto, conlleva un riesgo adicional ya que no han sido evaluadas la calidad, la eficacia ni la seguridad del producto en las condiciones a utilizar (Iveli et al., 2022).

La elección de la medicación antipsicótica y el modo de administración deben ser analizados e informados a los padres o cuidadores de niños más pequeños o juntamente con los jóvenes. Se deberán contemplar las preferencias del paciente y su familia,

proporcionando la información adecuada sobre los beneficios y posibles efectos secundarios de cada medicación (National Collaborating Centre for Mental Health, 2013).

### 33.2.1. Tratamiento de primer episodio

La medicación antipsicótica debe iniciarse tan pronto como el diagnóstico haya sido realizado. El único tratamiento aprobado por las agencias reguladoras para la esquizofrenia entre los 3 a 12 años es el haloperidol el cual ha demostrado eficacia superior al placebo en un único ensayo clínico realizado en 75 niños en los que se utilizó una dosis promedio de 9,8 mg/día. Sin embargo, el 70 % de los expuestos presentó efectos adversos extrapiramidales (Spencer et al., 1992). En niños con un peso de 15 a 40 kilos se recomienda iniciar con la dosis más baja posible (0,5 mg/día) y, de ser necesario, realizar incrementos de 0,5 mg cada 5 a 7 días hasta obtener el efecto terapéutico deseado (Haldol®). No obstante, debido a que en adolescentes no ha demostrado una eficacia superior a los antipsicóticos atípicos y posee menor tolerabilidad no se indica como primera línea de intervención (Abidi et al., 2017; Kumar et al., 2013; Sikich et al., 2004).

Por el contrario, en los adolescentes, aparte del haloperidol, existen varios antipsicóticos atípicos aprobados para el tratamiento de la esquizofrenia. Entre ellos, se encuentran la risperidona, la paliperidona, el aripiprazol, la quetiapina, la olanzapina, la lurasidona, el brexpiprazol y la cariprazina (ver Tabla 26). Todos ellos han demostrado eficacia comparada entre sí similar y superior al placebo. En contrario, la asenapina y la ziprasidona no demostraron tener una eficacia superior al placebo (Findling et al., 2015a; Findling et al., 2015b) Se recomienda iniciar tratamiento con un antipsicó-

tico atípico, salvo la olanzapina, para la cual distintas guías de práctica clínica limitan su uso como primera indicación debido al mayor riesgo de provocar efectos adversos metabólicos (Mc Clellan et al., 2013; Orygen et al., 2016).

Los niños con esquizofrenia suelen responder a dosis inferiores a las requeridas en la población adulta por lo que se sugiere iniciar con una dosis baja e ir aumentando gradualmente con la finalidad de identificar la dosis mínima efectiva y de mejorar la tolerabilidad (Abidi et al., 2017). Si luego de haber optimizado la dosis y mantenido el tratamiento durante un plazo de 6 semanas no se logra una respuesta adecuada, se podrá rotar a otro antipsicótico atípico preferiblemente por medio de un cruce lento (Kendhari et al., 2016). Es de destacar que antes de considerar los cambios se deben descartar otros factores que obstaculizan la eficacia del tratamiento como la falta de adherencia, la presencia de patología clínica concomitante, la comorbilidad psiquiátrica como el consumo de sustancias, los estresores psicosociales, las interacciones farmacológicas de la polifarmacia y la terapia psicológica ineficiente (Abidi et al., 2017).

Habiéndose descartado esas variables, si no existe mejoría clínica significativa y no se demuestra al menos una disminución del 25 % de la sintomatología medida por medio de escalas internacionales aceptadas y el estado sintomático es de al menos de moderada severidad a pesar del segundo ensayo terapéutico, se considerará la esquizofrenia como resistente (Corrales et al., 2021).

Desafortunadamente, la falta de respuesta a los antipsicóticos se asoció a un inicio temprano del trastorno (Iasevoli et al., 2022). Aproximadamente el 34 al 54 % de los pacientes con esquizofrenia infantil responden escasamente a la farmacoterapia (Adnan et al., 2022). La clozapina se encuentra recomendada en aquellos pacientes con esquizofrenia infantojuvenil resistente, a pesar de haber sido menos estudiada que en los adultos. Se encuentra aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a partir de los 16 años y por la agencia encargada de regulación de medicamentos en Estados Unidos (FDA) a partir de los 18 años, por lo tanto, su indicación en la población infantojuvenil es *off label* (Correll et al., 2024).

En una reciente revisión sistemática y metaanálisis en donde se incluyeron 3 ensayos clínicos con un reducido número de pacientes la clozapina demostró una magnitud de efecto moderado a alto en la reducción de síntomas según la escala Brief Psychiatric

**Tabla 26.** Fármacos aprobados por la FDA para esquizofrenia en la población infantojuvenil

Fármaco	Edad	Dosis recomendada
Haloperidol	>3 años*	0,05 - 0,15 mg/K/día
Paliperidona	>15 años	<51K 3-6 mg/día >51K 3-12 mg/día
Risperidona	>13 años	0,6-6 mg/día
Aripiprazol	>13 años	10-30 mg/día
Olanzapina	>13 años	10-20 mg/día
Quetiapina	>13 años	400-800 mg/día
Brexpiprazol	>13 años	1-4 mg/día
Lurasidona	>13 años	40-80 mg/día

\*Trastornos psicóticos.

Rating Scale (BPRS) y una eficacia superior al haloperidol y a la olanzapina (Adnan et al., 2022). Coincidentemente, otro metaanálisis reportó una magnitud de efecto alta ( $>0,8$ ) comparada con placebo (Krause et al., 2018). En un estudio de seguimiento de 2 a 6 años, los pacientes infantojuveniles tratados con clozapina presentaron mejoría clínica sustancial con una menor gravedad de la enfermedad (Sporn et al., 2007).

A su vez, estudios observacionales mencionan una reducción del número y la duración de las hospitalizaciones en pacientes pediátricos tratados con este fármaco (Adnan et al., 2022). Los niños y adolescentes pueden responder a dosis más bajas (con concentraciones sanguíneas más bajas) que los adultos, sin embargo, algunos pacientes requerirán niveles plasmáticos  $\geq 350$  ng/ml, o  $\geq 450$  ng/ml y a veces incluso se necesitan hasta 600 ng/ml para lograr suficiente respuesta (Correll et al., 2024). En aquellos pacientes con respuesta insuficiente, la continuación del tratamiento dependerá del grado de mejoría comparada con el estado anterior al inicio de la clozapina. Las estrategias de aumento pueden incluir otros antipsicóticos, especialmente aripiprazol. Sin embargo, el nivel de evidencia es bajo y la polifarmacia aumenta el riesgo de la aparición de efectos adversos (Tiihonen et al., 2019).

La terapia electroconvulsiva (TEC) puede ser una estrategia de aumento o una alternativa terapéutica en pacientes que no responden o que no toleran la farmacoterapia, así como para aquellos que desarrollan catatonía (McClellan et al., 2013). La primera serie de casos sobre el uso de TEC en la esquizofrenia infantojuvenil fue reportada en 1947 en donde los autores resaltaron su efecto beneficioso. Posteriormente, Rey y Walter reportaron una tasa de respuesta del 42 % en adolescentes con esquizofrenia (Rey y Walter, 1997). A su vez, en un estudio retrospectivo más reciente en donde se analizó la eficacia del TEC en 51 adolescentes con trastornos del humor, trastorno psicótico y catatonía, se observó una mejoría significativa en el 77 % de los pacientes y muy buena tolerabilidad (Puffer, 2016). En 2018 la FDA reclasificó el TEC, pasando de ser de riesgo alto (clase III) a riesgo moderado (clase II) y aprobó su uso a partir de los 13 años (Food and Drug Administration, 2018). A pesar de la evidencia mencionada y de que la Asociación Americana de Psiquiatría del Niño y del Adolescente (AACAP) la menciona como una estrategia posible, persiste la impresión de que se encuentra infrutilizada en pacientes para quienes está claramente indicada (McClellan et al., 2013; Puffer et al., 2016).

### 33.2.2. Tratamiento de mantenimiento

El objetivo de esta etapa es la recuperación funcional y evitar la recaída manteniendo la máxima eficiencia terapéutica a la dosis efectiva mínima. Se sugiere que los pacientes que respondieron a un antipsicótico continúen la terapia con el mismo fármaco, salvo que se requiera de un cambio por falta de tolerabilidad. La mayoría de los niños y adolescentes con esquizofrenia requieren de un tratamiento de por vida dado que poseen un riesgo significativo de sufrir una recaída si se suspende la medicación antipsicótica. Se ha reportado que el 80 % de los jóvenes experimentan una recaída dentro de los 5 años posteriores a la remisión del episodio inicial. A su vez, la falta de adherencia es particularmente frecuente en estos pacientes (Abidi et al., 2017). Por este motivo es necesario mantener un control médico regular. El incumplimiento del tratamiento se asocia con mayor riesgo de recaída y falta de respuesta.

Si bien en la actualidad no existe ninguna formulación de depósito aprobada por las agencias reguladoras en pediatría, puede ser una alternativa en estos pacientes. En un ensayo clínico abierto en donde se incluyeron 31 adolescentes estables con esquizofrenia que recibían terapia con risperidona u olanzapina vía oral se evaluó el cambio a risperidona de depósito. Luego de 24 semanas, se observó una reducción significativa en la PANSS ( $-4.2 \pm 0.2$ ,  $P < 0.01$ ) y buena tolerabilidad (Ruan et al., 2010). Una reciente revisión sistemática y metaanálisis ha reportado que el fármaco de depósito más estudiado en la población infantojuvenil es la risperidona a pesar de que la evidencia es baja (Benarous et al., 2022). Un estudio en el que se ensayó el palmitato de paliperidona en adolescentes con primer episodio psicótico, demostró una mejor aceptación a las inyecciones mensuales que la administración diaria de risperidona vía oral (Petrić et al., 2019). La AACAP recomienda el uso *off label* de este grupo de fármacos en pacientes no adherentes a partir de los 15 años con la finalidad de prevenir la transición a fases avanzadas del trastorno (McClellan et al., 2013).

El tratamiento a largo plazo está indicado en aquellos pacientes con persistencia sintomática. A pesar de que no hay una indicación precisa de cuánto tiempo debe sostenerse el antipsicótico, existe cierta evidencia de que no todos los pacientes requieren un tratamiento farmacológico de por vida. Incluso, algunos mejoran su funcionamiento al disminuir la dosis o incluso retirar el fármaco. Sin embargo, esta decisión dependerá de la gravedad de los síntomas, el funcionamiento global del paciente, sus preferencias y el análisis del riesgo de recaída. Para aquellos pacientes con un primer episo-

## Recomendaciones generales

Iniciar tratamiento multimodal (psicoeducación con abordaje familiar, terapia psicológica y psicofarmacológica) tan pronto se haya realizado el diagnóstico.

Iniciar tratamiento farmacológico a dosis bajas y aumentar lentamente.

Iniciar farmacoterapia con antipsicóticos atípicos dado que tienen eficacia similar (salvo ziprasidona y asenapina).

La olanzapina no se sugiere de primera línea debido al riesgo de efectos adversos metabólicos.

Se recomienda el uso *off label* de clozapina en esquizofrenia resistente.

El uso *off label* de antipsicóticos de depósito puede ser una opción en pacientes no adherentes.

Evitar la polifarmacia.

La población infantojuvenil es más susceptible a experimentar efectos adversos. Estricto monitoreo de la aparición de los mismos.

Priorizar la indicación de fármacos aprobados por las agencias reguladoras; de no ser posible, elegir el tratamiento con mayor nivel de evidencia científica disponible.

dió psicótico que logran la remisión se recomienda la terapia de mantenimiento al menos 2 años luego de la cesación sintomática (McClellan et al., 2013).

En un pequeño número de individuos puede ser posible suspender la medicación. Los síntomas de discontinuación deben evitarse al disminuir o suspender el antipsicótico. Para ello es necesario realizar un retiro gradual del fármaco de forma tal que se generen reducciones modestas en el bloqueo dopaminérgico. Estudios de imágenes han demostrado una relación hiperbólica entre la dosis administrada del antipsicótico y la ocupación de receptores D2. Por lo tanto, si se realiza una reducción de dosis lineal, los cambios en el bloqueo dopaminérgico a dosis bajas serán más bruscos que a dosis mayores. Por este motivo, algunos autores recomiendan un plan de retiro hiperbólico con disminución de la dosis del 10 % cada 3 a 6 meses y descensos aun menores en las dosis finales próximas a la suspensión del antipsicótico (Horowitz et al., 2021).

## 34. Esquizofrenia y psicosis de inicio tardío

Los síntomas psicóticos se presentan en diferentes grupos etarios, habitualmente ocurren durante la adolescencia, pero el gran desafío clínico se da cuando se presenta en edad avanzada.

Clásicamente la aparición de síntomas psicóticos en pacientes mayores se ha atribuido a causas orgánicas, demencia o trastornos afectivos, sin embargo, nos encontramos un grupo de pacientes en los que las psicosis primarias se inician de forma muy tardía, aproximadamente el 60 % de pacientes mayores con psicosis de reciente comienzo son portadores de una psicosis secundaria, con lo cual el 40 restante es todo un desafío para los psiquiatras.

Teniendo en cuenta los patrones demográficos de envejecimiento poblacional, es probable que nos encontremos cada vez más en nuestra práctica clínica la aparición de psicosis de tipo esquizofrénico en pacientes de edad avanzada. En este sentido, a pesar de su similitud con los cuadros que debutan a edades más tempranas, las psicosis de inicio muy tardío poseen características diferenciales, por lo cual conocerlas podrá ayudar a realizar un mejor diagnóstico diferencial en una patología cada vez menos infrecuente.

A pesar de que la psicosis es una de las enfermedades de las que tradicionalmente la Psiquiatría se ha ocupado con mayor interés, la forma en que esta enfermedad se manifiesta en la edad avanzada ha recibido poca atención, disponiendo de cuerpo de conocimientos limitado hasta la actualidad.

Emil Kreapelin fue el primero que describió los síntomas psicóticos en personas mayores y los llamó paranoides, en cambio Khalbaum los denominó parafrénicos. Finalmente, fue Bleuler quien denominó esquizofrenia tardía por primera vez a lo que denominamos actualmente psicosis de edad avanzada.

La aparición de síntomas psicóticos en las personas mayores (psicosis tardías) generan importantes dudas diagnósticas, entre ellas la definición de lo que llamamos "tardío".

### 34.1. Definición de psicosis tardía

Con el correr de los años fueron surgiendo diferentes conceptos, tales como psicosis de comienzo tardío: *late onset psychosis* o esquizofrenia de comienzo tardío (LOS), psicosis de comienzo muy tardío: *very late-onset schizophrenia-like psychosis* (LOSL), o psicosis de la vida avanzada: *late-life psychosis*.

La Asociación Americana de Psiquiatría, en las diferentes versiones actualizadas de sus guías, a través de los años fue ubicando este fenómeno en diferentes

aspectos evolutivamente. En la primera edición del *Manual de Diagnóstico* versión I, publicado en 1952, lo llamó “reacción psicótica involutiva”. En su segunda edición de 1968 pasó a llamarlo “estado paranoide involutivo o parafrenia involutiva” (Horwis, 2014).

Años más tarde, en su tercera versión (1980), modificó los llamados trastornos para dar paso a los síndromes, excluyendo el diagnóstico en mayores de 45 años.

Es en la versión revisada del DSM-III, publicada en 1987, donde se especifica que los síntomas podrían aparecer después de los 45 años llamándolo de “comienzo tardío (LOS), para dar paso luego a la siguiente clasificación, en 1994 con motivo del DSM-IV, donde se establece que cualquier psicosis se puede presentar en forma tardía, apoyando esta contingencia clínica en su versión revisada años más tarde en el DSMIV-TR.

En su última revisión de 2013 (DSM 5) no está contemplado, ni especificada la edad de inicio de psicosis; como así tampoco en la Clasificación Estadística Internacional de las Enfermedades y problemas de Salud relacionados (ICD 10).

Recién en 1998 se celebró en Inglaterra, con el fin de unificar criterios, una conferencia donde el Grupo Internacional de Esquizofrenia de inicio tardío (International Late-Onset Group, ILOSG), definieron finalmente dos grupos de edad para el inicio de la esquizofrenia en pacientes mayores de 40 años:

- Esquizofrenia de inicio tardío (LOS): entre 40 y 60 años.
- Psicosis de tipo esquizofrénico de inicio muy tardío (VLOP): la edad de inicio es mayor a 60 años, la cual incluye la presencia de fenómenos delirantes y de alucinaciones, en ausencia de demencia o de trastorno afectivo primario.

Se estima que, a partir de esta edad, por cada 5 años, aumenta la incidencia en un 11 %, y también aumenta la proporción mujer-hombre (hasta 5-7 mujeres por cada hombre).

### 34.2. Manifestaciones clínicas

En las psicosis de comienzo tardío existe un claro predominio de síntomas positivos en sus más floridas formas: delirios, más frecuentes de persecución y alucinaciones frecuentemente auditivas presentes en el 80 % de los casos.

Son frecuentes también los síntomas de primer rango de Schneider (Heinz et al., 2016).

### 34.3. Diagnóstico diferencial

Es importante conocer clínicamente los diagnósticos diferenciales entre algunas contingencias nosológicas, como las psicosis de inicio tardío versus las demencias en estadios iniciales (*ver Figura 4*).

Otro cuadro clínico frecuente en este rango etario son los cuadros clínicos solapados entre trastornos afectivos primarios versus psicosis de inicio tardío (*ver Figura 5*).

Dentro del complejo de demencias neurodegenerativas podríamos mencionar las siguientes, que deberemos tener presente en el diagnóstico diferencial en las psicosis de inicio tardío:

- Enfermedad de Alzheimer atípica, variante conductual.
- Enfermedad con cuerpos de Lewy.
- Enfermedad de Parkinson.
- Demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc).
- Psicosis pos-ACV.

**Figura 4.** Psicosis de inicio tardío versus demencias en estadios iniciales

Psicosis de inicio tardío	Demencias en estadios iniciales
Inicio abrupto	Inicio insidioso
Curso crónico con episodios de reagudización	Progresivo, déficits cognitivos, deterioro funcional

**Figura 5.** Psicosis de inicio tardío versus trastornos afectivos

Psicosis de inicio tardío	Trastornos afectivos
Sintomatología afectiva secundaria	Sintomatología depresiva primaria
Persisten síntomas psicóticos a pesar de remitir los afectivos	Delirios con temática de culpa, ruina, alucinaciones, difamatoria
Curso crónico, responde a AP	Curso periódico, buena respuesta a ATD

### 34.4. Evaluación diagnóstica y plan de tratamiento

Como siempre, la anamnesis y la entrevista estructurada son la base del diagnóstico aproximado, tanto al paciente como a los familiares (curso de los síntomas, edad de inicio, tipo, duración, evolución, frecuencia, severidad).

Evaluar exhaustivamente el consumo de medicamentos y enfermedades asociadas que puedan ser causa de inicio en esa edad, un tema no menor para tener presente es el consumo de sustancias.

Como rutina de exámenes complementarios se debe incluir un ECG, neuroimágenes, pruebas de laboratorio (hemograma, glucemia en ayunas con hemoglobinas glicosiladas, hepatograma, lipograma, ionograma, función renal (uremia y creatinina), función tiroidea, vitaminas B y D.

Se recomienda un tratamiento integral, que incluya tratamiento farmacológico, psicoterapéutico e intervenciones sociales. Además, resulta fundamental corregir los déficits sensoriales en caso de que existan. A nivel farmacológico, los antipsicóticos constituyen el tratamiento fundamental, siguiendo la línea de las recomendaciones del tratamiento en pacientes más jóvenes, ya que no existen estudios específicos en pacientes con psicosis de inicio tardío y, por lo tanto, no ha sido posible elaborar guías de tratamiento específico. Se suelen recomendar los antipsicóticos de segunda generación por su mejor perfil de tolerancia (escasos estudios con risperidona muestran buen perfil de seguridad y eficacia) a dosis más bajas que lo habitual (Alexopoulos et al., 2004).

Como conclusión podemos decir que las psicosis de inicio tardío han sido poco abordadas a la fecha, poseen características distintivas clínicas con respecto a las que se presentan a edad temprana, no existen todavía criterios científicos unificados, y tampoco ensayos multicéntricos, controlados para determinar la eficacia de los tratamientos psicofarmacológicos.

Es mandatorio investigar, simplificar y unificar, crear consensos para poder ofrecer recomendaciones validas en la aplicación de nuestra práctica cotidiana.

### 35. Trastornos del movimiento en esquizofrenia

Los trastornos del movimiento son frecuentes en la esquizofrenia (Perju-Dumbrava y Kempster, 2020). Desde el punto de vista clínico, la disfunción de los ganglios basales, concretamente de la parte dorsolateral que interviene en las funciones sensoriomotoras, se ha relacionado con varios trastornos del movimien-

to en esta patología (Kalniunas et al., 2024; Gittis y Kreitzer, 2012) entre ellos la discinesia, la distonía, el parkinsonismo y la acatisia. La discinesia se describe típicamente como movimientos involuntarios hiperkinéticos de intensidad variable y de tipo coreiforme. La distonía se manifiesta en contracciones musculares involuntarias sostenidas o intermitentes, como movimientos y posturas retorcidas, y repetitivos. El parkinsonismo se define clínicamente por sus características principales: temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural (Abdo et al., 2010). La acatisia se caracteriza típicamente por una sensación subjetiva de inquietud interior y actividades motoras complejas y semiexpresivas, como caminar de un lado a otro (Salem et al., 2017).

Con la introducción de los fármacos antipsicóticos y sus numerosos efectos adversos neurológicos, se asumió en general que estas anomalías motoras eran consecuencia del tratamiento con estos fármacos (Ayehu et al., 2014; Whitty et al., 2009). Estos efectos secundarios extrapiramidales (SEP) o trastornos del movimiento inducidos por fármacos (Siafis et al., 2023; Stahl et al., 2021), se encuentran entre los efectos más comunes de los medicamentos antipsicóticos y pueden presentarse en hasta un tercio de las personas con esquizofrenia (Novick et al., 2010). Pueden ser estigmatizantes y desagradables, lo que conduce al incumplimiento del tratamiento (DiBonaventura et al., 2012). Además, a menudo requieren el uso de medicamentos adyuvantes, como los anticolinérgicos, que podrían aumentar aún más la carga de efectos secundarios, por ejemplo, deterioro cognitivo y estreñimiento (Joshi et al., 2021).

Los NSS (*neurological soft signs*), como se desarrollará más adelante, están presentes en pacientes con esquizofrenia independientemente del uso de fármacos neurolepticos (Rathod et al., 2020; Bombin et al., 2005).

A lo largo de la era preneuroleptica, aparecieron numerosos informes en la literatura sobre movimientos anormales involuntarios similares a las descripciones actuales de las discinesias y los signos motores parkinsonianos observados en pacientes medicados (Pappa y Dazzan, 2009; Kraepelin, 1919; Turner, 1989; Fenton et al., 1994). Los tics y las estereotipias estaban bien documentados en la era preneuroleptica, y los trastornos posturales y conductuales de los estados catatónicos crónicos eran entonces bastante comunes en las instituciones psiquiátricas.

Kraepelin (1919) ya había señalado esta tendencia en sus pacientes: «rostro ausente, inmóvil, como una

máscara...»; «los movimientos simples son rígidos, lentos, forzados...»; «fenómenos espasmódicos de la musculatura facial y del habla...» y, la mención de Bleuler (1950) de pacientes «... que realizaban todo tipo de manipulaciones con los dientes... muecas de todo tipo... movimientos extraordinarios de la lengua y los labios» fueron ejemplos clásicos de tales presentaciones de la era preneuroleptica (McCreadie et al., 2005).

Es posible observar características motoras de la esquizofrenia preneuroleptica en documentales históricos, como en la película muda de 1938 *Symptoms in Schizophrenia* donde se observan estereotipias, catalepsia, ecopraxia, pero también movimientos orofaciales que se asemejan a la discinesia tardía (Page, 1938a; Page, 1938b).

En la era posneuroleptica, la información sobre los trastornos del movimiento en la esquizofrenia se ha obtenido de estudios de pacientes crónicos, principalmente en países en desarrollo, que nunca habían sido expuestos a medicamentos antipsicóticos (Owens et al., 1982; McCreadie y Ohaeri, 1994; Hoffman et al., 1996; McCreadie et al., 1996; Srinivasan et al., 2001).

Carlsson demostró en 1963 que la clorpromazina bloqueaba los receptores de dopamina, y este descubrimiento condujo al desarrollo de una hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia (Carlsson y Lindqvist, 1963).

Al igual que con la dicotomía positiva-negativa de los síntomas esquizofrénicos, diferentes aspectos de la disfunción dopaminérgica podrían explicar la presencia de características tanto hiperkinéticas como hipokinéticas. La desregulación de la dopamina como una vía común final, permite contribuciones ascendentes de otros neurotransmisores —glutamato, ácido gamma-aminobutírico, serotonina— a través de los cuales podrían actuar los factores genéticos y ambientales predisponentes de la esquizofrenia (Howes y Kapur, 2009).

Diferentes estudios demuestran que, en pacientes con un primer episodio de psicosis sin medicación, el 66 % presenta al menos un síntoma motor, mientras que esta cifra aumenta al 80 % en pacientes con esquizofrenia en tratamiento crónico (Lefebvre et al., 2020; Walther y Strik, 2012). De hecho, la cifra se aproxima al 100 % en personas mayores con esquizofrenia (Quinn et al., 2001). En la fase premórbida, observamos un aumento de los niveles de movimientos involuntarios anormales en niños que presentaban algunos síntomas prodrómicos de psicosis (Kindler et al., 2016). Del mismo modo, los movimientos involuntarios anormales son más frecuentes en sujetos

con mayor riesgo de psicosis en comparación con los controles sanos, pero menos frecuentes que en los pacientes con un primer episodio (Kindler et al., 2019). La ralentización psicomotora también se observa en sujetos con riesgo clínico de psicosis (Damme et al., 2019). Las anomalías motoras parecen indicar malos resultados, por ejemplo, deterioro cognitivo (Cuesta et al., 2014) o deficiente función social (Cuesta et al., 2018; Walther et al., 2016).

Los trastornos del movimiento podrían formar parte de la manifestación clínica de la esquizofrenia. Se indica que un posible desequilibrio de los circuitos neuronales de los ganglios basales inducido por la dopamina podría ser un componente fisiopatológico importante que relaciona los trastornos del movimiento con la psicosis (Bocti et al., 2003; Mehler-Wex et al., 2006). En la esquizofrenia y los trastornos del movimiento, como la enfermedad de Parkinson, la organización motora cortical y subcortical se ve influida por las condiciones de la enfermedad primaria. Los ganglios basales y las conexiones talámicas parecen desempeñar un papel clave en la interacción cortical y subcortical. Por lo tanto, los cambios cruciales en las redes córtico-estriato-tálamo-corticales se asocian con disfunciones en la percepción, la atención, la regulación afectiva, el procesamiento de la información y las alteraciones motoras.

El parkinsonismo en pacientes tratados con antipsicóticos se atribuye generalmente a la actividad antagonista de la dopamina estriatal de estos medicamentos. Los estudios que evaluaron a pacientes sin tratamiento previo con psicosis de primer episodio informaron una prevalencia de signos motores parkinsonianos que oscilaba entre el 23 % (Chong et al., 2005) y el 27 % (Honer et al., 2015). De hecho, las cifras de prevalencia del parkinsonismo relacionado con los fármacos en pacientes que toman medicamentos antipsicóticos convencionales oscilan entre el 15 % y el 30 % (Owens, 1999). En estudios sobre psicosis de primer episodio, el parkinsonismo inducido por fármacos está presente en aproximadamente el 35 % de los pacientes (Chakos et al., 1992; Caligiuri y Lohr, 1997). Sin embargo, estas tasas parecen ser más bajas en aquellos tratados con fármacos antipsicóticos atípicos.

La discinesia en pacientes con psicosis de primer episodio que no han recibido tratamiento antipsicótico es del 9 %. Algunos estudios han informado de una tasa de prevalencia de discinesia espontánea del 1-5 % en sujetos ancianos sanos (Klawans y Barr, 1982; Kane y Smith, 1982) del 18-32 % en pacientes geriátricos

que no habían recibido tratamiento antipsicótico en residencias de ancianos (Bourgeois et al., 1980a; Bourgeois et al., 1980b; Blowers et al., 1981) y del 38-100 % en pacientes ancianos con esquizofrenia crónica que no han recibido tratamiento farmacológico (Owens et al., 1982; McCreddie et al., 1996; Waddington et al., 1987). Sin embargo, la incidencia y la prevalencia de la discinesia tardía parecen haber disminuido con el uso de antipsicóticos atípicos de segunda generación (Kane, 2004; Correll et al., 2004).

La distonía tardía, diferente de la discinesia tardía por su predilección por los pacientes esquizofrénicos jóvenes tras un tratamiento antipsicótico de duración relativamente corta, afecta a los músculos cervicales y del tronco, lo que da lugar a posturas fijas extensoras o torsionales (Viechtbauer, 2005). Aunque los fármacos anticolinérgicos empeoran la discinesia tardía, pueden disminuir la distonía tardía (Furuya-Kanamori et al., 2018).

La acatisia, con una incidencia que oscila entre el 21 % y el 75 %, es un síndrome sensoriomotor que consiste en inquietud interior, necesidad imperiosa de moverse, un componente objetivo de movimientos inquietos y, en ocasiones, disforia prominente. Suele aparecer de forma aguda y mejorar con la retirada del fármaco, aunque tiene una contrapartida crónica o tardía que puede empeorar con la interrupción del bloqueo de los receptores de dopamina (Raudenbush, 2009).

Mientras que la acatisia puede aparecer a los pocos minutos de la primera dosis del tratamiento antipsicótico, las reacciones distónicas agudas suelen retrasarse al menos 12 horas (Moher et al., 2009). Esto puede estar relacionado con la disminución del nivel de medicamento en sangre (Aydemir et al., 2005). El 90 % de las reacciones comienzan en un plazo de 3 a 5 días. Se ha estimado que la prevalencia de la distonía aguda oscila entre el 2 % y el 60 % de los pacientes tratados con antipsicóticos convencionales (Ayehu et al., 2014) y entre el 2 % y el 3 % con antipsicóticos atípicos (Bhandari y Bhagabati, 2017). Las manifestaciones habituales son distonía orofacial, arqueamiento de la espalda, extensión del cuello y, ocasionalmente, espasmo laríngeo. El síndrome de Pisa, caracterizado por una flexión lateral tónica del tronco, puede aparecer como reacción distónica subaguda entre 3 y 10 días después de iniciar con un antipsicótico, o como una forma de distonía tardía (Caligiuri y Lohr, 1994).

En el parkinsonismo inducido por fármacos, una vez que se suspende el agente causal, la mejoría clínica

se produce con un retraso de meses, mucho después de que el bloqueo farmacológico de los receptores de dopamina debería haber desaparecido. Marsden pensaba que los pacientes a veces tardaban hasta 18 meses en empezar a mejorar y hasta 5 años en recuperarse por completo (Carbon et al., 2015). El bloqueo crónico de los receptores de dopamina aumenta la frecuencia de disparo y la actividad metabólica de las neuronas dopaminérgicas nigrales. El consiguiente bloqueo de la despolarización (Cuesta et al., 2014) o el daño neuronal estructural (Owens et al., 1982) son posibles razones de la recuperación tardía tras la retirada del fármaco.

En el síndrome neuroléptico maligno en su forma plenamente desarrollada, la fiebre, la rigidez con rabdomiólisis, la inestabilidad autonómica y el estado mental alterado pueden poner en peligro la vida del paciente. Es probable que la causa principal sea el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2, y las explicaciones periféricas relacionadas con la toxicidad de las fibras musculares esqueléticas son menos satisfactorias. La alteración de la regulación del gasto energético muscular en el síndrome neuroléptico maligno subraya una función importante de los ganglios basales: optimizar la eficiencia energética en el control motor.

En la catatonía, con su peculiar retraimiento mental, unido a diversos grados de mutismo, el reto para el clínico consiste en identificar las características conductuales y motoras que diferencian la catatonía de otras causas de estupor y coma. Sus signos motores, aunque distintivos, se asemejan a los de la enfermedad orgánica de los ganglios basales: posturas anormales sostenidas similares a la distonía y la hipertonía con flexibilidad cética.

El síndrome serotoninérgico, que comparte una serie de signos clínicos con el síndrome neuroléptico maligno y la catatonía, entra en el diagnóstico diferencial cuando existe una exposición adicional a agentes serotoninérgicos. Por lo general, el síndrome serotoninérgico presenta una mayor agitación mental, con características motoras más excitatorias, como temblores, mioclonos, clonus e hiperreflexia (Kopala et al., 2006).

La disfunción neuromotora en la esquizofrenia puede implicar múltiples vías cerebrales frontales-subcorticales responsables no solo del comportamiento motor, sino también del emocional, cognitivo y afectivo (Andreasen et al., 1998). A nivel subcortical, se ha implicado a los ganglios basales en la patogénesis de la esquizofrenia, y se ha sugerido que desempeñan un papel crucial en el origen de la disfunción motora observada en este trastorno.

De hecho, los ganglios basales constituyen un sistema esencial integrado del cerebro anterior que recoge señales de toda la corteza cerebral (áreas sensoriales, motoras, de asociación y límbicas), redistribuye estas señales entre sí y envía sus resultados a los lóbulos frontales y al tronco encefálico a través del tálamo. Incluyen cinco núcleos subcorticales: el caudado y el putamen (que juntos forman el cuerpo estriado), el globo pálido, el núcleo subtalámico y la sustancia negra.

Existen redes paralelas e integradas en las vías de los ganglios corticobasales, mantenidas y moduladas a través de circuitos transtalámicos (Draganski et al., 2008). Se cree que el caudado desempeña un papel en la función cognitiva, el estriado ventral está implicado en la recompensa y el refuerzo, y se sabe que el putamen es responsable del control motor. La distribución de los síntomas en diversas afecciones neurológicas y psiquiátricas, así como en modelos neuropsicológicos y datos neuropatológicos, apoyan principalmente este modelo (Utter y Basso, 2008).

La conectividad alterada entre estas estructuras y el córtex, que supuestamente subyace a los trastornos psicóticos, podría ser el sustrato de los trastornos motores. Esta noción encuentra más apoyo en datos recientes de imágenes neuropsiquiátricas. Por lo tanto, los trastornos del movimiento espontáneos pueden ser rasgos característicos de un tipo distinto de esquizofrenia “motora” (similar a la esquizofrenia paracínica descrita en el pasado) o parte de una forma más grave de la enfermedad.

A nivel psicofarmacológico vamos a ver que, cuando los agentes bloqueadores de los receptores de dopamina (DRBA) se generalizaron, los trastornos del movimiento tardíos aparecieron como un “nuevo” problema en la práctica psiquiátrica (Bakker et al., 2011). La definición de discinesia tardía en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 5.<sup>a</sup> edición (DSM-5), reconoce que no siempre es necesaria una exposición prolongada a neurolépticos: «movimientos atetoides o coreiformes involuntarios que duran al menos unas semanas, se desarrollan en asociación con el uso de un medicamento neuroléptico durante al menos unos meses y persisten más allá de 4-8 semanas» (Eastham et al., 1996). Las variaciones incluyen movimientos torsionales de la lengua dentro de la boca, protrusiones rápidas de la lengua (lengua de pájaro) y empuje de la lengua contra la mejilla interna creando un bulto (signo del bombón) (Page et al., 2021).

La discinesia tardía suele empeorar temporalmente al suspender el DRBA causante. Alrededor del 30 % de los pacientes tratados con esquizofrenia sin discinesia tardía desarrollaron discinesia emergente por abstinencia cuando se suspendió la medicación antipsicótica (Munn et al., 2014). El bloqueo crónico de los receptores D2 y la hipersensibilización resultante induce un ajuste inadecuado en la transmisión corticoestriatal, lo que da lugar a un desequilibrio entre las vías motoras directas e indirectas de los ganglios basales (Tufanaru et al., 2020).

Otro factor para tener en cuenta son los NSS, que se definen como alteraciones neurológicas sutiles de la integración sensorial, la coordinación motora, el equilibrio y la secuenciación de actos motores complejos (Schroder et al., 1991). El nombre de “signos blandos” indica que tienen escaso valor de localización. Aunque los NSS se encuentran en muchas enfermedades neuropsiquiátricas, tienen una prevalencia mucho mayor en la esquizofrenia (Heinrichs y Buchanan, 1988). Cuando se consideran todos los pacientes con esquizofrenia, es decir, pacientes con primer episodio no medicados, medicados y con esquizofrenia crónica, la inmensa mayoría de los estudios informan de una prevalencia de más del 50 % de NSS anormales, en comparación con alrededor del 5 % en controles sanos normales (Chan y Chen, 2007).

La cantidad de NSS que se presentan en la esquizofrenia, puede llevar a realizar una diferenciación entre esquizofrenia esporádica y familiar, con anomalías más llamativas en los casos familiares (Scheffer, 2003). Se observan puntuaciones de NSS más altas en los pacientes psicóticos, en comparación con los controles sanos; y en los familiares del paciente, la puntuación se correlaciona positivamente con el grado de parentesco genético (Cantor-Graae et al., 1994).

Las NSS más frecuentes pueden dividirse en tres dominios: coordinación motora, secuenciación de actos motores complejos e integración sensorial (Biswas et al., 2007). Las dificultades en la coordinación motora incluyen el temblor intencional, anomalías del equilibrio y de la marcha, oposición dedo-pulgar, disdiadococinesia y coordinación general. La secuenciación de actos motores complejos se evalúa mediante la prueba del puño-borde-palma, la prueba del puño-anillo y la prueba de Ozeretski. El deterioro de la integración sensorial se manifiesta como extinción bilateral, deterioro de la integración audiovisual, agrafesia, astereognosis y confusión derecha-izquierda.

### 35.1. Conclusión

La disfunción motora se asocia con una baja calidad de vida y malos resultados clínicos en pacientes con esquizofrenia. Actualmente, no existen tratamientos eficaces para estas alteraciones motoras. Por lo tanto, es prudente establecer nuevos avances terapéuticos que puedan ayudar a mejorar el funcionamiento general de los pacientes con esquizofrenia. El establecimiento de nuevas herramientas terapéuticas para mejorar la disfunción motora se basa en la comprensión de los sustratos neuronales asociados a estos síntomas. Los estudios de resonancia magnética estructural y funcional sugieren que las anomalías motoras en la esquizofrenia se deben a una disfunción de las redes corticales y subcorticales de control motor/ejecutivo (área motora primaria, área motora suplementaria, corteza parietal posterior, corteza prefrontal, cerebelo y ganglios basales).

*Aunque los síntomas motores se encuentran incluidos dentro de los dominios clínicos de la esquizofrenia, el presente consenso les otorga un apartado específico debido a su especial relevancia clínica y terapéutica. Las alteraciones motoras no solo constituyen una dimensión relevante de la enfermedad, sino que también pueden estar relacionadas con efectos adversos de los tratamientos antipsicóticos o con la presencia de comorbilidades médicas no psiquiátricas. Por ello, su evaluación sistemática resulta esencial para una valoración clínica integral y para la optimización del abordaje terapéutico de las personas con esquizofrenia*

## 36. Esquizofrenia y adicciones

Los trastornos por consumo de sustancias (TCS) son comunes entre las personas con esquizofrenia y afectan negativamente el curso clínico de la enfermedad. El tabaco, el alcohol, el cannabis y la cocaína son sustancias ampliamente utilizadas por las personas con esquizofrenia (Manseau et al., 2016). Con una prevalencia a lo largo de la vida que oscila entre el 60 y el 90 % para el tabaquismo, así como entre el 21 y el 86 % para el alcohol, el 17-83 % para el cannabis y del 15 al 50 % para el consumo de cocaína, tasas al menos tres veces mayores que las de la población general (Khokhar, et al., 2018).

La edad de inicio del consumo de sustancias es aproximadamente a los 14 años. Sabemos que, desde el

tabaco a las otras sustancias, condicionan la evolución a síntomas psicóticos y desarrollo de psicosis. El pico de diagnóstico de trastornos por uso o conductas adictivas según algunos estudios es 19,5 y un segundo pico 44,5. El espectro esquizofrénico y otros trastornos psicóticos primarios a los 20,5 promedio (Solmi et al., 2022).

A pesar de la alta prevalencia y el impacto significativo en los resultados, la etiología de los trastornos por consumo en individuos con esquizofrenia sigue siendo poco conocida (Coustals et al., 2020). Las personas con esquizofrenia que tienen síntomas más graves son más propensas a tener un trastorno por consumo de alcohol. Existe evidencia de un riesgo genético compartido para los trastornos por consumo de drogas y la esquizofrenia. Comparten anomalías en el sistema dopaminérgico mesolímbico, lo que afecta la recompensa a las drogas, la sensibilización y el deseo (Ward et al., 2023).

La tasa de mortalidad en pacientes con esquizofrenia es de 2 a 3 veces mayor que en la población general (Laurson et al., 2012; McGrath et al., 2008; Saha et al., 2007), lo que conduce a una reducción de la esperanza de vida de 10 a 25 años (Laurson et al., 2012). Antes del suicidio y los accidentes, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y las enfermedades respiratorias, son las principales causas de este exceso de mortalidad (Crump et al., 2013; Olfson et al., 2015), lo que convierte al tabaco en un importante problema de salud pública en estos pacientes. Su riesgo de fumar es de 2 a 5 veces mayor en comparación con la población general, con una prevalencia de tabaquismo del 70 % (Hartz et al., 2014). Los pacientes con esquizofrenia también presentan un mayor consumo de tabaco, una mayor dependencia de la nicotina y una menor tasa de abandono del hábito tabáquico que la población general (de León y Díaz, 2005).

Los fumadores con esquizofrenia han reducido las tasas de abandono del hábito de fumar, extraen más nicotina por cigarrillo y fuman un mayor número de cigarrillos más fuertes, todos indicadores de una mayor dependencia de la nicotina que otros fumadores (Dalack et al., 1998, de León y Díaz, 2005, Hughes y Mather, 1986).

### 36.1. Relación entre la esquizofrenia y adicciones

La esquizofrenia y el consumo de sustancias afectan las vías compartidas de dopamina. La esquizofrenia se caracteriza por una señalización dopaminérgica hiperactiva en el circuito mesolímbico y una señalización dopaminérgica hipoactiva en el circuito mesocortical.

Los síntomas positivos (delirios y alucinaciones) se han atribuido a un exceso de dopamina en el sistema mesolímbico, mientras que los síntomas negativos y el deterioro cognitivo fueron asociados con niveles bajos de dopamina en la corteza prefrontal. Las sustancias adictivas conducen de forma aguda a una mayor liberación de dopamina en el sistema mesolímbico. Por tanto, se ha propuesto que los individuos con esquizofrenia puedan utilizar sustancias para mejorar el déficit relativo de dopamina en el sistema mesolímbico. Además, se ha sugerido que el deterioro cognitivo en la esquizofrenia puede desinhibir la conducta de búsqueda de recompensa en forma de consumo de sustancias.

La relación entre el consumo de sustancias y esquizofrenia, llamada también patología dual, implica cuatro hipótesis no excluyentes:

1. El “modelo de diátesis-estrés” postula que el consumo de sustancias es un factor estresante ambiental que puede precipitar la aparición de la esquizofrenia en individuos vulnerables a la psicosis.
2. La esquizofrenia causa el uso de sustancias: la “hipótesis de la automedicación” propone que las personas con esquizofrenia usan sustancias para reducir los síntomas de su trastorno o para contrarrestar los efectos secundarios de la medicación antipsicótica (Khantzian, 1997).
3. La esquizofrenia y el consumo de sustancias tienen un origen compartido: se han sugerido anomalías compartidas en la transmisión dopaminérgica es triada como un mecanismo fisiopatológico común (da Silva et al., 2008). Han propuesto que las anomalías en la formación del hipocampo y la corteza frontal conducen a una señalización dopaminérgica y glutamatérgica desregulada en el núcleo accumbens, lo que aumenta los efectos reforzantes de la recompensa de la droga y reduce el control inhibitorio sobre el comportamiento de búsqueda de drogas (Chambers et al., 2001).
4. La esquizofrenia y el consumo de sustancias se refuerzan mutuamente (Mueser et al., 1998). Esta hipótesis sugiere que un estado hipodopaminérgico, que puede ser inducido por el uso crónico de sustancias o medicamentos antipsicóticos, resulta en un mayor uso de sustancias y una mayor carga de síntomas psicóticos en personas con esquizofrenia.

Se ha demostrado que las sustancias que toman regularmente los pacientes con esquizofrenia tienen efectos directos en las partes del cerebro que se cree que están afectadas por los procesos patológicos de

la psicosis (Quinn et al., 2018). El consumo de sustancias no solo parece aumentar el riesgo de adquirir síntomas psicóticos, sino que también tiende a tener un impacto negativo en el curso de la esquizofrenia, ya que los pacientes informan síntomas más positivos, mayores tasas de incumplimiento del tratamiento y mayores tasas de recaída (Hartz et al., 2017; Crockford y Addington, 2017).

### 36.2. Clínica

Los síntomas psicóticos relacionados a consumo pueden parecerse a los de la esquizofrenia aguda y debe hacerse un diagnóstico diferencial, muchas veces longitudinal (Harris y Batki, 2000). Por ejemplo, la psicosis por cocaína puede diferir de la esquizofrénica aguda en que está marcada por un menor trastorno del pensamiento y de ideas delirantes extrañas y menos síntomas negativos tales como alogia y falta de atención (Roncero et al., 2012). Las alucinaciones pueden ser auditivas, visuales o táctiles (las dos últimas son mucho más frecuentes con el consumo de cocaína que en la esquizofrenia) (Caton et al., 2005).

Las alucinaciones táctiles son especialmente típicas de la psicosis asociada a estimulantes e incluyen la sensación de algo (por ejemplo, insectos) que se arrastra bajo la piel (“hormigueo”).

Aproximadamente 65-70 % de los consumidores crónicos de cocaína presentan síntomas paranoides transitorios que suelen resolverse tras 24-48 h de abstinencia. En una serie de 100 cocainómanos (Caballero, 1998), la psicosis cocaínica se clasificó en leve, moderada y grave en función de la importancia y la duración de los síntomas, la afectación del pensamiento, la percepción y la motilidad. En esta serie, la psicosis no se asoció a los años de consumo ni a la cantidad consumida en el último año o mes, pero sí al uso de vías rápidas, al género masculino y a la presencia de ciertos rasgos de personalidad de los grupos A y C del DSM-IV.

En la esquizofrenia, los trastornos por consumo de drogas se asocian con una mayor gravedad de los síntomas positivos (Pencer y Addington, 2003), más ideación suicida (Hawton et al., 2005), agresión y violencia (Fulwiler et al., 1997), menos adherencia al tratamiento (Janssen et al., 2006) y más recaídas (Drake et al., 1998) y hospitalizaciones (Swofford et al., 1996). Además, las personas con esquizofrenia con trastornos por consumo tienen un mayor riesgo de conflicto con los miembros de la familia y los proveedores (Barrowclough et al., 2005), falta de vivienda e inestabilidad de la vivienda (Drake et al., 1991), lo que

subraya la necesidad crítica de comprender mejor las interrelaciones entre los trastornos por consumo y la esquizofrenia.

### 36.3. Tratamiento

Las intervenciones psicosociales y la psicoeducación son prioritarias para prevención de avances en estadios en adicciones. La modalidad de hospital de día e internación en comunidad terapéutica debe ser tenida en cuenta en pacientes con patología dual para lograr desintoxicación y deshabitación sostenida (Waisman Campos y Benabarre, 2017).

Los tratamientos farmacológicos para los SUD están infrautilizados en las personas con esquizofrenia, ya que estas tienen menos probabilidades de recibir tratamiento para las SUD en comparación con las personas sin esquizofrenia (Kivimies et al., 2018; Huang et al., 2013). Aunque la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) no ha aprobado medicamentos antipsicóticos específicamente para el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias, se cree que los medicamentos antipsicóticos de segunda generación, como la olanzapina (Littrell et al., 2001), la quetiapina (Potv2in et al., 2006), la risperidona (Rubio et al., 2006) y el aripiprazol (Beresford et al., 2005), tienen cierta eficacia para tratar los trastornos por consumo de sustancias, posiblemente a través de la modulación de las vías de la serotonina, la histamina y la norepinefrina (Sattar et al., 2004).

Por el contrario, los medicamentos antipsicóticos de primera generación pueden ser menos eficaces, y tal vez perjudiciales para el tratamiento del trastorno por consumo de sustancias, debido a su fuerte antagonismo con la dopamina, lo que podría aumentar el deseo y exacerbar la disfunción dopaminérgica mesolímbica de la esquizofrenia (Green et al., 1999). Algunos han sugerido que los antipsicóticos de alta potencia pueden aumentar el riesgo de consumo de sustancias (Green et al., 2002).

Curiosamente, la clozapina ha demostrado consistentemente efectos beneficiosos para el uso concurrente de sustancias, probablemente debido a su perfil farmacológico único de bloqueo débil del receptor D2, potente bloqueo del receptor noradrenérgico alfa2 y aumento significativo de norepinefrina (Green et al., 1999). El tratamiento con clozapina se ha asociado con reducciones en el uso de sustancias, disminución del deseo (Yovell et al., 1994) y aumento de las tasas de abstinencia en múltiples SUD (Marcus et al., 1995). En la esquizofrenia resistente al tratamiento, se obser-

vó que la clozapina era igualmente eficaz para aquellos con y sin antecedentes de consumo de sustancias (Buckley et al., 1994). Existe evidencia emergente que sugiere que la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) también puede ser un tratamiento efectivo para el trastorno por consumo de drogas y la esquizofrenia concurrentes, particularmente para el consumo de tabaco y cannabis (Johnstone et al., 2022; Ward et al., 2023). Las intervenciones psicosociales también pueden ser tratamientos eficaces.

Con respecto a los fármacos específicos de adicciones:

- **Alcohol:** la naltrexona (Petrakis et al., 2004), el disulfiram (Mueser et al., 2003) y la vareniclina son eficaces en personas con esquizofrenia y trastorno por consumo de alcohol concurrentes. Sin embargo, la vareniclina no fue bien tolerada (Meszaros et al., 2013) y el disulfiram tiene un riesgo teórico de empeorar la psicosis porque inhibe la dopamina beta-hidroxilasa; este fenómeno parece ser bastante raro en la práctica clínica (Das et al., 2017). Por el contrario, el acamprosato no redujo el consumo de alcohol más que el placebo (Ralevski et al., 2011).
- **Tabaco:** varios estudios demuestran que la vareniclina, el bupropión y la terapia de reemplazo de nicotina aumentan la abstinencia en fumadores con esquizofrenia (Evins et al., 2021; Evins et al., 2015). Ningún ensayo controlado de estos agentes en fumadores con esquizofrenia ha observado un aumento de eventos adversos neuropsiquiátricos distintos de los trastornos del sueño (Anthenelli et al., 2016; Gibbons et al., 2013). La citisina (no disponible aún en la Argentina) es comparable a la vareniclina (retirada del mercado), con menos eventos adversos (Ofori et al., 2023). Dado que el tabaquismo se asocia con un aumento del aclaramiento hepático de muchos fármacos psicotrópicos, se recomienda que los médicos vigilen a los pacientes que reducen o dejan de fumar y consideren ajustar la dosis en consecuencia (Evins et al., 2015).
- **Opioides:** la metadona es eficaz para el trastorno por consumo de opioides en personas con esquizofrenia (Lamont et al., 2020; Gimelfarb et al., 2020). Pocos estudios investigaron la buprenorfina; uno observó que los individuos con esquizofrenia tenían tasas de retención más bajas y pruebas de detección de drogas más positivas que otros grupos de pacientes con diagnóstico dual (Gerra et al., 2006). Las personas con esquizofrenia pueden beneficiarse de dosis más altas de buprenorfina (Maremmani et al., 2016). La adherencia a la metadona puede duplicar

la probabilidad de adherencia a los antipsicóticos en personas con diagnóstico dual (Rezansoff et al., 2019). Hasta donde sabemos, no se han realizado estudios de naltrexona en esta población de pacientes. Sin embargo, la metadona (Brizer et al., 1985) y la naltrexona (Clark et al., 2019) pueden aliviar los síntomas psicóticos en personas sin TUS.

El consumo de múltiples sustancias psicoactivas constituye una tendencia creciente en la población general. Sin embargo, en la actualidad no existen tratamientos farmacológicos aprobados específicamente para los trastornos por consumo de cannabis ni de estimulantes. En este contexto, han cobrado relevancia ciertos fármacos con potencial transdiagnóstico en el abordaje de las adicciones, lo que abre nuevas perspectivas terapéuticas. Resulta, por tanto, necesario profundizar en el estudio del impacto del policonsumo en pacientes con esquizofrenia, adoptando un enfoque más pragmático y acorde con los patrones actuales de uso de sustancias.

### 37. Comportamiento suicida y suicidio en esquizofrenia

El riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia es entre 20 y 50 veces superior al de la población general: entre el 25 y el 50 % de los pacientes intentan suicidarse, mientras que entre el 4 y el 13 % mueren por suicidio (Meltzer, 2001; Hor y Taylor, 2010). Un metaanálisis, llevado a cabo por Correll y colaboradores (2022) reveló que, entre todas las causas específicas de mortalidad en pacientes con esquizofrenia, la muerte por suicidio era la más elevada —hasta 9,7 veces— en comparación con la población general. Esto sugiere que el suicidio es el mayor factor de riesgo relativo de mortalidad en estos pacientes (Correll et al., 2022). En el estudio CENSESQ realizado en la Argentina, que estudió la conducta suicida en pacientes esquizofrénicos ambulatorios con satisfactorio cumplimiento del tratamiento y fase de estabilización con un seguimiento de 10 años, se reportaron índices similares de mortalidad por suicidio que los informados en otros estudios (Goldchuk, 2010).

Las investigaciones han demostrado sistemáticamente que este riesgo de suicidio es mayor durante las primeras fases de la enfermedad, incluidos los primeros meses o años tras el diagnóstico inicial de trastorno psicótico (Moe et al., 2022; Pompili et al., 2011). Por ejemplo, un reciente estudio poblacional a gran escala demostró que uno de cada 58 individuos con trastornos del espectro esquizofrénico murió por sui-

cidio en los primeros 4 años tras su diagnóstico inicial (Zaheer et al., 2020).

Se ha sugerido que varios factores pueden influir en la relación entre la esquizofrenia y la conducta suicida. Como resultado de una revisión sistemática se postuló que los intentos de suicidio previos, los antecedentes de depresión, el abuso de sustancias, la agitación, la discapacidad intelectual, la falta de adherencia al tratamiento y el duelo reciente se asociaron con la conducta suicida (Hawton et al., 2005). Basándose en estos hallazgos, otros factores de riesgo de suicidio reportados fueron ser más joven, estar soltero, el sexo, la edad de inicio, el *insight*, padecer trastornos del sueño, los síntomas afectivos, el número de ingresos psiquiátricos y el período durante o tras el alta psiquiátrica (Barrett et al., 2015; Popovic et al., 2014).

Un estudio que exploró la relación entre la conducta suicida en pacientes con esquizofrenia y las funciones cognitivas (funciones ejecutivas, toma de decisiones, flexibilidad cognitiva e impulsividad) y el *insight*, examinó en qué pueden afectar las funciones cognitivas a la conducta suicida en esquizofrénicos. Concluyó que los pacientes esquizofrénicos con intentos de suicidio tenían mayores tasas de hospitalización, mayor autorreflexividad, menor seguridad en sí mismos y mayor impulsividad (Calli et al., 2023).

Alto rendimiento en las funciones cognitivas, concretamente en velocidad psicomotora, la fluidez verbal, la memoria verbal, la memoria de trabajo y la función ejecutiva, se ha asociado con la suicidabilidad (Sánchez-Gutiérrez et al., 2022; Sastre-Buades et al., 2023). Se sabe que un fuerte apoyo social y el matrimonio disminuyen el riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, estas variables están rodeadas de una serie de factores de confusión (Villa et al., 2018).

Se han reportado algunas variaciones biológicas y bioquímicas en los pacientes esquizofrénicos con comportamiento suicida. Por ejemplo, se ha observado niveles bajos de colesterol y que esto constituye riesgo de suicidio en pacientes con psicosis (Shrivastava et al., 2017). Además fueron descritas concentraciones más elevadas de TSH en la fase inicial de la psicosis, en la que el riesgo de suicidio es mayor. Es decir, los niveles bajos de hormonas tiroideas están relacionados con un mayor potencial suicida (Shrivastava et al., 2016). Por otro lado, en la esquizofrenia, se han observado niveles bajos de BDNF en pacientes con intentos de suicidio. (Notaras et al., 2015). Por último, Ma y colaboradores evaluaron pacientes esquizofrénicos con primer episodio psicótico, con y sin mediación. Examinaron glucosa

plasmática y un modelo de homeostasis del índice de resistencia a la insulina. Concluyeron que los pacientes con esquizofrenia y comportamiento suicida mostraron puntuaciones más altas en HAMD, subescala positiva de PANSS, así como niveles más altos de glucosa plasmática en ayunas (Ma et al., 2024).

La clozapina es un fármaco antipsicótico atípico para tratar a personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que no han respondido a otros antipsicóticos. Es el único fármaco con una indicación específica de la FDA para reducir el riesgo de conductas suicidas recurrentes entre pacientes de riesgo con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. La aprobación reglamentaria se basó, en gran medida, en los resultados del Ensayo Internacional de Prevención del Suicidio (Meltzer et al., 2003), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de 2 años de duración. El ensayo comparó la clozapina con la olanzapina en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo con alto riesgo de suicidio, determinado por intentos de suicidio previos o ideación suicida actual. El comportamiento suicida se redujo significativamente entre los pacientes tratados con clozapina frente a los tratados con olanzapina. Menos pacientes tratados con clozapina intentaron suicidarse; requirieron hospitalizaciones o intervenciones de rescate para prevenir el suicidio; o requirieron tratamiento concomitante con antidepresivos, ansiolíticos o soporíferos. En total, cinco pacientes tratados con clozapina frente a tres tratados con olanzapina murieron por suicidio durante el estudio (Meltzer et al., 2003). A pesar del perfil antisuicida único de la clozapina, tiende a ser infrautilizada (Corrales, 2022).

En un estudio comparativo sobre la efectividad de los antipsicóticos en el comportamiento suicida en esquizofrénicos en Finlandia y Suecia, la clozapina fue el único antipsicótico asociado con un menor riesgo de intento de suicidio o suicidio consumado entre los pacientes con esquizofrenia. Se sugirió que debe considerarse como tratamiento de primera línea para los pacientes de alto riesgo (Taipale et al., 2021).

En otro estudio realizado en Dinamarca se llegó a las mismas conclusiones, además no se encontró mayor mortalidad por causas cardiovasculares entre los pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina. También advirtieron que los clínicos deben vigilar cuidadosamente a los pacientes a los que se les ha retirado la clozapina durante el primer año, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de suicidio (van Der Zalm et al., 2021).

Por otro lado, en un estudio revisaron los registros estatales de autopsias de la Oficina del Médico Forense de Maryland, EE.UU., encontraron que los individuos clozapina-positivos tenían probabilidades significativamente menores de suicidio en comparación con los individuos olanzapina-positivos (Lee et al., 2023).

La discontinuación del tratamiento con clozapina se asocia con un incremento significativo del riesgo de intentos de suicidio y de muerte por suicidio en comparación con su continuidad. La evidencia disponible sugiere que el principal efecto de la clozapina en la prevención del suicidio radica en la reducción de las conductas suicidas recurrentes en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que presentan un riesgo crónico, determinado por antecedentes clínicos y la presencia reciente de ideación o conductas suicidas. Sin embargo, aún no está completamente establecido si la clozapina logra reducir de manera significativa la mortalidad por suicidio en esta población (Zisook et al., 2023).

Popovic y colaboradores propusieron 14 recomendaciones clínicas de prevención del suicidio en la esquizofrenia:

1. Los pacientes hospitalizados con esquizofrenia deben ser vigilados estrechamente si presentan alguno de los siguientes síntomas: antecedentes de intento de suicidio, estado de ánimo depresivo o mayores tasas de ingresos psiquiátricos.
2. Debe realizarse una evaluación inmediata del riesgo de suicidio en todos los pacientes tras su ingreso.
3. Es necesario un seguimiento estrecho y un tratamiento ambulatorio de los pacientes inmediatamente después del alta hospitalaria.
4. Los antecedentes familiares de suicidio deben tenerse en cuenta en todos los pacientes a la hora de evaluar el riesgo de suicidio y administrar intervenciones.
5. Los pacientes más jóvenes con esquizofrenia y aquellos en el curso temprano de la enfermedad deben ser monitorizados más estrechamente dado el alto riesgo suicida.
6. La presencia de un abuso de drogas comórbido debe investigarse en todos los pacientes con esquizofrenia.
7. La presencia de estado de ánimo depresivo y desesperanza debe ser cuidadosamente evaluada en todos los pacientes con esquizofrenia.
8. Todos los pacientes con esquizofrenia deben ser interrogados directamente sobre la presencia de ideación suicida durante cada entrevista clínica.

9. La adherencia al tratamiento debe ser verificada durante cada entrevista clínica.
10. La impulsividad debe ser evaluada en todos los pacientes diagnosticados de esquizofrenia.
11. Los servicios de hospitalización deben disponer de todos los medios razonables necesarios para prevenir las conductas suicidas en el medio hospitalario.
12. Los cuidadores (familiares directos o personas que viven con el paciente) de personas diagnosticadas de esquizofrenia que hayan expresado ideación suicida deben ser informados de los medios disponibles para la prevención del suicidio.
13. En presencia de un intento de suicidio previo en un paciente diagnosticado con esquizofrenia, se debe realizar una anamnesis exhaustiva tanto del paciente como de sus cuidadores, y evaluar las circunstancias relacionadas con el intento suicida.
14. Los pacientes diagnosticados de esquizofrenia en episodio agudo que expresen ideación suicida deben ser hospitalizados.

En conclusión, el abordaje del suicidio en pacientes con esquizofrenia requiere una estrategia integral y multidisciplinaria, así como una exhaustiva evaluación para detectar el riesgo del comportamiento suicida. Es fundamental considerar que pacientes presentan un riesgo elevado debido a factores como: edad de inicio de los síntomas; presencia de síntomas positivos y negativos; aislamiento social y comorbilidades psicológicas, como la depresión; relativo buen rendimiento cognitivo, así como el *insight*. Las estrategias farmacológicas con mayor evidencia deben ser consideradas al momento de tratar el comportamiento suicida en pacientes esquizofrénicos. El tratamiento integral debe incluir el abordaje psicosocial y la psicoeducación de los familiares.

### 38. Esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT)

La esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT) constituye uno de los principales desafíos terapéuticos en la psiquiatría contemporánea y representa una proporción significativa de la carga clínica asociada a la esquizofrenia. En este contexto, el Consenso Argentino sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Esquizofrenia Resistente al Tratamiento propone una definición operativa destinada a mejorar la identificación clínica de esta condición y orientar la toma de decisiones terapéuticas.

De acuerdo con este consenso, la ERT se define como la falta de respuesta clínica adecuada tras el tratamiento con al menos dos antipsicóticos, uno de

los cuales debe corresponder a un antipsicótico de segunda generación, administrados durante un período mínimo de seis semanas, a dosis equivalentes iguales o superiores a 600 mg de clorpromazina, o a dosis terapéuticas plenas en el caso de antipsicóticos de segunda generación. Esta definición no contempla la inclusión de intervenciones psicosociales dentro de los criterios diagnósticos de resistencia al tratamiento (Corrales et al., 2021).

Sin embargo, la caracterización clínica de la ERT puede enriquecerse mediante la incorporación de especificadores clínicos, los cuales permiten describir con mayor precisión el perfil sintomático predominante. En este sentido, la presencia de síntomas positivos persistentes, síntomas negativos predominantes o alteraciones cognitivas podría contribuir a una mejor delimitación fenotípica de la enfermedad y debería considerarse en futuras definiciones operativas de ERT.

La heterogeneidad en la respuesta al tratamiento con fármacos antipsicóticos (APD) se observa a lo largo de todo el curso de la esquizofrenia. Algunos subgrupos de pacientes mantienen respuesta terapéutica durante toda la evolución del trastorno; otros desarrollan resistencia al tratamiento tras varios años de buena respuesta clínica; mientras que un tercer grupo presenta respuesta insuficiente desde el primer episodio psicótico (Kinon, 2019). Por esto, el momento de aparición de la resistencia al tratamiento a lo largo del curso de la enfermedad puede tener implicancias relevantes en la presentación clínica, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, el pronóstico y la gravedad del trastorno, así como en las estrategias terapéuticas. Esta variabilidad clínica refleja, en parte, la diversidad observada en los pacientes con ERT, quienes difieren en múltiples dimensiones, incluyendo la respuesta a clozapina, la definición operativa utilizada para identificar la resistencia al tratamiento y los dominios sintomáticos predominantes resistentes, tales como síntomas positivos, negativos o cognitivos (Howes et al., 2014).

En este contexto, se han propuesto diferentes modelos explicativos. La hipótesis del continuo plantea que una fisiopatología más grave se asocia con una menor respuesta al tratamiento antipsicótico. En contraste, la hipótesis categorial sugiere que los pacientes con ERT presentan una fisiopatología cualitativamente distinta a la observada en la esquizofrenia sensible al tratamiento. Diversos factores genéticos, del neurodesarrollo, conductuales, etnoculturales y neurobiológicos fueron asociados con una respuesta terapéutica

deficiente o con peores desenlaces clínicos en la esquizofrenia (Kahn et al., 2015; Radua et al., 2018).

Uno de los predictores clínicos más robustos de resistencia al tratamiento es la falta de respuesta temprana al tratamiento antipsicótico durante el episodio agudo, que puede anticipar la persistencia de una respuesta insuficiente a lo largo del curso terapéutico (Howes et al., 2022). Entre los factores asociados con un mayor riesgo de ERT se han descrito la aparición temprana de la enfermedad, el sexo masculino, el deterioro funcional global durante los primeros años de evolución, la duración prolongada de la psicosis no tratada, la recaída temprana y el consumo de sustancias (Correll y Howes, 2021).

Desde el punto de vista neurobiológico, la ERT podría caracterizarse por mecanismos fisiopatológicos distintos de los observados en la esquizofrenia sensible al tratamiento. Diversos estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) con L-DOPA han demostrado que algunos pacientes con ERT presentan niveles normales de síntesis y liberación dopaminérgica en el estriado, en contraste con los pacientes que responden al tratamiento antipsicótico, quienes suelen mostrar una mayor actividad dopaminérgica estriatal (Demjaha et al., 2014). Diversos estudios han demostrado niveles elevados de glutamato en la corteza cingulada anterior (ACC) en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, estos hallazgos sugieren que las alteraciones en los metabolitos glutamatérgicos de la ACC podrían constituir un rasgo biológico compartido de la resistencia a los antipsicóticos, incluida la clozapina (Iwata et al., 2019; Ochi et al., 2022).

De forma complementaria, estudios de espectroscopia por resonancia magnética (MRS) han evidenciado aumento de la actividad glutamatérgica en la corteza cingulada anterior en pacientes con ERT (Egerton et al., 2012; Uno y Coyle, 2019). Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que, al menos en un subgrupo de pacientes, la ERT podría estar asociada a una fisiopatología predominantemente glutamatérgica más que dopaminérgica. Asimismo, algunos estudios han sugerido que los pacientes con ERT podrían presentar reducciones del volumen de sustancia gris cerebral en comparación con pacientes con esquizofrenia sensible al tratamiento, aunque estos hallazgos no han sido consistentes en todos los estudios, posiblemente debido a la heterogeneidad clínica de esta población y a la falta de uniformidad en la definición de ERT (Nakajima et al., 2015).

Un aspecto fundamental en el proceso diagnóstico es la evaluación de la pseudoresistencia, la cual implica descartar factores potencialmente modificables que puedan explicar una aparente falta de respuesta terapéutica. Entre estos factores se incluyen dosis inadecuadas de antipsicóticos, duración insuficiente de los ensayos terapéuticos, falta de adherencia al tratamiento y la presencia de comorbilidades médicas o psiquiátricas (Samara et al., 2025). La adherencia al tratamiento constituye un determinante clave de la evolución clínica en pacientes con esquizofrenia. Con el objetivo de mejorarla, pueden implementarse diferentes estrategias terapéuticas, como el acompañamiento terapéutico, los programas de hospital de día y la utilización de antipsicóticos de acción prolongada (*long-acting injectable antipsychotics*, LAI) (Corrales et al., 2021).

Desde el punto de vista clínico, la ERT puede clasificarse en ERT primaria y ERT secundaria. La ERT primaria se define como aquella que aparece tempranamente en el curso de la enfermedad, generalmente dentro de los primeros cinco años desde el inicio del trastorno, mientras que la ERT secundaria se desarrolla posteriormente, tras un período inicial de respuesta al tratamiento antipsicótico. Se estima que hasta un 34 % de los casos de ERT corresponden a formas primarias (Lally et al., 2016). Un estudio reportó que, en un algoritmo terapéutico aplicado al tratamiento del primer episodio de esquizofrenia, aproximadamente el 25 % de los pacientes no respondió al tratamiento inicial con risperidona u olanzapina, y de estos, cerca del 80 % tampoco respondió al cambio al otro antipsicótico. Estos hallazgos sugieren que un subgrupo de pacientes podría presentar ERT primaria, caracterizada por síntomas que no estarían mediados principalmente por hiperactividad dopaminérgica ni mejorarían mediante el bloqueo del receptor D2 (Agid et al., 2011). De manera interesante, tras el fracaso de estos dos tratamientos, alrededor del 75 % de los pacientes mostró una respuesta adecuada al tratamiento con clozapina, lo que sugiere que este fármaco podría actuar mediante mecanismos neurobiológicos que exceden el antagonismo dopaminérgico D2.

Sin embargo, estos estudios presentan algunas limitaciones metodológicas, entre ellas la ausencia de cegamiento del tratamiento, el tamaño reducido de las muestras y la posible influencia de factores farmacogenéticos. Por ejemplo, tanto la risperidona como la olanzapina se metabolizan principalmente a través de CYP2D6, por lo que los metabolizadores ultrarrápi-

dos podrían presentar niveles plasmáticos reducidos y, en consecuencia, una menor probabilidad de respuesta, mientras que la respuesta a la clozapina — cuyo metabolismo depende en menor medida de esta vía— podría no verse afectada de la misma manera (Kahn et al., 2015).

Por otra parte, la ERT secundaria podría desarrollarse a lo largo del curso de la enfermedad debido a diferentes mecanismos, entre ellos la progresión del proceso patológico subyacente o el desarrollo de tolerancia farmacológica al antagonismo dopaminérgico. Se ha observado que los pacientes pueden experimentar una disminución progresiva de la respuesta a los antipsicóticos con cada recaída psicótica subsecuente (Egerton et al., 2012). De forma alternativa, el tratamiento antipsicótico crónico podría inducir adaptaciones neurobiológicas del sistema dopaminérgico, como la supersensibilidad dopaminérgica, fenómeno que ha sido relacionado con la denominada psicosis por supersensibilidad y que podría contribuir al desarrollo de resistencia secundaria al tratamiento (Demjaha et al., 2014).

Desde el punto de vista terapéutico, clozapina constituye el tratamiento de elección en pacientes que no han respondido adecuadamente a dos antipsicóticos administrados a dosis y duración terapéuticas adecuadas, siendo el fármaco con mayor evidencia de eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento. Sin embargo, hasta el 40–60 % de los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT) no responden adecuadamente incluso al tratamiento con clozapina, a pesar de una dosificación óptima y adecuada adherencia, y son clasificados como esquizofrenia ultrarresistente al tratamiento (ERT ultrarresistente, UTRS) (Luykx et al., 2023). Estos individuos representan un subgrupo particularmente grave y refractario, lo que pone de relieve la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Otros abordajes farmacológicos —como la potenciación con estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos o la terapia electroconvulsiva (TEC)— suelen producir beneficios modestos o inconsistentes (Wagner et al., 2020; Barone et al., 2025).

La búsqueda de estrategias terapéuticas para la esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT), tanto más allá del uso de clozapina como en combinación con este fármaco, ha cobrado creciente interés en los últimos años. Estas aproximaciones terapéuticas pueden agruparse, de manera general, en tres líneas principales de investigación. En primer lugar, se ha explorado la estrategia de potenciación mediante la adición

de un segundo antipsicótico de segunda generación, como la amisulprida, con el objetivo de optimizar el control sintomático en pacientes con respuesta parcial a clozapina. En segundo lugar, se ha propuesto la combinación de clozapina con antipsicóticos que presenta un perfil farmacodinámico significativamente diferente, particularmente aquellos con mecanismos de acción parciales sobre los receptores dopaminérgicos, como aripiprazol o cariprazina. Finalmente, en los últimos años han surgido nuevas estrategias farmacológicas que trascienden el modelo dopaminérgico clásico, orientadas a modular otros sistemas neurotransmisores implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia. Entre estas se incluyen la combinación xanomelina–trospio, así como intervenciones dirigidas a la neurotransmisión glutamatérgica, como el benzoato de sodio y diversos D-aminoácidos (de Bartolomeis et al., 2022; Lin et al., 2020).

Finalmente, el Consenso Argentino sobre Tratamiento de la Esquizofrenia Resistente al Tratamiento delimitó recomendaciones para el manejo de la ERT (*ver Cuadro 8*).

Durante el desarrollo del Consenso Argentino sobre el Manejo de la Esquizofrenia, el panel de expertos realizó una revisión exhaustiva de la literatura científica disponible sobre el manejo de la esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT). En este proceso, se examinaron críticamente las inconsistencias presentes en las definiciones existentes, con el objetivo principal de perfeccionar y superar las limitaciones de los conceptos actuales de resistencia al tratamiento (Corrales et al., 2021). Proponemos un refinamiento de los modelos de estadificación clínica basado en el concepto de resistencia, estructurado en tres niveles jerárquicos de certeza: ERT posible, probable y definida (*ver Cuadro 8*). Esta estructura de tres niveles se sustenta en iniciativas previas de consenso nacional y en el trabajo multidisciplinario continuo desarrollado por el mismo grupo de expertos, integrando principios de optimización terapéutica, verificación de la adherencia y exclusión de la pseudoresistencia dentro de un marco de estadificación estructurado. El nivel de ERT posible corresponde a la definición convencional de resistencia al tratamiento, caracterizada por una respuesta insuficiente a dos ensayos adecuados con antipsicóticos. En esta etapa, la aparente falta de respuesta aún puede explicarse por adherencia incompleta, exposición insuficiente al fármaco, cambios prematuros de tratamiento, consumo de sustancias o factores contextuales y psicosociales. El nivel de ERT probable incorpora la verificación objetiva de la adherencia mediante

**Cuadro 8.** Clasificación de la esquizofrenia resistente al tratamiento basada en el concepto de resistencia

Nivel de resistencia	Categoría	Criterio principal	Método de verificación	Principal fuente de incertidumbre abordada	Implicancias clínicas
Nivel 1	ERT Posible	Respuesta insuficiente a $\geq 2$ ensayos adecuados con antipsicóticos (dosis y duración adecuadas).	Documentación clínica de los ensayos terapéuticos realizados.	Adherencia incompleta; exposición insuficiente al fármaco; factores contextuales.	Optimizar el tratamiento; reforzar la adherencia; considerar uso de LAI.
Nivel 2	ERT Probable	Persistencia de la falta de respuesta pese a una administración del tratamiento verificada.	Tratamiento con antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI)	Falta de adherencia e ingesta inconsistente.	Iniciar evaluación para clozapina; considerar monitoreo terapéutico de fármacos (TDM).
Nivel 3	ERT Definida	Persistencia de la falta de respuesta con exposición biológica adecuada confirmada.	Monitoreo terapéutico de fármacos (TDM) y/o evaluación farmacogenética.	Variabilidad farmacocinética y metabólica	Inicio precoz de clozapina; considerar intervenciones avanzadas.

tratamiento sostenido con antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI), bajo monitoreo clínico estructurado. El nivel de ERT definida requiere la confirmación de una exposición biológica adecuada mediante monitoreo terapéutico de fármacos (TDM) y, cuando esté disponible, evaluación farmacogenética. Con el fin de mejorar la reproducibilidad y la aplicabilidad clínica, se definieron criterios operativos para cada nivel de resistencia, incluyendo umbrales estandarizados de gravedad sintomática (por ejemplo, CGI-S  $\geq 4$ , PANSS  $\geq 60$ , GAF  $\leq 50$ ), duración mínima del tratamiento con LAI (3–6 meses) y requisitos específicos de TDM para los distintos antipsicóticos. Asimismo, se incorporaron especificadores temporales y clínicos. Los especificadores temporales (temprana  $\leq 5$  años versus tardía  $> 5$  años) se derivaron de datos provenientes de cohortes longitudinales, mientras que los especificadores clínicos siguen un enfoque dimensional que abarca los dominios negativo, cognitivo y afectivo (*ver Cuadro 9*).

El panel nacional de expertos desarrolló este marco conceptual basado en consenso mediante revisiones iterativas de la literatura, discusiones estructuradas de expertos y un proceso Delphi formal. Los participantes evaluaron 10 ítems distribuidos en cuatro dominios utilizando una escala Likert de cinco puntos, definiéndose previamente el consenso como un acuerdo  $\geq 75\%$ . Todos los ítems alcanzaron consenso.

Proponemos un marco de estadificación clínica informado por el concepto de resistencia que integra la trayectoria longitudinal de la enfermedad, las dimensiones sintomáticas, el deterioro funcional y distintos niveles de certeza respecto de la falta de respuesta al tratamiento. El modelo se organiza en torno a la

reducción progresiva de la incertidumbre relacionada con la adherencia terapéutica y la exposición biológica al fármaco. La resistencia al tratamiento se clasifica en tres categorías jerárquicas —posible, probable y definida— que reflejan distintos niveles de verificación de la administración del tratamiento y de la exposición biológica. Los especificadores clínicos y temporales permiten caracterizar tanto la persistencia sintomática como el momento de aparición de la resistencia. El marco enfatiza la exclusión sistemática de causas potencialmente reversibles antes de establecer la clasificación de resistencia y vincula la asignación de cada estadio con estrategias terapéuticas basadas en la evidencia, incluyendo la optimización del tratamiento, la verificación de la adherencia y el inicio oportuno de clozapina.

En resumen, aproximadamente el 30 % de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia no responden al tratamiento con antipsicóticos produciendo una importante carga de la enfermedad. Si bien hay un acuerdo en la definición de la esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT) otras definiciones que incluyan distintas variantes sintomáticas, en conjunto con nuevas estrategias farmacológicas, podrían mejorar el abordaje de la ERT. La clozapina es el único fármaco aprobado para tratar la ERT, sin embargo, uno de cada tres pacientes no responde a él. Existen algunas estrategias disponibles para el tratamiento de los pacientes con ERT que no responden a la clozapina, pero la evidencia de estas estrategias continua siendo escasa y de mala calidad. Asimismo, la incorporación de la resistencia terapéutica verificada dentro de los modelos de estadificación clínica aborda una de las principales limitaciones de los esquemas existentes y proporciona una estructura pragmática para

**Cuadro 9.** Criterios operativos para la clasificación en tres niveles de la esquizofrenia resistente al tratamiento

Dominio	Nivel 1: ERT posible	Nivel 2: ERT probable	Nivel 3: ERT definida
Definición	Se cumplen los criterios convencionales de ERT; la adherencia se asume pero no está verificada.	Síntomas persistentes a pesar de una administración del tratamiento verificada.	Síntomas persistentes a pesar de una exposición biológica adecuada confirmada.
Tratamiento previo	≥2 ensayos adecuados con diferentes antipsicóticos (excluyendo clozapina).	Cumple todos los criterios del Nivel 1.	Cumple todos los criterios del Nivel 2.
Requisito de dosis	≥600 mg/día equivalentes de clorpromazina o dosis terapéutica para antipsicóticos de segunda generación (ASG).	Dosis terapéutica de antipsicótico inyectable de acción prolongada (LAI) mantenida.	Niveles plasmáticos terapéuticos confirmados.
Requisito de duración	≥6 semanas por ensayo terapéutico a dosis objetivo.	≥3–6 meses de tratamiento con LAI.	≥2 antipsicóticos con confirmación mediante monitoreo terapéutico de fármacos (TDM).
Gravedad sintomática	CGI-S ≥4 y/o PANSS total ≥60.	CGI-S ≥4 persistente.	CGI-S ≥4 persistente a pesar de niveles terapéuticos.
Deterioro funcional	GAF ≤50.	GAF ≤50.	GAF ≤50.
Verificación de adherencia	No verificada de manera sistemática.	LAI con fechas de administración documentadas; alternativas: tratamiento supervisado directamente (DOT), recuento de comprimidos o detección de fármacos.	Confirmada mediante TDM.
Exposición biológica	No evaluada.	No requerida.	El TDM confirma niveles plasmáticos dentro o por encima del rango terapéutico; se evalúan factores farmacogenéticos (cuando están disponibles) y modificadores metabólicos.
Criterios para clozapina	No aplicable.	No aplicable.	Si existe ensayo con clozapina: nivel plasmático ≥350 ng/mL.
Intervención clínica principal	Excluir la pseudorresistencia; optimizar la estrategia terapéutica; corregir los factores potencialmente modificables.	Confirmar la administración efectiva del tratamiento; preparar el inicio de clozapina.	Iniciar clozapina con ajuste posológico guiado por monitoreo terapéutico de fármacos (TDM).
Especificadores temporales	Inicio temprano (≤5 años) o tardío (>5 años).	Inicio temprano o tardío.	Inicio temprano o tardío.
Especificadores clínicos	Persistencia de síntomas negativos, cognitivos o afectivos.	Persistencia de síntomas negativos, cognitivos o afectivos.	Persistencia de síntomas negativos, cognitivos o afectivos.

ERT = Esquizofrenia resistente al tratamiento; CGI-S = Clinical Global Impression–Severity; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; GAF = Global Assessment of Functioning; LAI = Antipsicótico inyectable de acción prolongada; TDM = Monitoreo terapéutico de fármacos; DOT = Directly Observed Therapy; ASG = Antipsicóticos de segunda generación.

la atención individualizada. Respaldado por altos niveles de acuerdo entre expertos, este modelo podría reducir la clasificación errónea de pacientes, facilitar intervenciones definitivas más tempranas y favorecer el desarrollo de investigaciones clínicas estratificadas. No obstante, se requieren estudios prospectivos de validación y replicación internacional.

### 39. Esquizofrenia resistente a la clozapina o esquizofrenia ultrarresistente

Aproximadamente el 30 % de los pacientes diagnosticados de ERT y tratados adecuadamente con clozapina no responden al tratamiento. Estos pacientes son conocidos como “resistentes a la clozapina” (Barretto et al., 2009), “superresistentes” (Henna y Elkis, 2007) o “ultrarresistentes” (Mouaffak et al., 2006).

Esta escasa o parcial respuesta a la clozapina parece estar condicionada por los siguientes factores:

- **Factores farmacogenéticos:** variaciones genéticas de los enzimas CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6 pueden desempeñar un importante papel en la eficacia de la clozapina;
- **Factores farmacodinámicos:** la respuesta inadecuada puede estar relacionada con polimorfismos de los genes que regulan en los receptores D1, D3, 5HT<sub>2a</sub>, 5HT<sub>2c</sub>, 5HT<sub>6</sub> (Mancana et al., 2002);
- **Factores neuroestructurales:** existen discrepancias al considerar anomalías estructurales como causa de alteraciones en la eficacia de la clozapina (Arango et al., 2003);
- **Factores metabólicos:** disminución del metabolismo cortical en áreas frontales, podría estar asociado a una peor respuesta a clozapina (Potkin et al., 2003).

Desde hace años la esquizofrenia resistente a la clozapina o ultrarresistente ha sido objeto de múltiples estudios, la mayoría consistentes en pequeñas muestras en las que se observa la evolución de los pacientes tras diferentes estrategias de potenciación de la clozapina mediante la asociación de antipsicóticos, eutimizantes o antidepresivos entre otros, siendo estos pacientes los que podrían consumir más del 97 % de los costos de la esquizofrenia (Davies y Drummond, 1994).

La esquizofrenia ultrarresistente al tratamiento ha sido escasamente definida en la bibliografía consultada. Se han intentado realizar propuestas de definiciones entre las que destaca la propuesta realizada por Mouaffak (Mouaffak et al., 2006) que considera cuatro criterios:

- a. Condición de refractariedad a la clozapina definida como al menos 8 semanas a tratamiento con

clozapina con concentraciones plasmáticas mayores a 350 µg/L con mejoría menor al 20 % del total de la BPRS.

- b. Persistencia de síntomas psicóticos positivos caracterizados por puntuar mayor o igual a 4 (moderado) en al menos 2 de los 4 ítems positivos de la escala BPRS.
- c. Presencia de enfermedad moderadamente severa con una puntuación total BPRS mayor o igual a 45 y una puntuación mayor o igual a 4 (moderada) en la escala ICG.
- d. persistencia de enfermedad sin períodos de mayor estabilidad o mejoría en el funcionamiento social u ocupacional puntuando en la Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG) (Bodlund et al., 1994) menor o igual a 40.

Esta aproximación al concepto de esquizofrenia ultrarresistente al tratamiento aparece por la necesidad por parte de los investigadores de aunar criterios para evitar heterogeneidad metodológica. Del mismo modo, algunos autores han centrado sus esfuerzos en describir predictores de resistencia al tratamiento como síntomas severos, la presencia de graves efectos secundarios como sintomatología extrapiramidal, una temprana edad de inicio del trastorno, así como el subtipo de esquizofrenia paranoide (Umbricht et al., 2002), el sexo masculino o un mayor número de hospitalizaciones (Murray y Van Os, 1998). Sin embargo, no se han hallado predictores específicos de super o ultrarresistencia (Henna y Elkis, 2007).

Han existido intentos por tratar de diferenciar pacientes diagnosticados de esquizofrenia resistente al tratamiento y pacientes diagnosticados de esquizofrenia superresistente al tratamiento mediante el seguimiento durante 6 meses de tres grupos de pacientes con esquizofrenia resistente y ultrarresistente al tratamiento: sin resistencia al tratamiento, resistentes y superresistentes (Henna y Elkis, 2007).

Inicialmente no existen diferencias demográficas entre ambos grupos ni en número de hospitalizaciones, aunque los síntomas presentados por el grupo de superresistentes son más severos además de puntuar más bajo en escalas de calidad de vida. El tratamiento de la esquizofrenia superresistente se basa en la potenciación de la clozapina mediante otros psicofármacos, siendo generalmente un segundo antipsicótico una estrategia altamente frecuente en la práctica clínica (Taylor y Smith, 2009). Los resultados obtenidos por estos autores al realizar un metaanálisis, donde se recogen los datos de potenciación de la clozapina

con diversos psicofármacos durante un período comprendido entre las 6 a las 16 semanas de estudio, permiten concluir que los beneficios terapéuticos de la potenciación comparada con placebo son escasos lo que conlleva importantes repercusiones en la práctica clínica, donde estas estrategias son frecuentes.

Finalmente, cuando los intentos de potenciación de clozapina con otros antipsicóticos fallan, se ha propuesto el cambio de la clozapina a otro antipsicótico, aunque esta estrategia ha demostrado un débil nivel de evidencia (Miller et al., 2004) y la olanzapina es el antipsicótico que se inicia más frecuentemente (Lindenmayer et al., 2002). La terapia electroconvulsiva (Tang y Ungvari, 2003), la estimulación magnética transcranial (Rosa et al., 2007) y la terapia cognitivo conductual (Valmaggia et al., 2005) son otros tratamientos no farmacológicos indicados en el tratamiento de la EST.

### **39.1. Prevalencia, clínica y aspectos psicopatológicos**

Existen pocos datos en el momento actual centrados en los aspectos clínicos y psicopatológicos de la esquizofrenia resistente y ultrarresistente al tratamiento. Un metaanálisis (Hegarty et al., 1994) de la literatura actual sobre el tratamiento de la esquizofrenia observa que, tras la introducción del tratamiento antipsicótico, solo el 48 % de los pacientes que padecen una esquizofrenia tiene una evolución favorable y, en un primer episodio, aproximadamente un 20 % de los pacientes no responden de forma adecuada tras un año de tratamiento (Lieberman et al., 1993). Generalmente se acepta que entre el 20-30 % de los pacientes que padecen esquizofrenia no responden al tratamiento antipsicótico convencional, aunque en recientes revisiones elevan esta cifra hasta el 60 % (Meltzer y Kostakoglu, 2001).

La edad de inicio en la esquizofrenia difiere entre el varón, de 15 a 25 años, y en la mujer, de 25 a 35 años, observándose una influencia del sexo en la evolución de la enfermedad, más favorable y con menor deterioro en el caso de la mujer, a pesar de presentar la misma prevalencia. Estudios demográficos indican una diferencia de aproximadamente 2 años respecto al inicio del trastorno en varones al comparar pacientes que padecen esquizofrenia no resistente al tratamiento con pacientes que padecen esquizofrenia resistente al tratamiento (Meltzer et al., 1997), cuya media de edad en el inicio de la enfermedad ronda los 17 años (comparado con una media de 20 años en varones con esquizofrenia no resistente al tratamiento) (Henna y Elkis, 2007).

Otros autores, en estudios retrospectivos que se centraron en la edad de inicio del trastorno, observan

datos similares en pacientes no resistentes al tratamiento. En este caso, la edad de inicio de la enfermedad se encuentra entre los 21 a 23 años y, en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento y tratados con clozapina, una media de 18 años (Castro y Elkis, 2001).

En relación con el número de episodios de la enfermedad, tiempo de enfermedad no tratada, historia de abusos de tóxicos o complicaciones obstétricas, no se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (Lindenmayer, 2000), así como en la presencia de antecedentes familiares en pacientes refractarios al tratamiento (Meltzer et al., 1997).

En conclusión, podemos indicar como factores demográficos típicos de la ERT el sexo masculino, edad de inicio del trastorno temprana y por lo tanto mayor duración del trastorno, incremento en número de descompensaciones (Huber et al., 2008), pobre estado premórbido, importante tiempo de psicosis no tratada, historia familiar de esquizofrenia y ausencia de factores precipitantes del trastorno.

En relación con la psicopatología, algunos autores han intentado diferenciar a los pacientes incluidos en el grupo de esquizofrenia resistente al tratamiento mediante la aplicación de numerosas escalas. Se realizaron varios intentos tratando de homogeneizar grupos de pacientes diagnosticados de esquizofrenia resistente al tratamiento y medir posteriormente síntomas psicopatológicos con la finalidad de delimitar posibles patrones psicopatológicos en estos pacientes. De esta forma, en un trabajo fueron evaluados 157 pacientes incluidos en el grupo de esquizofrenia resistente al tratamiento aplicando la escala PANSS. Concluyeron que no existen diferencias significativas en relación con pacientes incluidos en el grupo de no resistentes al tratamiento (Lindenmayer et al., 2004).

Mediante el uso de la escala BPRS, el grupo de McMahon y colaboradores (2002) realizaron el primer estudio que intenta recoger la psicopatología de una muestra grande de pacientes resistentes al tratamiento que no responden al tratamiento convencional. Identificaron un modelo sindrómico que incluye síntomas de distorsión de la realidad, desorganización y síntomas negativos, ya identificados por otros autores (Arndt et al., 1991) e incluyeron el factor ansiedad/depresión. Este modelo se muestra invariable en estos pacientes tras 6 meses de correcto tratamiento mediante la administración de clozapina, lo que sugiere que la evaluación de los síntomas utilizando BPRS se mantiene estable incluso tras la administración del tratamiento indicado para estos pacientes.

Posteriormente, un grupo de investigadores utilizó esta misma escala y analizó una muestra de 96 pacientes diagnosticados de esquizofrenia resistente al tratamiento. Presentaron un modelo en el que incluyen síntomas negativos/desorganización, depresión y síntomas positivos al igual que modelos previos, pero incluyeron además hostilidad/tensión (Alves y Elkis, 2003). Otros autores discuten si la disfunción cognitiva o la probabilidad de suicidio deberían también estar incluidos en las características clínicas de la esquizofrenia resistente al tratamiento (Buckley y Shendarkar, 2005).

La guía APA de 2004, recomienda la terapia electroconvulsiva (TEC) para pacientes que no respondieron al tratamiento con clozapina y que muestren psicosis persistente y severa, catatonía y/o pacientes con conducta o ideas de suicidio.

La revisión sistemática del Cochrane Schizophrenia Group ECT review de 2005 concluyó que la terapia electroconvulsiva es una opción eficaz para la esquizofrenia resistente en combinación con antipsicóticos. La TEC sola no sería más eficaz que la terapia antipsicótica, ni la terapia combinada. La respuesta terapéutica de la combinación clozapina más TEC va de un 50 a un 70 % de los pacientes.

En relación a los efectos, a la respuesta y a la necesidad de llevar adelante TEC de mantenimiento para sostener la misma, un estudio observacional informa un seguimiento de 12 meses de pacientes que lograron respuesta terapéutica. El 37 % de los pacientes respondedores no tuvieron recaídas continuando solo con el antipsicótico, pudiéndose hablar de un efecto reactivador del TEC de la terapia antipsicótica. El 63 % restante necesitó continuar con TEC de mantenimiento para sostener la mejoría clínica lograda. Grover y colaboradores (2018) realizaron un estudio retrospectivo que buscó identificar entre los pacientes que habían recibido TEC, a los que además estaban tratados con clozapina. El número de pacientes identificados ascendió a 59 y el diagnóstico prevalente era esquizofrenia. Aun cuando las dosis promedio de clozapina eran menores a las recomendadas (alrededor de 200 mg/d) se consideró que el 22 % del grupo presentaba esquizofrenia ultrarresistente.

Los pacientes presentaban un promedio de 21.9 años de evolución de la enfermedad y de 93.8 meses de administración de otros tratamientos combinados antes de la administración de TEC. El 63 % del total mostró una reducción media del 30 % en los puntajes de distintas escalas que valoraban la respuesta terapéutica a la combinación. La duración máxima del

seguimiento posterior a la TEC fue de 30 meses, a lo largo de los cuales cerca del 75 % se mantuvo sin recaídas recibiendo únicamente clozapina. El efecto adverso más frecuente fue un aumento de la presión arterial y de las crisis convulsivas (7 % de los pacientes) en quienes recibieron la terapia combinada.

Como conclusión podríamos decir que la evidencia es pobre debido a varios factores, entre ellos los múltiples dominios sintomáticos, y esto podría mostrar resistencia a los psicofármacos desde el inicio de la enfermedad. En el futuro, una estrategia que complemente el mapeo cognitivo, los neurocircuitos y la genética de los trastornos mentales podría producir una nueva clasificación de enfermedades, proporcionando un mejor marco para los estudios clínicos y posiblemente mejores objetivos de tratamiento. Se podría argumentar que una nueva y más precisa definición de esquizofrenia ultrarresistente podría conducir a una estrategia de tratamiento mejor y más temprano y, de esta forma, disminuir la carga económica y de calidad de vida que conlleva esta enfermedad.

Las diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis, muestran resultados dispares en los pacientes con esquizofrenia ultrarresistente o resistentes a clozapina. Existe aún falta de consenso en la definición de este grupo y, por lo tanto, en la interpretación de los datos publicados. Resulta imperiosa la necesidad de aunar esfuerzos y consensuar para continuar trabajando, dada la alta prevalencia y la pobre respuesta que ofrecemos a este importante grupo de pacientes, los cuales evolucionarán indefectiblemente a la cronicidad. Les debemos, entonces, un abordaje mejor.

## 40. Rehabilitación

La Organización Mundial de la Salud define la rehabilitación como un conjunto de intervenciones diseñadas para mejorar el funcionamiento y reducir la discapacidad de las personas con problemas de salud en interacción con su ambiente (WHO, 2024). En el tratamiento de la esquizofrenia, se incluyen dentro de la rehabilitación un conjunto de intervenciones diseñadas para complementar y ampliar el tratamiento habitual, centrado en la psicofarmacología y la psicoterapia (Morin y Franck, 2017).

Las intervenciones centradas en la rehabilitación incluyen la psicoeducación, la remediación cognitiva, el entrenamiento metacognitivo y el entrenamiento en habilidades sociales y en cognición social. El blanco de tales intervenciones va más allá de los síntomas positivos y negativos, incluyendo el deterioro cognitivo o síntomas cognitivos (atención, memoria, función eje-

cutiva y cognición social), las limitaciones en las habilidades sociales, las áreas social, laboral, académica, emocional y la falta de conciencia de enfermedad. (No se incluye en este apartado la terapia cognitivo-conductual (TCC), dado que se la presenta como parte del tratamiento integral.)

Como filosofía general, las intervenciones centradas en la rehabilitación comparten el modelo “subjetivo” de recuperación (Morin y Franck, 2017) que promueve una posición activa de los pacientes con respecto al trastorno, enfatizando valores como la autodeterminación y el empoderamiento. De este modo, se busca que el paciente pueda elegir el mejor tratamiento disponible luego de contar con información clara y accesible. Para tal decisión, la mejoría debe abarcar diferentes áreas, social, laboral, académica, emocional, calidad de vida general (Thorncroft y Tansella, 2013). Se busca reducir al máximo el impacto de la enfermedad y su estigma en la autonomía del paciente (Ringeisen, et al., 2017).

En línea con lo mencionado, la psicoeducación es una herramienta fundamental. Se define como la provisión de información didáctica, estructurada y sistemática sobre la enfermedad y su tratamiento, prestando especial atención a los aspectos emocionales que conlleva para el paciente y su familia, así como apuntando a reducir el estigma que acarrea habitualmente (Rummel-Kluge y Kissling, 2008).

La intervención psicoeducativa requiere un vínculo colaborativo entre el profesional de salud mental y el paciente y/o su familia, a los fines de reducir la carga de la enfermedad y avanzar hacia la recuperación y la rehabilitación. No solamente consiste en brindar información clara y accesible al nivel educativo y cognitivo del paciente y su familia, sino que intenta promover una posición activa por parte de los pacientes y/o las familias respecto de la enfermedad y el tratamiento, orientando a través de estrategias de resolución de problemas e incrementando el acceso a la atención sanitaria.

Los síntomas cognitivos en la esquizofrenia han sido descuidados durante mucho tiempo y solo recientemente comenzaron a recibir atención. La remediación cognitiva (RC) fue definida como una intervención basada en el entrenamiento conductual que busca mejorar procesos cognitivos (atención, memoria, función ejecutiva y cognición social) de modo durable y generalizado (Wykes et al., 2011).

Por su parte, el entrenamiento metacognitivo (EMC) (Moritz et al., 2019) es una intervención psi-

cosocial desarrollada para los trastornos psicóticos centrada en las distorsiones cognitivas propias de esos problemas clínicos (sesgos contra la evidencia contraria a las creencias delirantes, salto a las conclusiones, etc.). El tratamiento se centra en entrenar a los pacientes en la búsqueda de más información para disminuir, así, el salto a las conclusiones y la sobreconfianza en los errores.

A diferencia de la TCC de la esquizofrenia (Turkington et al., 2006), el EMC no se centra en los contenidos de las creencias delirantes sino en los sesgos del razonamiento asociados con el surgimiento de las ideas delirantes y su mantenimiento. No debe confundirse con la terapia metacognitiva (Wells, 2009), una forma de TCC desarrollada fundamentalmente para los trastornos emocionales (trastornos de ansiedad, relacionados con traumas, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos depresivos).

Finalmente, el entrenamiento en habilidades sociales (EHS) (Bellack et al., 2004), que se desarrolló con el objetivo de enseñar a las personas con esquizofrenia las habilidades sociales necesarias para su reinserción social luego de internaciones en centros de salud mental o clínicas psiquiátricas, es un modelo que se implementa en formato grupal.

Con respecto a la evidencia existente sobre las intervenciones mencionadas, el estado actual de conocimientos se resume a continuación. La revisión Cochrane de Xia, Merinder y Belgamwar (2011) sobre 44 estudios y 5142 participantes concluyó que la psicoeducación podría reducir las recaídas, la readmisión y promover la adherencia al tratamiento farmacológico, así como reducir la duración de las internaciones.

La RC ha mostrado alcanzar resultados durables en la cognición y el funcionamiento general de la esquizofrenia. Cella y colaboradores (2017) publicaron un metaanálisis en red que confirma la superioridad de la remediación cognitiva sobre el tratamiento habitual (*treatment as usual*), sin que hubieran hallado sesgo de publicación; los estudios más rigurosos se asociaron con un impacto mayor en la reducción sintomática e incluso se observó un beneficio de pequeño a moderado en los síntomas negativos. Más recientemente, los 67 estudios y 5334 participantes incluidos en el metaanálisis de Vita y colaboradores (2024) permiten observar el mantenimiento de los resultados alcanzados en los seguimientos publicados y muchos de ellos son trasladados a la vida cotidiana de los pacientes, observándose también mayor integración y rehabilitación psiquiátrica.

El metaanálisis de Liu y colaboradores (2018) sobre el EMC incluyó 11 estudios y observó un tamaño de efecto moderado que se mantuvo en los seguimientos, mostrando un beneficio en la reducción de ideas delirantes en contextos clínicos.

El EHS mostró un nivel de evidencia alentador en un importante metaanálisis (Kurt y Mueser, 2008), luego se cuestionó esta conclusión por diferentes riesgos de sesgos observados en una gran cantidad de estudios (Almerie et al., 2015). Sin embargo, en el metaanálisis de Lu y colaboradores (2022) centrado en la psicoeducación, la entrevista motivacional, la mediación cognitiva y/o el EHS mostró resultados favorables. El análisis incluyó 7 estudios, uno fue realizado con pacientes en su primer episodio, y un total 602 participantes. Los 7 estudios incluidos mostraron bajo riesgo de sesgo en todas las dimensiones consideradas (aleatorización, desviaciones en las intervenciones, pérdidas en los datos de los resultados, medidas y selección de los resultados reportados). Cinco de los siete estudios informaron efectos significativos en el funcionamiento psicosocial. En la mayoría de los estudios que adoptaron el entrenamiento neurocognitivo como un componente se informó una mejora significativa en la neurocognición. En dos estudios se encontró una mejora evidente de la cognición social. También hubo evidencia en diferentes estudios individuales sobre los efectos relacionados con el tratamiento sobre la tasa de hospitalización, la metacognición y el empleo.

En su conjunto, la psicoeducación, la RC, el EMC y el EHS pueden colaborar para alcanzar una mejoría global de los pacientes con esquizofrenia, incrementando un rol más proactivo, incrementando la autonomía, mejorando los síntomas cognitivos, contribuyendo a la reinserción social, reduciendo las tasas de recaídas, recurrencias, la duración de las intervenciones y mejorando la adherencia al tratamiento habitual. De este modo, se busca mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores desde una perspectiva más amplia que la habitual, centrada en los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

## 41. Anosognosia en esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno complejo caracterizado por la presencia de síntomas positivos, negativos y alteraciones cognitivas que condicionan de manera significativa la evolución clínica y funcional de quienes la padecen (Kahn y Keefe, 2013). Entre estas alteraciones, ocupa un lugar central el deterioro del *insight*, entendido como la capacidad de autocognocimiento y conciencia de enfermedad. Su déficit,

denominado anosognosia, es altamente prevalente y constituye uno de los factores pronósticos más relevantes, al influir directamente en la adherencia al tratamiento, la funcionalidad y el curso clínico de la enfermedad (Amador et al., 1991; Cobo et al., 2016).

### 41.1. Definiciones y evolución conceptual

El *insight* en esquizofrenia ha sido definido históricamente desde perspectivas categoriales, centradas en su presencia o ausencia (David, 1990). Sin embargo, esta visión resultó insuficiente y dio lugar a concepciones multidimensionales y continuas (Marková y Berrios, 1995). Se reconoce que el *insight* involucra múltiples componentes: el reconocimiento de padecer una enfermedad mental, la atribución de los síntomas a esta patología, la necesidad de tratamiento y la conciencia de las consecuencias sociales de la enfermedad (Sotelo et al., 2021; McGorry y McConville, 1999; Amador et al., 2004).

La prevalencia de déficit de *insight* en esquizofrenia se estima entre el 50 % y el 80 % de los pacientes (Amador et al., 1991; Pini et al., 2001). Estos déficits pueden ser parciales: un individuo puede aceptar el diagnóstico pero negar la naturaleza patológica de sus alucinaciones, o reconocer la utilidad de la medicación sin admitir la enfermedad (Amador et al., 1993).

En la actualidad, el *insight* ha comenzado a entenderse dentro del marco más amplio de la metacognición, definida como la capacidad de reflexionar sobre los propios procesos mentales y construir representaciones integradas de uno mismo, de los otros y del contexto social (Wiesepape et al., 2024). Desde esta perspectiva, la anosognosia se interpreta como un déficit metacognitivo específico, vinculado a la dificultad de reconocer las experiencias subjetivas como síntomas y comprender la necesidad de un abordaje terapéutico (Lungu et al., 2023).

### 41.2. Factores asociados y bases cognitivas

La anosognosia se considera hoy una manifestación de alteraciones cognitivas y neurobiológicas más amplias. Estudios neuropsicológicos han evidenciado asociaciones entre menor *insight* y déficits en memoria, funciones ejecutivas y coeficiente intelectual, vinculados a disfunciones fronto-parietales (Lysaker et al., 1994; Smith et al., 2004; Thompson et al., 2003; Nair et al., 2014). En particular, la memoria verbal y la atención parecen ser predictores claves de la funcionalidad en esquizofrenia (Vaz-Serra et al., 2010).

Factores clínicos también influyen en la metacognición social: un inicio temprano de la enfermedad se relaciona con peor desempeño metacognitivo, mien-

tras que una hospitalización más prolongada se ha asociado a un mejor nivel, posiblemente por el efecto de la psicoeducación (Roux et al., 2023). Por otra parte, los déficits metacognitivos se han vinculado con mayor gravedad de síntomas negativos y desorganizados (Hamm et al., 2012; Minor y Lysaker, 2014) y con la presencia de delirios y alucinaciones (Bruno et al., 2012; Wright et al., 2023).

### 41.3. Relevancia clínica y pronóstica

La anosognosia en esquizofrenia tiene implicancias clínicas ambivalentes. Su ausencia se asocia a menor adherencia al tratamiento y mayor riesgo de recaídas e internaciones (Acosta et al., 2012; Lincoln et al., 2007; Higashi et al., 2013). Asimismo, impacta negativamente en la vida independiente, las relaciones sociales y la inserción laboral, determinando a menudo peores resultados funcionales que la propia cronicidad del trastorno (Thompson et al., 2003).

Sin embargo, la presencia de *insight* no está exenta de consecuencias negativas: se ha vinculado a mayor riesgo de depresión, desesperanza, estigma percibido y suicidio (Mintz et al., 2003; Lysaker et al., 2007; Sim et al., 2004; López-Moríñigo et al., 2012). Por lo tanto, promover el *insight* puede mejorar la adherencia y la funcionalidad, pero también incrementar la carga afectiva, lo que exige un abordaje clínico cuidadoso.

### 41.4. Herramientas diagnósticas y de evaluación

La evaluación de la metacognición en esquizofrenia ha avanzado en las últimas décadas con el desarrollo de diversos instrumentos, cada uno con supuestos conceptuales y alcances diferentes. Según la revisión de Martiadis y colaboradores (2023), estas herramientas pueden organizarse en cuatro grandes grupos.

En primer lugar, se encuentran las entrevistas narrativas, como la Indiana Psychiatric Illness Interview (IPII), que buscan obtener relatos personales sobre la experiencia de enfermedad. Estos relatos pueden luego ser codificados con escalas específicas para identificar distintos niveles de procesamiento metacognitivo.

En segundo lugar, se han desarrollado escalas de observación, entre las que destacan la Metacognition Assessment Scale (MAS) y su versión abreviada MAS-A. Estas se aplican a narrativas obtenidas mediante entrevistas y permiten puntuar dominios como autorreflexión, comprensión de la mente ajena y capacidad de integrar experiencias en una narrativa coherente.

Un tercer grupo lo constituyen las entrevistas se-

miestructuradas, como la Metacognition Assessment Interview (MAI). A diferencia de las narrativas libres, este instrumento propone preguntas estandarizadas que facilitan la exploración de las habilidades metacognitivas en situaciones concretas, evaluando tanto la autoconciencia como la comprensión del otro.

Finalmente, se encuentran los cuestionarios de autoinforme, que incluyen la Beck Cognitive Insight Scale (BCIS), la Metacognition Self-Assessment Scale (MSAS) y el Metacognitions Questionnaire (MCQ/MCQ-30). Estas herramientas permiten una aplicación rápida y sencilla, aunque se enfocan en aspectos más limitados, como la autocrítica cognitiva o la percepción subjetiva de procesos mentales.

Martiadis y colaboradores (2023) enfatizan que la elección del instrumento depende del objetivo clínico o investigativo: mientras los autoinformes resultan útiles por su practicidad, las entrevistas narrativas y semiestructuradas, así como las escalas de observación, capturan de manera más profunda la complejidad de la metacognición en esquizofrenia. Esta diversidad metodológica subraya la importancia de seleccionar herramientas acordes con las dimensiones específicas que se deseen evaluar.

### 41.5. Abordajes terapéuticos

El tratamiento de la anosognosia presenta desafíos importantes. La mayoría de los fármacos antipsicóticos no han demostrado eficacia clara sobre el *insight*, salvo la clozapina en algunos estudios (Spagna et al., 2015).

En el terreno psicosocial, múltiples intervenciones han mostrado resultados alentadores aunque heterogéneos: la psicoeducación y la terapia cognitivo-conductual pueden mejorar parcialmente la conciencia de enfermedad (Gray et al., 2002). Más específicamente, intervenciones centradas en la metacognición como el Metacognitive Training (MCT), el Metacognitive Reflection and Insight Therapy (MERIT) o la Metacognitive Interpersonal Therapy for Psychosis (MIT-p) se orientan a reducir sesgos cognitivos, favorecer la integración narrativa y promover un mejor funcionamiento social (Wiesepape et al., 2024; Martiadis et al., 2023).

Un hallazgo relevante es que, en algunos pacientes, mayor metacognición se asocia paradójicamente a menor adherencia, probablemente al atribuir los déficits a la medicación más que a la enfermedad. Por ello, se recomienda que la remediación metacognitiva se acompañe siempre de psicoeducación, para evitar un efecto contraproducente en la motivación y la continuidad del tratamiento (Roux et al., 2023).

## 41.6. Conclusiones

La anosognosia en esquizofrenia es un fenómeno complejo, multidimensional y de base cognitiva, que debe entenderse en el marco más amplio de la metacognición. Sus implicancias clínicas son decisivas, tanto en la adherencia como en la funcionalidad y la calidad de vida. La evidencia actual subraya la necesidad de abordajes terapéuticos integrados, que contemplen no solo la mejoría del *insight* sino también la prevención de efectos adversos sobre el bienestar afectivo.

La incorporación sistemática de herramientas de evaluación metacognitiva, junto con intervenciones psicosociales específicas, puede abrir nuevas perspectivas en la recuperación objetiva y subjetiva de los pacientes. La anosognosia, lejos de ser solo una falta de conciencia de enfermedad, debe entenderse como una expresión clínica de alteraciones cognitivas y metacognitivas más profundas, lo que la convierte en un objetivo prioritario para la investigación y la práctica clínica.

## 42. Actividad física en el tratamiento integral de la esquizofrenia

La idea de que el ejercicio es bueno para la salud mental no es novedosa, pero no fue hasta hace unas pocas décadas que se empezó a estudiar en forma sistemática su eficacia para el tratamiento de la esquizofrenia. Inicialmente, se observó que los pacientes mejoraban sus síntomas depresivos y su capacidad aeróbica, además de su estado general (Chamove, 1986; Pelham y Campagna, 1991). Actualmente, ya existen distintos estudios aleatorizados y metaanálisis que permiten afirmar que el ejercicio debe ser parte ineludible del tratamiento integral de la esquizofrenia.

El metaanálisis de Firth y colaboradores (2015) evaluó 20 estudios en pacientes con esquizofrenia y observó que, a pesar de que el ejercicio no tuvo efecto en el índice de masa corporal, mejoraron los factores cardiometabólicos y la aptitud física, así como los síntomas positivos, negativos y la memoria verbal de corto plazo. Los síntomas psiquiátricos se redujeron por intervenciones de 90 minutos por semana de ejercicio moderado a vigoroso, usando sesiones de gimnasia aeróbica o de resistencia. Asistió un promedio del 72 % de los pacientes estudiados; las sesiones grupales o supervisadas fueron las que registraron una mayor adherencia.

Otro metaanálisis y revisión sistemática de 2016 (Dauwan et al., 2016), que evaluó 29 estudios con 1109 pacientes, determinó que el ejercicio mejoraba los síntomas positivos, negativos y generales, la calidad de vida, el funcionamiento global y los síntomas depresivos. No se demostró efecto sobre la cognición salvo para el yoga, específicamente en la memoria de

largo plazo. La magnitud de efecto fue de 0,32 para los síntomas positivos y de 0,49 para síntomas negativos, aunque la heterogeneidad entre los estudios fue elevada. En la mayoría de los estudios la intervención fue de 90 a 120 minutos semanales durante un promedio de 12 semanas, siendo esta la recomendación que se desprende de este estudio.

Otro metaanálisis de 2023 (Gallardo Gomez et al., 2023) observó que el ejercicio mejora los síntomas negativos, pero no los síntomas positivos ni la cognición. La calidad de vida solo mejoró en pacientes internados que hicieron ejercicios aeróbicos o de alta intensidad. Si bien el efecto sobre la salud física no fue significativo, se observó un aumento de la fuerza muscular. También se registró una mejora en las actividades de la vida diaria. El efecto del ejercicio en la psicopatología fue mayor en pacientes ambulatorios que en internados.

Dos metaanálisis se centraron exclusivamente en el efecto del ejercicio sobre los síntomas negativos. Sabe y colaboradores (2020) analizaron 17 estudios controlados aleatorizados con 954 pacientes y determinaron que el ejercicio tiene un efecto beneficioso en los síntomas negativos (magnitud de efecto: 0,24). Este estudio descubrió que mientras los ejercicios aeróbicos mejoraban los síntomas negativos, los no aeróbicos no lo hacían. La mejoría no estuvo asociada a la gravedad de los síntomas basales, a las horas de ejercicio o a la mejoría en síntomas depresivos, pero sí a la edad joven.

Vogel y colaboradores (2019) incluyeron en su metaanálisis 22 estudios con 1249 pacientes. Hubo una magnitud de efecto mediana (0,43) en la mejoría de síntomas negativos, con una gran heterogeneidad. Los ejercicios mentales-corporales como el Tai-chi o el yoga tuvieron mayor eficacia (magnitud de efecto: 0,46) que los ejercicios aeróbicos como correr o andar en bicicleta (magnitud de efecto: 0,34).

Un reciente metaanálisis y revisión sistemática de 2024 (Cui et al., 2024) estudió la eficacia comparativa de 8 diferentes tipos de ejercicio en la sintomatología psiquiátrica de pacientes con esquizofrenia. Se incluyeron 25 estudios controlados aleatorizados con 1441 participantes. Aunque varias modalidades de ejercicio mejoraron los distintos síntomas psiquiátricos, los ejercicios de resistencia (aumento de fuerza muscular a través de bandas elásticas, pesas, máquinas) y el yoga fueron los más efectivos para mejorar los síntomas positivos. El yoga y los ejercicios aeróbicos de baja intensidad (caminar, trotar) fueron los más efectivos para los síntomas negativos, y los ejercicios aeróbicos de baja intensidad y los de mediana y alta intensidad (nadar, correr, danza aeróbica) los mejores para dis-

minuir la psicopatología general.

El metaanálisis de Guo y colaboradores (2024) incluyó 17 estudios con 973 pacientes con esquizofrenia. El estudio determinó que el ejercicio aeróbico mejoró tanto los síntomas positivos como los negativos, siendo los más efectivos los que se hacían de 100 a 120 minutos por semana (3 a 5 sesiones) durante 2 a 3 meses. No se observó que el ejercicio haya disminuido el índice de masa corporal. Interesantemente, no hubo diferencia de adherencia con el tratamiento farmacológico.

Múltiples estudios observaron beneficios cognitivos con el uso del ejercicio en el tratamiento de la esquizofrenia (Kimhy et al., 2015; Malchow et al., 2015; Oertel Knochel et al., 2014; Pajonk et al., 2010). Aunque las mejorías se registran en la cognición en general, se han visto también específicamente en la memoria de corto plazo, la memoria de trabajo, el aprendizaje visual y la velocidad de procesamiento (Mittal et al., 2017; Firth et al., 2017). En ocasiones se observó un resultado sinérgico combinando los ejercicios con la remediación cognitiva (Malchow et al., 2015). Un metaanálisis de 10 ensayos demostró que cuanto mayor la dosis de ejercicio mayor era la mejoría, y que los resultados eran mejores cuando el ejercicio era supervisado por profesionales (Firth et al., 2017).

El ejercicio en los pacientes con esquizofrenia puede producir cambios en factores neurobiológicos. El efecto del ejercicio en el volumen hipocampal en los pacientes con esquizofrenia ha tenido resultados contradictorios: Pajonk y colaboradores (2010) demostraron que el volumen del hipocampo de pacientes con esquizofrenia aumentaba luego de 3 meses de ejercicio y esto correlacionaba con la mejoría en la memoria de corto plazo. Otro estudio también observó un aumento del volumen sin asociación a cambios sintomáticos (Woodward et al., 2018). Sin embargo, este aumento no fue observado por otros investigadores (Rosenbaum et al., 2015; Scheewe et al., 2013) y un metaanálisis demostró que mientras que el ejercicio no aumentaba el volumen, podía detener la disminución del mismo particularmente en el hipocampo izquierdo (Firth et al., 2018).

También se observó un aumento del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) luego de 12 semanas de ejercicio de resistencia y aeróbicos o a través de videojuegos (Kim et al., 2014; Kimhy et al., 2015). Se observó que el aumento del BDNF se asociaba a la mejoría de la aptitud física (Kim et al., 2014) y que precedía un 15 % de la mejoría cognitiva (Kimhy et al., 2015). Sin embargo, otro estudio de 20 semanas de ejercicios de resistencia no observó cambio alguno en el BDNF (Silva et al., 2015).

A pesar de que el ejercicio aumenta la aptitud física, no es claro si sirve en los pacientes con esquizofrenia para bajar de peso (Mittal et al., 2017). Aun así, una de las motivaciones mayores de los pacientes con esquizofrenia para realizar ejercicio fue para bajar de peso, junto con los objetivos de mejorar el humor y reducir el estrés (Firth et al., 2016).

Se ha tratado de hallar cuáles serían los factores para estimular la adherencia al ejercicio como tratamiento. Un estudio reciente demostró que el mayor predictor de adherencia al ejercicio es un nivel de funcionamiento alto con una menor sintomatología siendo el nivel cognitivo, la calidad de vida y la aptitud física factores menos influyentes (Schwaiger et al., 2024). Por otra parte, se comprobó que la actividad física supervisada por profesionales calificados tenía menos tasa de abandono (Vancampfort et al., 2015).

En conclusión, se puede afirmar que el ejercicio es un recurso terapéutico eficaz para el tratamiento integral de esta patología. Si bien todos los tipos de ejercicio podrían ser eficaces, los aeróbicos, los de resistencia y el yoga serían los más adecuados debiéndose realizar durante 100 a 120 minutos semanales preferentemente conducidos por profesionales. Por ser el ejercicio físico un recurso muy económico y accesible no debe estar ausente en el tratamiento y la rehabilitación de los pacientes con esquizofrenia.

### 43. Estigma en esquizofrenia

El estigma se conceptualiza como un proceso social que deshumaniza y margina a individuos por características consideradas negativas. Estas pueden ser físicas, psicológicas o socioculturales. En 1963, Erving Goffman definió el estigma como un 'atributo profundamente desacreditador' que limita la interacción social (Goffman, 1963). Décadas más tarde, Kimberlé Crenshaw amplió esta idea con el concepto de estigma interseccional, señalando que la interacción de múltiples formas de estigmatización —como las basadas en raza, género o enfermedad mental— incrementa la vulnerabilidad de quienes lo sufren (Crenshaw, 1989).

Elliot y colaboradores describieron el estigma como una desviación que lleva a percibir a los individuos como ilegítimos para la participación social, al ser vistos como incompetentes, impredecibles o peligrosos, excluyéndolos de las normas sociales que facilitan la interacción (Elliott et al., 1982).

El estigma se conceptualiza como un proceso social que deshumaniza y margina a individuos, basado en características percibidas negativamente. Según

Link y Phelan, este proceso involucra el etiquetado, los estereotipos negativos, la separación social, la pérdida de estatus y la discriminación, todo facilitado por dinámicas de poder. En el caso de la esquizofrenia, el etiquetado como “esquizofrénico” refuerza estereotipos dañinos que llevan a la exclusión social, económica y laboral, limitando las oportunidades de las personas afectadas y perpetuando su marginación (Link y Phelan, 2001).

Los componentes del estigma se enfocan en las dimensiones cognitiva, afectiva y conductual. Esta información se organiza en problemas de conocimiento o ignorancia, problemas de actitud o prejuicios y problemas de comportamiento o discriminación (Thorncroft et al., 2007). Los estereotipos son creencias generalizadas y simplificadas que originan reacciones emocionales negativas y prejuicios, basados en el miedo y la desconfianza. Estos generan conductas discriminatorias, exclusión y vulneración de derechos, reforzando la desigualdad social.

El trabajo de Jones y sus colegas amplió las categorías del estigma al enfocarse en las “relaciones marcadas”, y propusieron seis dimensiones clave del estigma: visibilidad, es decir, el grado en que la característica es evidente; el curso, que se refiere a si la condición es permanente o reversible; la disruptividad, o el impacto que tiene en las relaciones interpersonales; la estética, relacionada con las reacciones de disgusto que puede provocar; el origen, que alude a las causas de la diferencia; y el peligro, que expresa la sensación de amenaza asociada (Jones, 1984).

En salud mental se distinguen tres tipos de estigma: social o público, personal y estructural (Corrigan y Wassel, 2008).

El estigma público se refiere a las percepciones y reacciones negativas de la sociedad hacia las personas con enfermedades mentales. Un grupo que revisó la definición concluyó que el estigma existe únicamente cuando se dan las siguientes condiciones: etiquetado, estereotipos negativos, separación lingüística (donde el objetivo es comúnmente identificado por un nombre específico) y una asimetría de poder (Andersen et al., 2022).

Fox propuso un marco teórico sobre el estigma de trastornos mentales basado en medidas usadas en investigaciones (Fox et al., 2018). El estigma personal incluye el estigma percibido (la percepción de las personas sobre cómo los demás las ven), el estigma anticipado (temor a la discriminación futura), el estigma experimentado (situaciones reales de discriminación) y el estigma internalizado (aceptación de estereotipos negativos sobre la propia condición). El concepto “evi-

tación de la etiqueta” se utiliza para clasificar el tipo de estigma que insta al sujeto a evitar el etiquetado, que muchas veces lo lleva a abstenerse de buscar o dejar de utilizar los servicios de salud una vez iniciados (Corrigan, 2016).

El estigma por cortesía o por asociación se refiere a la discriminación que enfrenta una persona por su relación con alguien estigmatizado (Goffman, 1963). En este caso, la persona es juzgada no por sus acciones, sino por su conexión con otro grupo estigmatizado.

El estigma institucional abarca políticas o culturas organizacionales que promueven actitudes negativas hacia personas con enfermedades mentales, reforzadas por marcos legales y prácticas profesionales, lo que profundiza su arraigo en la sociedad.

### **43.1. Correlatos y consecuencias del estigma en esquizofrenia**

El estigma tiene un impacto negativo que afecta a la persona con esquizofrenia, sus allegados, la comunidad y la producción sociocultural.

Primero, el estigma genera consecuencias en los ámbitos social, psicológico y físico (Akbari et al., 2023). Una revisión sistemática iraní concluyó que, físicamente, desalienta el acceso a la atención médica, la adherencia al tratamiento y el uso de medicamentos, empeorando el estado de salud y la transmisión de enfermedades. La estigmatización por parte de los profesionales de salud afecta el seguimiento y reduce los niveles de salud en general. Asimismo, psicológicamente, el estigma agrava los trastornos mentales, deteriora el funcionamiento social y reduce la calidad de vida.

El autoestigma impacta negativamente en los resultados clínicos y funcionales, se asocia con baja autoestima, sentimientos de desesperanza, mayor ansiedad social, síntomas graves de depresión y un aumento en el riesgo de suicidio en personas con esquizofrenia. Esto resulta en una menor búsqueda de ayuda profesional, retraso diagnóstico y peor pronóstico (Dubreucq et al., 2021; Jian et al., 2022; Ociskova et al., 2023). Socialmente, el estigma provoca que las personas eviten buscar atención médica por miedo al juicio, lo que conlleva discriminación en el acceso a servicios. Las personas que aceptan los estereotipos sobre enfermedades mentales pueden tener dificultades para obtener y mantener empleo (Yi Sum et al., 2020). Asimismo, la estigmatización de la identidad puede conducir al rechazo social en el ámbito matrimonial, incluyendo la negativa a contraer matrimonio, así como a procesos de divorcio y disolución de vínculos de pareja. Además, puede favorecer la apa-

rición de conductas abusivas y opresivas por parte de terceros (Akbari et al., 2023).

En resumen, el estigma dificulta la adaptación social y el mantenimiento de comportamientos saludables.

Además, el estigma también afecta a familiares y allegados a través del estigma por asociación o como agentes estigmatizadores. Esto implica reacciones negativas y las internalizadas, llevando a muchos a ocultar su estado emocional y psicológico, aislarse, distanciarse de la persona afectada y retrasar la búsqueda de tratamiento. Los estudios indican una correlación entre el estigma del cuidador y factores negativos como depresión, pensamientos suicidas y mayor carga emocional (Singh et al., 2016).

Dentro del entorno de la persona con esquizofrenia, los psiquiatras también pueden mostrar actitudes estigmatizantes, influenciadas por factores como la monotonía laboral y el agotamiento. Sin embargo, el contacto directo con pacientes mejora estas actitudes. Los psicoterapeutas, al interactuar más con los pacientes, pueden identificar sesgos y mostrar empatía, herramientas esenciales para combatir el estigma (Kochański y Cechnicki, 2017). A la inversa, el estigma de la psiquiatría y de sus prácticas (incluidos los psicofármacos) se evidencia por descalificaciones tales como “dispensadores de chaleco químico”, “agentes de represión”, entre otros (Cetkovich Bakmas, 2018).

A nivel comunitario, el estigma público dificulta la integración social de las personas con esquizofrenia. La distancia y el rechazo sociales crean barreras para que estas personas vivan con dignidad. La distancia social mide la disposición a interactuar con quienes padecen enfermedades mentales (Link et al., 1987).

Los medios de comunicación influyen en la opinión pública, moldeando percepciones sobre la salud mental y la esquizofrenia. Los medios de comunicación desempeñan un papel fundamental en la forma en que la sociedad percibe la salud y las enfermedades mentales. Por lo tanto, es crucial que los medios sean conscientes del enfoque que adoptan al informar sobre estos temas. Un tratamiento mediático responsable puede ayudar a evitar la discriminación y contribuir a que las personas con enfermedades mentales sean reconocidas como ciudadanos de pleno derecho. El impacto estructural del estigma se manifiesta en los ámbitos judicial y legislativo, reflejando un estigma institucional y en políticas públicas que perpetúan la discriminación.

Abordar el estigma en la esquizofrenia es fundamental no solo para mejorar la atención médica, sino

también para garantizar los derechos humanos y la inclusión de las personas afectadas.

## 43.2. Intervenciones antiestigma en esquizofrenia

Apartados anteriores han justificado las razones por las que existe la necesidad de acciones para combatir el estigma.

Previo a la implementación de cualquier estrategia antiestigma es bueno disponer de datos locales, resultado de investigaciones y evaluaciones sobre el tema específico. Las características culturales permitirán una adaptación adecuada a las particularidades de su entorno local (Mascayano et al., 2019). Seguido a esto, llega el momento del diseño de la intervención, proceso dentro del cual resulta conveniente incorporar un enfoque participativo y colaborativo, donde diversos actores aporten sus perspectivas.

El diseño de intervenciones antiestigma debe abordar diferentes ejes y poder responder variadas preguntas resumidas en la Tabla que sigue:

**Tabla. Reducir el estigma**

Perspectiva del agente estigmatizador:
Heteroestigma
Estigma social y público
Perspectiva del agente estigmatizado:
Autoestigma o estigma internalizado
Estigma percibido
Estigma anticipado
Estigma experimentado
Estigma por asociación

Reducir el impacto del estigma: por ejemplo, sobre conocimiento de la enfermedad, los componentes del estereotipo, el grado de distancia social entre los afectados y la comunidad, la adherencia al tratamiento, la calidad de vida, mejorar la inclusión sociolaboral, la afectación de la autoestima, el acceso a servicios de salud mental, etc.

### 43.2.1. Para qué. Objetivos y sus medidas de resultado

Las intervenciones antiestigma tienen como objetivo abordar el fenómeno del estigma desde distintas perspectivas, buscando cambios tanto en quienes lo generan como en quienes lo padecen. Desde el punto de vista del agente estigmatizador, estas intervenciones se orientan a reducir el heteroestigma, que incluye el estigma social y público. Por otro lado, es esencial in-

tervenir en el autoestigma o estigma internalizado que experimentan las personas afectadas, ayudándolas a desafiar y desmontar los prejuicios que ellas mismas han asimilado. Las intervenciones también deben tener como objetivo reducir el estigma percibido, el estigma anticipado y el estigma experimentado. Aquí también encuentra lugar el análisis del estigma por asociación.

Otro de los grandes objetivos de las intervenciones antiestigma es reducir su impacto negativo en áreas clave. Esto incluye mejorar el conocimiento sobre la enfermedad y los estereotipos, disminuyendo la distancia social entre las personas afectadas y la comunidad. Las intervenciones también buscan incrementar la adherencia al tratamiento, mejorar la calidad de vida de las personas con esquizofrenia, fomentar su inclusión social y laboral, proteger su autoestima y, sobre todo, facilitar el acceso a los servicios de salud mental. De esta manera, se espera no solo disminuir el estigma, sino también mejorar el bienestar general y la integración de las personas con esquizofrenia en la sociedad.

Todos los objetivos deben encontrar instrumentos de medición adecuados y, en lo posible, adaptados localmente.

#### **43.2.2. Para quiénes. Niveles de intervención, población objetivo y destinatarios**

De acuerdo con Heijnders y Van Der Meij, las intervenciones para reducir el estigma pueden estructurarse en cinco niveles principales (Heijnders y Meij, 2006). Las intervenciones antiestigma pueden abordarse en distintos niveles. A nivel intrapersonal, se centran en el individuo que vive con esquizofrenia, mientras que a nivel interpersonal se enfocan en su entorno cercano, como familiares, amigos y compañeros de trabajo. En el ámbito comunitario, las acciones se dirigen a la comunidad más amplia en la que las personas con esquizofrenia viven o se desempeñan. En el nivel organizacional e institucional, las intervenciones promueven prácticas no discriminatorias en instituciones como hospitales, escuelas o lugares de trabajo. Finalmente, a nivel gubernamental y estructural, se busca establecer políticas públicas y marcos legales que protejan los derechos de las personas con esquizofrenia, sus familias y los profesionales de la salud mental.

#### **43.2.3. Qué y cómo. Estrategias para la reducción del estigma**

Corrigan y Penn describen tres estrategias clásicas para reducir el estigma: educación, contacto y protesta (Corrigan y Penn, 1999). En 2020, Clay y colaboradores agruparon las estrategias investigadas en: educación, comunicación, contacto social, interven-

ciones creativas, tecnológicas y terapéuticas (Clay et al., 2020). La Organización Panamericana de la Salud agrega las estrategias de reforma (PAHO, 2024).

La protesta y el activismo posibilitan visibilizar injusticias a través de la lucha contra la exclusión social, desafiando mitos y denunciando conductas discriminatorias. Busca generar conciencia pública sobre los derechos de las personas con esquizofrenia. Ejemplos incluyen movimientos sociales, protestas organizadas por asociaciones de pacientes y declaraciones públicas de figuras sociales. Su efectividad es temporal para interrumpir comportamientos discriminatorios, pero a menudo no cambia actitudes profundamente arraigadas y podría llegar a generar rebote (Corrigan y Penn, 1999).

La educación y la comunicación se enfocan en reemplazar mitos y creencias erróneas con información científica. A través de conferencias, capacitaciones, talleres, discusión, reflexión, intercambio de experiencias y campañas públicas se corrigen percepciones erróneas sobre la esquizofrenia. Los programas educativos pueden dirigirse a la población general o grupos específicos. Aunque son útiles para mejorar el conocimiento, su impacto en actitudes y comportamientos estigmatizantes puede ser moderado a largo plazo (Corrigan et al., 2012).

La promoción del contacto social se basa en crear espacios donde las personas con esquizofrenia y/o sus allegados interactúen con la comunidad, generando comprensión y desmitificando estereotipos. El contacto cara a cara es la estrategia más efectiva para reducir el estigma. Ejemplos incluyen programas en escuelas o lugares de trabajo donde personas con trastornos mentales comparten sus experiencias. Se ha identificado como una de las intervenciones más efectivas para reducir la distancia social y las actitudes negativas (Corrigan y Watson, 2002).

Las intervenciones creativas utilizan recursos como el cine, teatro, danza o arte para fomentar empatía y cambiar percepciones sobre la esquizofrenia.

Las intervenciones tecnológicas, emplean videos, foros en línea y redes sociales para crear conciencia y educar.

Las intervenciones terapéuticas, incluyen terapia cognitivo-conductual y grupos de ayuda mutua (GAM), buscando reducir el autoestigma y promover la inclusión social.

Las intervenciones de reforma implican modificar la legislación y las políticas para asegurar una mayor inclusión de las personas con problemas de salud

mental (PAHO, 2024). Derivaría en el desarrollo de recursos de apoyo formales que alivien la carga del estigma, por ejemplo con programas de capacitación laboral y reintegración social.

En la Argentina, la Ley 26.657 promueve la no discriminación, la inclusión y el respeto a los derechos de las personas con trastornos mentales, aunque no menciona explícitamente el estigma. El Plan Nacional de Salud Mental 2023-2027 se traza el objetivo de reducir el estigma mediante campañas de sensibilización y capacitación, con la participación de usuarios y familiares (Ministerio de Salud de la Nación, 2023).

La investigación en la Argentina sugiere que, si bien la educación puede reducir el estigma en la población general, fomentar el contacto en situaciones colaborativas dentro de la comunidad y permitir la interacción con personas en diversas etapas de recuperación podría ser más efectiva para disminuir el estigma entre los profesionales (Agest et al., 2015).

#### 43.2.4. Quién. Todo lo relativo a los responsables de la intervención

La investigación participativa basada en la comunidad implica reconocer la importancia de colaborar con las personas de la comunidad estigmatizada, como aquellos que padecen enfermedades mentales graves y quienes enfrentan estigma por asociación, junto con científicos y expertos en el área (Corrigan, 2016).

La expresión *Nihil de nobis sine nobis* (“Nada sobre nosotros sin nosotros”), que surgió en Europa Central durante la Ilustración, sostiene que las decisiones, políticas o acciones que afectan a un grupo deben contar con la participación de sus integrantes. Adoptada por movimientos de derechos de personas con discapacidad en todo el mundo, esta frase reivindica la inclusión y el respeto hacia las voces de quienes serán impactados por esas decisiones. Según Corrigan, los psiquiatras y proveedores de salud mental deben adoptar un papel de apoyo en la lucha contra el estigma de las enfermedades mentales, permitiendo que las personas con experiencia vivida lideren estos esfuerzos. La participación de estas comunidades es crucial para empoderarlas y corregir injusticias sociales. Las voces profesionales pueden aportar credibilidad y esperanza al promover historias de recuperación, mientras que su sensibilidad a los problemas de estigma mejora su efectividad como aliados en segundo plano (Corrigan, 2016).

En resumen, el estigma en la esquizofrenia es un proceso multidimensional que afecta todos los aspectos de la vida de quienes lo padecen, reforzando

la exclusión y la marginalización social, económica y psicológica, lo que subraya la necesidad urgente de intervenciones para combatirlo.

## 44. Aspectos médico-legales del paciente que padece esquizofrenia

### 44.1. El paciente que padece esquizofrenia en conflicto con la Ley Penal

El delito se define tradicionalmente como la conducta típica, antijurídica y culpable. Se acepta que la conducta es *típica* cuando la acción prohibida está contemplada dentro de una categoría o “tipo”. Por ejemplo: se hablará de homicidio cuando “el que matare a otro...”. Asimismo, no deben existir causas que justifiquen tal accionar, para que la misma sea considerada *antijurídica*. Por último, esa conducta típica y antijurídica tiene que haber sido motivada en el querer interno de ser llevada a cabo por parte del sujeto que la llevó adelante. A esto último, se lo denomina *culpabilidad*. En el Derecho se explica que quien comete una acción debe tener conciencia de la antijuridicidad típica y poseer la voluntad de dirigir su accionar hacia un fin (Donna, 2003).

En la investigación penal se procede entonces a establecer la tipicidad y la antijuridicidad de una conducta dada. Una vez que se cumplen en la investigación penal y procesal estos requisitos se pasa a analizar la culpabilidad del sujeto. Pero para imputarlo deberá dilucidarse si una persona dada tiene capacidad psicobiológica para ser culpable. Esto último es la imputabilidad y su opuesto es la inimputabilidad (Villanueva Cañadas, 2018).

La inimputabilidad es la incapacidad psicobiológica para comprender la criminalidad del acto y dirigir sus acciones al momento de los hechos (Villanueva Cañadas, 2018). Para lo cual un sujeto debe ser evaluado en forma interdisciplinaria a los fines de determinar el estado de las facultades mentales al momento de los hechos y si la afectación eventual de las mismas pudo haber impedido la comprensión y la dirección del accionar reprochado.

Si en la investigación penal se acreditan tales supuestos se procede a la acusación, a la imputación, a la investigación, a la defensa.

Los pacientes que padecen esquizofrenia pueden presentar al momento de los hechos una suficiente alteración de sus facultades mentales que afecten la capacidad para la culpa. Si el juez, sobre la base de testimonios y pericias dictamina la inimputabilidad, deberá interrogar acerca de la peligrosidad que pre-

sente tal sujeto a los fines de indicar una medida de internación, que se denomina medidas de seguridad.

Todo este proceder está estipulado en el Código Penal Argentino, artículo 34, inciso primero, cuyo texto dice (Baigún, Zaffaroni, Terragni, 1997):

*"No son punibles: 1° El que no haya podido en el momento del hecho, ya sea por insuficiencia de sus facultades, por alteraciones morbosas de las mismas o por su estado de inconciencia, error, o ignorancia de hecho no imputable, comprender la criminalidad, o dirigir sus acciones.*

*En los casos de enajenación el Tribunal podrá ordenar la reclusión del agente en un manicomio, del que no saldrá, sino por resolución judicial, con audiencia del Ministerio Público y previo dictamen de peritos que declaren que desaparecido el peligro de que el enfermo se dañe a sí mismo o a los demás.*

*En los demás casos en los que se absolviera a un procesado por los causales de presente inciso, el tribunal ordenará la reclusión del mismo en un establecimiento adecuado hasta que se comprobare la desaparición de las condiciones que le hicieran peligroso."*

Las medidas de seguridad, en este caso internamientos destinados a neutralizar un peligro social, son una consecuencia del positivismo criminológico y son muy criticadas por una parte de la doctrina. Cuando una persona es condenada por un delito, al momento mismo de la sentencia dictada por jueces se conoce el monto de la pena, conforme a una escala establecida en el Código Penal y cuya duración es predeterminada. En contraposición, las medidas de seguridad se establecen conforme al concepto de peligrosidad, son reclusiones destinadas a corregir la misma y que no buscan una mejoría en la salud del sujeto, adquieren duración indeterminada y no son establecidas por los jueces en función del bien jurídico dañado sino previo de dictámenes de peritos. Por eso se dice que las penas son penas camufladas. El Derecho Penal Argentino es de actos, al recluir por peligrosidad se critica que se incurre en derecho penal de autor (Zaffaroni, 2011).

La peligrosidad, que originariamente significó la perversidad constante y activa del delincuente, se transformó en un concepto que en la psiquiatría forense argentina se diagnóstica conforme a la fórmula de los 5 elementos de Cabello. De este modo deben considerarse: 1) diagnóstico 2) estadio de la misma, 3) personalidad, 4) violencia del acto cometido y 5) condiciones mesológicas (ambientales, psicosociales). Analizadas estas variables deben advertirse que, salvo el estadio de la enfermedad, las demás son constantes. Si el alta de un paciente que asesinó depende de

esta fórmula es muy difícil que profesionales de salud mental tengan margen para dictaminar el fin de la peligrosidad porque el paciente sigue padeciendo esquizofrenia, que seguirá asentando sobre la misma personalidad, con un acto violento cometido y con empeoramiento en general de las condiciones mesológicas (Toro Martínez, 2024; Cabello, 1981).

En nuestro medio, la Ley de Salud Mental utiliza una fórmula para autorizar las internaciones involuntarias basadas en la "situación de riesgo cierto e inminente". Esta concepción permite una aplicación más dinámica de la clínica del riesgo, más dependiente del contexto situacional y del estadio actual que de las características de base. Puede decirse que el riesgo tributa al contexto y al momento clínico mientras que la peligrosidad lo hace a la personalidad y al diagnóstico (Toro Martínez, 2011).

Existen normas procesales para las personas que experimentan un agravamiento en el proceso judicial, que permite declarar la demencia jurídica sobreviniente y que obliga al estado a suspender la continuación del juicio de modo transitorio y definitivo si la patología es irreversible (artículo 77 del CPPN) (Basilé, 2019).

Puede ocurrir que el paciente que padece esquizofrenia sea embaucado y forzado a firmar alguna documentación que lo perjudique patrimonialmente. Ese delito está reprimido por el Código Penal bajo la figura de circunvencción de incapaz (art. 174, inc. 2° C.P.) (Navarro y Leo, 2005).

#### **44.2. El paciente que padece esquizofrenia en el Derecho Civil**

El modelo social de la discapacidad: la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad (CDPD) es un tratado internacional en el que se recogen los derechos de las personas con discapacidad, así como las obligaciones de los Estados partes integrantes en la Convención a los fines de promover, proteger y asegurar esos derechos.

La Asamblea General de las Naciones Unidas la aprobó el 13 de diciembre de 2006 y se abrió a la firma el 30 de marzo de 2006. Nuestro país la aprobó mediante ley 26.378, sancionada el 21/05/08, promulgada el 06/06/08 y publicada en el Boletín Oficial (BO) el 09/06/08 la CDPD y su protocolo facultativo. En 2014 recibió la jerarquización constitucional por parte del Congreso de la Nación (artículo 75, inciso 22 de la Constitución Nacional) (Toro Martínez, 2015).

Desde el modelo social de la discapacidad se asume que la raíz del problema no está en las condiciones individuales del sujeto sino en las limitaciones de la

sociedad para asegurar adecuadamente las necesidades de las personas, variando la misma según los distintos contextos procurando que las respuestas sociales sean proporcionadas desde el respeto a la igual dignidad inherente a su condición de persona y el respeto de su libertad.

El artículo 12 se titula: "Igual reconocimiento como persona ante la ley" y en sus primeros puntos establece que: "Los estados partes reafirman que las personas con discapacidad tienen derecho en todas partes al reconocimiento de su personalidad jurídica; los Estados Partes reconocerán que las personas con discapacidad tienen capacidad jurídica en igualdad de condiciones con las demás en todos los aspectos de la vida". De este modo la persona con discapacidad tiene derecho a la personalidad jurídica y a la capacidad jurídica en igualdad de condiciones (Toro Martínez, 2015).

El Código Civil Argentino adoptó el modelo social de la discapacidad y para los juicios en los que se establece la capacidad y restricciones a las mismas; se los denomina juicios de determinación de la capacidad. A continuación se transcriben tres artículos en donde se explica el régimen legal actual (Lorenzetti, 2020)

Art. 31: "Reglas generales. La restricción al ejercicio de la capacidad jurídica se rige por las siguientes reglas generales:

- a. la capacidad general de ejercicio de la persona humana se presume, aun cuando se encuentre internada en un establecimiento asistencial;
- b. las limitaciones a la capacidad son de carácter excepcional y se imponen siempre en beneficio de la persona;
- c. la intervención estatal tiene siempre un carácter interdisciplinario, tanto en el tratamiento como en el proceso judicial;
- d. la persona tiene derecho a recibir información a través de medios y tecnologías adecuadas a su comprensión;
- e. la persona tiene derecho a participar en el proceso judicial con asistencia letrada, que debe ser proporcionada por el Estado si carece de medios;
- f. deben priorizarse las alternativas terapéuticas menos restrictivas de los derechos y libertades."

Art. 32: "Persona con capacidad restringida y con incapacidad. El juez puede restringir la capacidad para determinados actos de una persona mayor de trece años que padece una adicción o una alteración mental permanente o prolongada, de suficiente gravedad, siempre que estime que del ejercicio de su plena capacidad puede resultar un daño a su persona o a sus bienes.

En relación con dichos actos, el juez debe designar el o los apoyos necesarios que prevé el artículo 43, especificando las funciones con los ajustes razonables en función de las necesidades y circunstancias de la persona.

El o los apoyos designados deben promover la autonomía y favorecer las decisiones que respondan a las preferencias de la persona protegida.

Por excepción, cuando la persona se encuentre absolutamente imposibilitada de interactuar con su entorno y expresar su voluntad por cualquier modo, medio o formato adecuado y el sistema de apoyos resulte ineficaz, el juez puede declarar la incapacidad."

Art. 43: "Se entiende por apoyo cualquier medida de carácter judicial o extrajudicial que facilite a la persona que lo necesita la toma de decisiones para dirigir su persona, administrar sus bienes y celebrar actos jurídicos en general."

En el Código Civil Argentino, la regla es la capacidad con grados de restricción, con explicitación de funciones y actos que se limitan procurando la mayor autonomía posible e instrumentando un sistema de apoyos que asista a quienes se le restrinjan las mismas en la toma de sus decisiones y de salvaguardias que evite excesos y faculte controles legales. La sentencia de restricción tendrá una duración máxima de 3 años. La incapacidad se reserva solo para aquellos casos en que la imposibilidad de expresión de una decisión no puede ser superada con ninguna tecnología debido a un severo impedimento (Lorenzetti, 2020).

#### 44.3. El paciente esquizofrénico en la Ley Nacional de Salud Mental

El 25 de noviembre de 2010, el Congreso de la Nación Argentina sancionó la Ley Nacional de Salud Mental N° 26.657 (Ley de Salud Mental, 2010). Esta ley implicó un cambio radical en la conceptualización de la salud mental entendida como un proceso histórico, psicológico, biológico y social atravesado por la perspectiva de Derechos, estatuyó el abordaje interdisciplinario —lo que luego será refrendado por el artículo 31 del Código Civil y Comercial (2015)—, estipuló 2 tipos de internaciones (voluntarias e involuntarias basadas en el riesgo cierto e inminente), estableció plazos para la comunicación y control legal de las internaciones y la creación de un órgano de revisión, precisó la función de los jueces civiles e hizo una especificación acerca de la prescripción de psicofármacos que ha resultado muy polémica para la comunidad médica psiquiátrica. Esto fue señalado en la edición anterior y lo sigue siendo en la actualidad.

La LSM en el Capítulo 5 —Modalidad de Abordaje—, artículo 12, establece:

*“La prescripción de medicación solo debe responder a las necesidades fundamentales de la persona con padecimiento mental y se administrará exclusivamente con fines terapéuticos y nunca como castigo, por conveniencia de terceros, o para suplir la necesidad de acompañamiento terapéutico o cuidados especiales. La indicación y renovación de prescripción de medicamentos solo puede realizarse a partir de las evaluaciones profesionales pertinentes y nunca de forma automática. Debe promoverse que los tratamientos psicofarmacológicos se realicen en el marco de abordajes interdisciplinarios”.*

Posteriormente, en el decreto de reglamentación de la norma, el DR 603/13, el Poder Ejecutivo Nacional especificó: *“Debe entenderse que no solo la prescripción de medicamentos sino de cualquier otra medida terapéutica, indicada por cualquiera de los profesionales del equipo interdisciplinario, debe cumplir con los recaudos establecidos en el artículo 12 de la Ley N° 26.657. La prescripción de psicofármacos debe realizarse siguiendo las normas internacionales aceptadas por los consensos médicos para su uso racional, en el marco de los abordajes interdisciplinarios que correspondan a cada caso. La indicación y la renovación de prescripción de medicamentos solo puede realizarse a partir de las evaluaciones profesionales pertinentes realizadas de manera efectiva por médico psiquiatra o de otra especialidad cuando así corresponda”.*

Con respecto a la internación coactiva la LSM estipuló que debe ser de carácter excepcional y debe proceder cuando un equipo interdisciplinario de la institución que efectuará la admisión —constituido al menos por un médico y/o un psicólogo— dictamine la existencia de una situación de riesgo cierto e inminente de daño para sí y/o terceros (artículos 5 y 20). Esto correlaciona con el artículo 41 del Código Civil y Comercial de la Nación (Lorenzetti, 2020; LSM, 2010).

Por último, se señala que en su artículo 7 la ley estipula un piso mínimo de derechos de los pacientes:

*Art. 7: “El Estado reconoce a las personas con padecimiento mental los siguientes derechos:*

- a. *Derecho a recibir atención sanitaria y social integral y humanizada, a partir del acceso gratuito, igualitario y equitativo a las prestaciones e insumos necesarios, con el objeto de asegurar la recuperación y preservación de su salud;*
- b. *Derecho a conocer y preservar su identidad, sus grupos de pertenencia, su genealogía y su historia;*
- c. *Derecho a recibir una atención basada en fundamentos científicos ajustados a principios éticos;*

- d. *Derecho a recibir tratamiento y a ser tratado con la alternativa terapéutica más conveniente, que menos restrinja sus derechos y libertades, promoviendo la integración familiar, laboral y comunitaria;*
- e. *Derecho a ser acompañado antes, durante y luego del tratamiento por sus familiares, otros afectos o a quien la persona con padecimiento mental designe;*
- f. *Derecho a recibir o rechazar asistencia o auxilio espiritual o religioso;*
- g. *Derecho del asistido, su abogado, un familiar, o allegado que éste designe, a acceder a sus antecedentes familiares, fichas e historias clínicas;*
- h. *Derecho a que, en el caso de internación involuntaria o voluntaria prolongada, las condiciones de la misma sean supervisadas periódicamente por el órgano de revisión;*
- i. *Derecho a no ser identificado ni discriminado por un padecimiento mental actual o pasado;*
- j. *Derecho a ser informado de manera adecuada y comprensible de los derechos que lo asisten, y de todo lo inherente a su salud y tratamiento, según las normas del consentimiento informado, incluyendo las alternativas para su atención, que en el caso de no ser comprendidas por el paciente se comunicarán a los familiares, tutores o representantes legales;*
- k. *Derecho a poder tomar decisiones relacionadas con su atención y su tratamiento dentro de sus posibilidades;*
- l. *Derecho a recibir un tratamiento personalizado en un ambiente apto con resguardo de su intimidad, siendo reconocido siempre como sujeto de derecho, con el pleno respeto de su vida privada y libertad de comunicación;*
- m. *Derecho a no ser objeto de investigaciones clínicas ni tratamientos experimentales sin un consentimiento fehaciente;*
- n. *Derecho a que el padecimiento mental no sea considerado un estado inmodificable;*
- o. *Derecho a no ser sometido a trabajos forzados;*
- p. *Derecho a recibir una justa compensación por su tarea en caso de participar de actividades encuadradas como laborterapia o trabajos comunitarios, que impliquen producción de objetos, obras o servicios que luego sean comercializados.”*

## 45. Trastornos psiquiátricos y psicosis en personas en situación de calle: epidemiología y desafíos clínicos

Los trastornos mentales, incluidos los trastornos por consumo de sustancias, constituyen una de las principales causas de discapacidad a nivel global. Se estima

que aproximadamente mil millones de personas viven con algún trastorno mental en el mundo, generando un impacto económico anual superior a 2,5 billones de dólares (Vigo et al., 2016; World Health Organization, 2022). Paralelamente, la falta de vivienda representa un determinante social crítico de la salud: se calcula que hasta 100 millones de personas viven en situación de calle, mientras que más de 1.600 millones carecen de una vivienda adecuada (UN-Habitat, 2020).

Dentro de este contexto, las personas en situación de calle constituyen uno de los grupos poblacionales con mayor vulnerabilidad en salud mental. Diversos estudios epidemiológicos han documentado prevalencias sustancialmente más elevadas de trastornos psiquiátricos en comparación con la población general. Las estimaciones sugieren que entre 25 % y 50 % de las personas sin hogar presentan algún trastorno mental, alcanzando cifras cercanas al 90 % en individuos que viven crónicamente en la calle (Fazel et al., 2008; Ayano et al., 2019). La presencia de enfermedad mental en esta población se asocia con mayor riesgo de discapacidad funcional, mortalidad prematura —incluyendo suicidio— y muertes relacionadas con enfermedades médicas y consumo de sustancias (Fazel et al., 2014; Gutwinski et al., 2021).

La relación entre trastornos mentales y falta de vivienda es compleja y bidireccional. Los trastornos psiquiátricos graves pueden favorecer procesos de exclusión social que culminan en la pérdida de vivienda, mientras que la experiencia de vivir en la calle constituye un potente factor estresante capaz de precipitar o exacerbar síntomas psiquiátricos. Este fenómeno se ve mediado por múltiples determinantes sociales de la salud, entre ellos pobreza, escasez de vivienda asequible, trayectorias institucionales, estigma y discriminación estructural (Fazel et al., 2014; World Health Organization, 2022). Como consecuencia, la situación de calle se asocia con profundas desigualdades en salud, incluyendo mayor carga de enfermedad, menor esperanza de vida y utilización desproporcionada de servicios sanitarios de emergencia (Aldridge et al., 2018).

Entre los trastornos psiquiátricos presentes en esta población, la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos destacan por su elevada frecuencia y por el impacto clínico asociado. Las estimaciones de prevalencia de esquizofrenia en personas en situación de calle varían ampliamente entre estudios, con rangos que oscilan entre 2 % y 60 %, reflejando heterogeneidad metodológica y contextos socioeconómicos diversos (Ayano et al., 2019). No obstante, las estimaciones agrupadas disponibles sugieren una carga de enfermedad sus-

tancialmente mayor que en la población general. En un metaanálisis que incluyó 31 estudios, Ayano y colaboradores (2019) estimaron una prevalencia de 21,2 % para cualquier psicosis, 10,3 % para esquizofrenia, 2,5 % para trastorno esquizofreniforme y 3,5 % para trastorno esquizoafectivo, cifras que superan ampliamente la prevalencia global estimada de esquizofrenia en la población general (~0,4 %) (Charlson et al., 2018).

Además de su elevada prevalencia, los trastornos psicóticos en personas en situación de calle se caracterizan por trayectorias clínicas más complejas y peores resultados en salud. Estudios realizados en servicios de urgencias psiquiátricas han demostrado que la mayoría de los pacientes sin hogar con psicosis ya habían sido previamente diagnosticados con enfermedad mental grave, lo que sugiere que la situación de calle puede reflejar rupturas en la continuidad del cuidado y en el vínculo con los servicios de salud mental (Cougard et al., 2006). Estos hallazgos resaltan la importancia de desarrollar estrategias asistenciales integradas que articulen los sistemas de salud mental con dispositivos sociales y de vivienda.

Evidencia más reciente sugiere, además, la presencia de retrasos diagnósticos significativos y duraciones prolongadas de psicosis no tratada en personas sin hogar con esquizofrenia. Estos retrasos no parecen explicarse por variables clínicas como el consumo de sustancias o el perfil sintomático, sino más bien por barreras estructurales en el acceso al sistema sanitario (Handest et al., 2025). Tales resultados ponen de relieve la necesidad de adaptar los servicios de salud mental para mejorar la detección precoz y el tratamiento oportuno de los trastornos psicóticos en esta población.

La situación de calle también se ha identificado como un factor de riesgo relevante en jóvenes con primer episodio de psicosis (PEP). En un estudio longitudinal realizado en un programa de intervención temprana en psicosis en Montreal, aproximadamente una cuarta parte de los pacientes había experimentado episodios de falta de vivienda. Estos individuos presentaron mayor carga de adversidad temprana, mayor prevalencia de trastornos por consumo de sustancias y peores resultados clínicos y funcionales a los dos años de seguimiento (Lévesque et al., 2020). De manera consistente, revisiones recientes sugieren que la convergencia entre PEP y situación de calle define un subgrupo clínico particularmente vulnerable, caracterizado por la acumulación de factores de riesgo sociales y clínicos que impactan negativamente en la evolución de la enfermedad (Lewczyk et al., 2025).

En conjunto, la evidencia disponible indica que la situación de calle y los trastornos psicóticos conforman una intersección crítica entre salud mental, desigualdad social y políticas públicas. Una mejor comprensión de la epidemiología y de los determinantes asociados a la esquizofrenia y otras psicosis en personas sin hogar resulta esencial para el desarrollo de estrategias de intervención integradas, políticas de vivienda con apoyo y modelos de atención comunitaria, orientados a mejorar los resultados clínicos y sociales de esta población altamente vulnerable.

*En este consenso, el panel de expertos considera que los hospitales especializados en psiquiatría, así como los servicios de salud en general, desempeñan un papel central en la identificación, atención y seguimiento de las personas con esquizofrenia que se encuentran en situación de calle. En este sentido, se enfatiza la necesidad de fortalecer dispositivos asistenciales que permitan garantizar la continuidad del cuidado, el acceso al tratamiento y la articulación con redes comunitarias. Asimismo, se destaca que el abordaje efectivo de esta problemática requiere necesariamente del trabajo coordinado con políticas públicas de salud y programas de asistencia social orientados a la inclusión social y al acceso a soluciones habitacionales, con el objetivo de promover un abordaje integral de esta población altamente vulnerable.*

## **46. Familiares de personas con esquizofrenia: un componente crítico en la prevención de recaídas<sup>2</sup>**

### **46.1. El desafío del cuidado en salud mental**

Los trastornos mentales severos como la esquizofrenia requieren atención sanitaria oportuna, continua e interdisciplinaria para afrontar los síntomas y las dificultades que pueden presentarse en el funcionamiento cotidiano, para promover una vida plena.

Las personas con esquizofrenia necesitan cuidados de sus familiares directos, como padres, hermanos e hijos, especialmente durante las etapas más severas de la enfermedad. Con relación a ello, la reforma psi-

quiátrica que se está llevando a cabo en la Argentina, mediante la adecuación de los servicios de salud mental a la Ley Nacional de Salud Mental, promovió la integración comunitaria de las personas con trastornos mentales y el respeto de sus derechos humanos; para llevarlo adelante se transfirieron los cuidados a las familias, quienes debimos comprometernos aún más en cuidar a nuestros seres queridos. Sin embargo, esto presenta un desafío significativo: la mayoría de las familias no están capacitadas para desempeñar esta función, ya que carecen de los conocimientos y habilidades necesarios para comprender y manejar las problemáticas asociadas a sus familiares con un trastorno mental severo.

Los cuidadores familiares nos encargamos de monitorear su estado mental, procurar el acceso a los tratamientos, asegurar la adherencia a la medicación, estimular la asistencia a citas médicas y psicológicas, afrontar los síntomas disruptivos, proporcionar apoyo emocional y práctico, mantener una rutina familiar estable y gestionar los gastos del tratamiento, sin desatender el propio autocuidado. Este rol conlleva un gran estrés, fatiga, agotamiento, sentimientos de culpa y enojo, y afecta la salud física y mental del responsable de los cuidados. La sobrecarga del cuidador puede deteriorar el funcionamiento familiar, la vida social y la capacidad financiera, y disminuir así su competencia para prevenir y resolver crisis de la persona con esquizofrenia, aumentando el riesgo de recaídas y creando un ciclo negativo que afecta a ambas partes.

Entendemos que los familiares tienen una influencia *determinante* en el proceso de recuperación de las personas con esquizofrenia. Por lo tanto, es necesario analizar de qué manera estas experiencias y vivencias pueden afectar la salud de la persona con esquizofrenia y de su cuidador; para promoverlas, si es que la afectan positivamente, tanto como para evitarlas, si lo hicieran negativamente.

### **46.2. Necesidades insatisfechas de capacitación de los familiares**

Los familiares de personas con esquizofrenia tenemos una gran necesidad de capacitación en varios aspectos: en cuanto a la enfermedad y su tratamiento, en

2. Este acápite fue producido por la Asociación de Ayuda de Familiares de personas con Esquizofrenia de La Plata. Sus autores agradecen especialmente el apoyo de los doctores Pedro Gargoloff y María Delia Michat, así como la participación de la Magister en Comunicación Marianela Suárez, por la revisión y adaptación del texto. Este documento se desarrolló con base en los intercambios de experiencias entre familiares de personas con esquizofrenia en las reuniones de ayuda mutua, en la capacitación de los familiares en los encuentros de psicoeducación familiar de profesionales colaboradores de Asociación de Ayuda de Familiares de personas con Esquizofrenia y en las interacciones entre las 12 asociaciones de familiares mencionadas.

las estrategias para afrontar las manifestaciones de la enfermedad, y también en lo que respecta a nuestro propio cuidado y empoderamiento.

Entendemos que la participación activa y positiva de la familia es esencial para promover la recuperación, y prevenir o alertar sobre el empeoramiento del trastorno. Este apoyo es vital para el bienestar de la persona afectada, ya que proporciona un entorno estable y comprensivo que favorece la adherencia y sostenimiento del tratamiento y la mejora general de la salud mental.

De otro modo, sin la capacitación adecuada, es muy posible que los familiares tengamos una influencia negativa en la salud de una persona con esquizofrenia, pues se actúa muchas veces con una convicción errónea de cómo se lograría un manejo mejor de su trastorno. A continuación, revisaremos situaciones y ejemplos que influyen negativamente la salud de una persona con un trastorno mental severo como la esquizofrenia, tomados del intercambio de nuestra propia experiencia y aportes de encuentros de psicoeducación:

- Situaciones familiares en contexto de *alta emoción expresada*. Muchas veces, los familiares expresan, dentro y fuera del entorno familiar, altos niveles de crítica, hostilidad o sobreenvolvimiento emocional. Esto suele redundar en un aumento de estrés en todos los integrantes del grupo familiar. Algunos estudios han demostrado que las personas con esquizofrenia que viven en entornos familiares con alta "emoción expresada" tienen una mayor probabilidad de recaídas y peores resultados en el tratamiento (George, 1986).
- Situaciones de violencia y abuso. En casos más graves, algunas personas pueden experimentar violencia o abuso por parte de sus familiares, lo que tiene efectos devastadores en su salud mental y física. La violencia doméstica y el abuso emocional son riesgos significativos que deben ser monitoreados y abordados.
- Situaciones de falta de privacidad y respeto. No respetar la privacidad de la persona con esquizofrenia, como revisar reiteradamente sus pertenencias o conversaciones privadas, puede disminuir la confianza y aumentar el estrés. Sentirse constantemente vigilada puede llevar a la persona a un aumento de la ansiedad y a la desconfianza en el entorno familiar.
- Situaciones de estimulación excesiva y expectativas no realistas. A veces, los familiares pueden abrumar a la persona con trastorno mental severo con demasiada información o altas expectativas sobre su recuperación. Esto puede generar ansiedad y hacer que el paciente se sienta incapaz de cumplir con las expectativas, pudiéndose llevar a mayor desesperanza.
- Situaciones familiares de desinformación y estigma. Otras veces los familiares que no conocen bien las manifestaciones de la esquizofrenia o que creen en mitos pueden tratar a la persona con esquizofrenia de manera inapropiada. La recomendación es evitar culpabilizar al paciente por su condición o minimizar sus síntomas, no hablar abiertamente de lo que le pasa, ya que puede provocar su aislamiento social y el empeoramiento de su salud mental.
- Escenarios familiares de negación de la enfermedad. Cuando los familiares niegan o minimizan la existencia de la esquizofrenia, la persona afectada puede sentirse invalidada y menos inclinada a buscar o seguir un tratamiento adecuado. La negación también puede llevar a la falta de apoyo para manejar los síntomas y cumplir con los tratamientos.
- Contextos de familiares con falta de comprensión de la importancia del tratamiento. En variadas ocasiones, los familiares no entienden la importancia de la medicación o de otras terapias. Desalentar su uso o acordar en suspenderlas son factores críticos que incidirán en un empeoramiento de los síntomas y conducirá a las recaídas. Por ejemplo, algunos pueden persuadir a la persona con trastorno mental severo para dejar la medicación debido a malentendidos sobre sus efectos secundarios.
- Ámbitos familiares donde falta un apoyo social adecuado y la red social personal es escasa. Si los familiares no brindan el apoyo emocional y práctico que la persona vulnerable necesita, puede comprometer su recuperación. Por ejemplo, no proporcionar un entorno estable, sin estrés, puede resultar en un aumento de los síntomas y mayor riesgo de recaídas.
- Situaciones de intervenciones familiares invasivas o controladoras. Algunos miembros de la familia pueden intentar controlar excesivamente la vida de su familiar con esquizofrenia, tomando, aun cuando el paciente está en condiciones de hacerlo, decisiones sin su consentimiento, o restringiendo su autonomía. Esto puede generar resentimiento y reducir la motivación del paciente para participar en su propio tratamiento.
- Situaciones de sobrecarga del cuidador. Los cuidadores que están sobrecargados y estresados

pueden, sin querer, proyectar su frustración y agotamiento en los otros, pudiendo suscitar interacciones negativas y un ambiente familiar tenso que no es propicio para la recuperación.

Las situaciones detalladas anteriormente son algunas de las problemáticas surgidas en la convivencia con una persona con trastorno mental severo, en general, producto de su desinformación y la falta de habilidades de identificación de situaciones vinculares críticas para poder afrontarlas adecuadamente.

### **46.3. Los familiares como población de riesgo**

Los cuidadores familiares enfrentamos cotidianamente desafíos y lidiamos con altos niveles de estrés. Nuestra función es insustituible y conlleva un importante compromiso de nuestra salud física y mental, por lo que es crucial reconocer y abordar nuestras necesidades, proporcionándonos el apoyo necesario para prevenir el agotamiento y garantizar nuestro bienestar, ya que la salud de todos los cuidadores es directamente proporcional a su capacidad para ofrecer apoyo efectivo y continuo.

La atención proporcionada por los miembros de la familia es la forma de apoyo más frecuente, pero a pesar de ello, a menudo, *no se reconoce formalmente como parte del enfoque del tratamiento*. Es importante que las políticas de salud y los programas de tratamiento reconozcan y valoren el papel de la atención de las familias ofreciendo recursos y apoyo adecuados.

Dentro de nuestras principales necesidades objetivas se encuentra el apoyo económico, de manera de asegurar el acceso a los recursos sanitarios para el tratamiento de la esquizofrenia y tener una psicoeducación familiar sostenida.

### **46.4. La importancia de integrar a los familiares con responsabilidad de cuidados en el abordaje de las personas con esquizofrenia, la tríada terapéutica, el triálogo y la alianza terapéutica**

La *alianza terapéutica* entre el equipo de salud mental, el paciente y su familia es fundamental para un tratamiento eficaz. Esta relación debe basarse en la toma de decisiones compartidas y en las preferencias informadas del paciente, lo cual garantiza que el tratamiento sea personalizado y adecuado a las necesidades específicas de cada individuo. Esta alianza terapéutica crea un espacio de confianza y cooperación que es esencial para el éxito del tratamiento.

La participación de los familiares de personas con esquizofrenia en las decisiones y entrevistas con el

equipo tratante es crucial para fortalecer esta alianza, ya que mejora la adherencia y efectividad del tratamiento.

Debe considerarse como fundamental involucrar a los familiares, ya que podemos proporcionar información valiosa sobre el comportamiento y el estado mental del paciente en su entorno cotidiano, lo cual puede ayudar al equipo tratante a ajustar y personalizar el plan de tratamiento de manera precisa. Además, la participación en entrevistas y decisiones médicas no solo nos permite entender mejor la enfermedad y las estrategias de manejo, sino que también nos brinda la oportunidad de expresar nuestras preocupaciones y expectativas.

Este intercambio de información y perspectivas entre la familia y los profesionales de la salud crea un entorno de colaboración que beneficia, tanto al paciente como a sus cuidadores. Además, el involucramiento de la familia en las decisiones médicas puede reducir el estrés y la ansiedad que sentimos bajo nuestro rol de cuidadores, proporcionando un sentido de control y participación en el proceso de tratamiento. Esto, a su vez, mejora nuestra capacidad para proporcionar un apoyo efectivo y sostenido al paciente, promoviendo su estabilidad y recuperación.

El término *tríada terapéutica* designa al grupo conformado por el equipo tratante, los cuidadores familiares y la persona con esquizofrenia, crítica para la asistencia de la salud mental. La palabra *triálogo* es precisamente el intercambio multidireccional entre los integrantes de esta tríada, estableciendo un lazo que es tan fecundo en el tratamiento que debiera ser una estrategia esencial en el cuidado de la persona con esquizofrenia.

### **46.5. Grupos de apoyo/Ayuda mutua: el componente fundamental de la red social de apoyo**

La participación en Grupos de apoyo/Ayuda mutua o GAM es una práctica esencial para las familias de personas con esquizofrenia. Estos grupos nos proporcionan un espacio para compartir experiencias, recibir apoyo emocional y obtener asesoramiento práctico. La interacción con otras familias que enfrentan desafíos similares es una fuente invaluable de contención, permitiéndonos acceder a estrategias efectivas para el manejo cotidiano de la enfermedad y las necesidades de las personas con esquizofrenia.

Nuestra Asociación de Ayuda de Familiares de personas que padecen Esquizofrenia (AAFE) es una organización sin fines de lucro, sita en la ciudad de La

Plata, Provincia de Buenos Aires, que se halla inscripta en la Dirección de Personería Jurídica de provincia de Buenos Aires con n° 22994. En la Argentina conocemos doce asociaciones de familiares de personas con esquizofrenia en actividad, además de AAFE:

- Asociación Cordobesa de Ayuda a la Persona Portadora de Esquizofrenia y su familia (ACAPEF) de Córdoba.
- Asociación Jujeña de Ayuda a la Persona con Esquizofrenia y su Familia (AJUPEF) de Jujuy.
- Asociación de Familiares de Personas con Esquizofrenia de Mar del Plata (AFPEM).
- Asociación Argentina de Ayuda a la Persona que padece Esquizofrenia y su Familia (APEF) de CABA.
- Asociación de Ayuda a Personas con Enfermedad Mental y su Familia (APEMYF) de Catamarca.
- Asociación Mendocina de Familiares de Pacientes Esquizofrénicos (AMFE).
- Unión de la Comunidad por la Salud Mental (UCOSAM) de Tandil.
- Fundación de Esquizofrenia de Tucumán (FUNDESTUC).
- Asociación Santafesina de Apoyo a las Personas con Trastornos Mentales (ASAPEM).
- Grupo de Allegados de Personas con Enfermedades Mentales (GAPEM) de Bariloche.
- Lazos Familiares Pampeanos (LFP) de General Pico.

Estos grupos, al igual que AAFE, se basan en principios de apoyo entre pares, de ayuda mutua, y son esenciales para proporcionar un espacio seguro donde todos los participantes podemos abordar nuestras preocupaciones y adquirir estrategias efectivas para sobrellevar diferentes circunstancias. Según un estudio cualitativo realizado en familias de personas con discapacidad psicosocial, los familiares indicaron que los GAM cumplen cuatro importantes funciones: apoyo y orientación, educación, ampliación y mejora de la red social, como así también “dar futuro a la persona con discapacidad psicosocial a través del familiar”.

El funcionamiento de un GAM, como en el caso de AAFE, se estructura a través de varios componentes clave: encuentros grupales, chat grupal, participación social en temas relacionados con estigma y legislación, organización de ciclos de charlas de psicoeducación familiar que abordan temas de interés surgidos en los encuentros grupales, entre los más relevantes. Es en los encuentros donde se produce el intercambio de experiencias entre pares, y se llevan a cabo las reuniones pe-

riódicas, ya sean semanales, quincenales o mensuales, que pueden ser presenciales o virtuales. Su regularidad garantiza una continuidad en el apoyo y en el intercambio de información y experiencia entre los participantes. Los encuentros pueden contar con un moderador que, en general, es un miembro experimentado del grupo, además de contar, en algunos GAM, con un profesional de la salud mental. El facilitador asegura un ambiente respetuoso y enfocado, permitiendo que varios de los participantes tengan la oportunidad de expresarse y ser escuchados, basándose en las normas de interacción del grupo. Esta moderación es crucial para mantener su efectividad y propósito.

Durante los encuentros, compartimos nuestras vivencias, desafíos, fracasos y éxitos en el cuidado de nuestros familiares con esquizofrenia. Este intercambio no solo brinda contención y empatía, sino que también proporciona estrategias prácticas que otros miembros pueden aplicar en sus propias situaciones problemáticas. Aprender de las experiencias de otros es un componente vital para el manejo de la enfermedad, constituyéndose en un medio informal, pero altamente efectivo, al brindar psicoeducación a los familiares.

Otro recurso muy importante de AAFE es el chat grupal en la plataforma WhatsApp, al que pertenecen cientos de familiares (461 miembros al mes de julio de 2024), donde realizamos intercambios, ofreciéndonos soporte entre pares, todos los días y a toda hora.

También cumple funciones vitales de apoyo emocional, intercambio de información, asesoramiento práctico, y educación continua. Los temas abordados son variados y profundos, ya que se exponen las complejidades del manejo de la esquizofrenia y las diversas necesidades de las familias en sus distintas ubicaciones geográficas. Este intercambio de conocimientos es necesario para que los familiares podamos identificarnos y responder adecuadamente a los cambios en el estado de nuestros seres queridos.

Uno de los temas más discutidos es el manejo de síntomas, y es por ello que compartimos estrategias para reconocerlos y manejarlos. Comentarios de este estilo son frecuentes: “No hace nada. Le propuse de todo. Pero a todo dice que no, se queda en su habitación con el teléfono. Es un cómodo.”

Otro tema central es la adherencia al tratamiento. Los miembros del grupo ofrecemos consejos prácticos frente a planteos como el siguiente: “Mi papá dice que no necesita ninguna medicación, y tampoco realizar las consultas con su psiquiatra. Es muy difícil ayudarlo con tanta resistencia que opone.” Mantener una adherencia estricta al tratamiento es esencial para prevenir

recaídas y mejorar la estabilidad.

La identificación de señales tempranas de crisis y recaídas es un aspecto crucial discutido en estos grupos. Por ello, compartimos cómo detectar los primeros indicios de una crisis y los pasos que deben tomarse para intervenir de manera efectiva, del estilo: “Hace algunas noches que mi hijo no duerme, deambula por la casa, está irritable y se aísla. Es parecido a cuando lo tuvimos que internar”. Este conocimiento es indispensable para mitigar las crisis antes de que se agraven. Toda familia debiera poder contar con un plan de crisis personalizado.

El apoyo psicosocial es otro tema de gran importancia. En nuestros encuentros, discutimos técnicas para mejorar la calidad de vida del familiar a través del fomento de actividades sociales y recreativas. “Ella por su propia motivación no hace nada, pero cuando le digo que me acompañe a caminar un rato, viene. No charlamos mucho, pero hacemos ejercicio y nos hacemos compañía”. Estas actividades no solo benefician al familiar, sino que también alivian parte del estrés de nuestra función de cuidadores.

Por tanto, el cuidado del cuidador es un tema recurrente, por lo que compartimos estrategias para mantener el bienestar físico y mental. En las reuniones o en el chat aparecen comentarios similares a este: “Hace años que no sabemos lo que es vacacionar. Pasamos del hospital a una especie de calma, hasta la nueva internación. Este ciclo me deja muy cansada. Sólo quisiera poder descansar unos días”. La importancia del autocuidado es acentuada, ya que el agotamiento puede tener un impacto negativo, tanto en el cuidador como en el que es cuidado.

Los derechos y recursos disponibles son también un foco de discusión. “No nos ofrecieron hacer el CUD (Certificado Único de Discapacidad), dijeron que iba a ser muy estigmatizante dado que recién empezaba la enfermedad. Pero no me cubren los tratamientos y no podemos pagarlos. Un familiar me preguntó si habíamos probado con un hospital de día, pero yo no sabía lo que era eso”. Los miembros del grupo intercambiamos información sobre los derechos legales de las personas con esquizofrenia y sus familias, así como sobre los recursos disponibles en la comunidad, tales como servicios de salud mental, asistencia financiera, programas de apoyo, beneficios sociales y otros recursos comunitarios disponibles. Esta red de información y recursos es invaluable para los familiares que buscan apoyo adicional.

El apoyo emocional es un pilar fundamental de los GAM, es donde se encuentra contención sabiendo que no estamos solos y que otros entienden nuestros

desafíos. Esta empatía y el sentido de comunidad y pertenencia pueden reducir significativamente el estrés y la sensación de aislamiento que frecuentemente experimentamos los cuidadores de personas con enfermedades mentales.

La confidencialidad es un principio fundamental en los GAM. Lo que se discute en las reuniones se mantiene privado, creando un espacio seguro donde podemos hablar abierta y honestamente, sin miedo a ser juzgados. Este aspecto es crucial para la confianza y la eficacia del grupo.

Sumado a esto, la participación en los GAM nos empodera para abogar por los derechos de nuestros familiares y por los de sus cuidadores. Por tanto, dentro de estos grupos también nos involucramos en actividades de defensa y sensibilización pública, trabajando para mejorar las políticas y servicios relacionados con la salud mental. Este empoderamiento contribuye a un cambio positivo en la percepción y el manejo de las enfermedades mentales en la sociedad, y se intenta así reducir el estigma que, desgraciadamente, es habitual. Como familiares cubrimos roles sociales de extrema importancia al incorporarnos a los grupos de apoyo, permitiéndonos interactuar con profesionales y estudiantes de la salud mental, motivándonos a participar en iniciativas sociales y gubernamentales más amplias para combatir el estigma y la desinformación sobre enfermedades mentales.

AAFE es un claro ejemplo de un GAM que opera bajo estos principios, ya que proporciona un espacio para compartir y aprender. A su vez, la asociación trabaja para sensibilizar al público y abogar por mejores políticas de salud mental en la Argentina, desempeñando un papel crucial en el apoyo a las familias.

Al igual que lo hacen otros GAM, AAFE organiza y brinda charlas informativas y recursos educativos. Se invita a los profesionales de la salud mental y afines para hablar sobre temas relevantes, como el manejo de síntomas, investigaciones recientes, tratamientos disponibles y técnicas de autocuidado para los cuidadores.

#### **46.6. Psicoeducación familiar como recurso transversal**

El término *psicoeducación* y su aplicación en el tratamiento de trastornos mentales como la esquizofrenia, están estrechamente vinculados al concepto de emoción expresada, que mencionamos en el punto 2. Término desarrollado durante los años 50 y 60 en investigaciones pioneras que determinaron que los niveles altos de emoción expresada en las familias estaban asociados con tasas más altas de recaídas en pacientes con esquizofrenia. Este hallazgo condujo al desarrollo de

intervenciones psicoeducativas, cuyo objetivo es reducirla y proporcionar a los familiares información sobre la enfermedad, enseñándoles habilidades de comunicación y manejo del estrés, mejorando su capacidad para apoyar adecuadamente al paciente. Estas investigaciones sentaron las bases para numerosos programas de psicoeducación que hoy se utilizan globalmente.

La psicoeducación puede dirigirse a la persona afectada con un trastorno mental, a su familia y a la comunidad. En el caso de la esquizofrenia ha resultado más eficaz para reducir recaídas y orientar a los familiares, ya que es una herramienta clave para capacitar y equipar a los miembros del entorno del paciente con el conocimiento y las habilidades necesarias para apoyar eficazmente a sus seres queridos.

La evidencia respalda que la psicoeducación familiar es esencial para mejorar los resultados terapéuticos en esquizofrenia, al empoderar a la familia y fomentar un enfoque colaborativo de cuidado.

Los profesionales a cargo de los encuentros de psicoeducación familiar nos informaron que los principales tópicos abordados en los programas para capacitarnos se agrupan en cuatro áreas: la comprensión de la enfermedad y sus tratamientos, las habilidades de convivencia con los síntomas y otras situaciones vinculadas a la enfermedad, nuestro autocuidado y el empoderamiento del familiar.

Siendo familiares con responsabilidades de cuidados, sabemos que nuestros seres queridos con esquizofrenia, como también sucede en muchas otras enfermedades físicas y mentales crónicas, pueden tener una vida plena. Para ello se requiere el oportuno e integral tratamiento a largo plazo, el involucramiento de familiares capacitados, el acceso a los cuidados según necesidades educativas, laborales, recreacionales, etc. Una vida plena significa: trabajar, estudiar, tener pareja e hijos, vivir de forma independiente, mantener vínculos activos con amigos, gozar de las actividades recreacionales, utilizar placenteramente su tiempo libre, disfrutar de su vida y de la compañía de seres queridos. Es decir, las personas con esquizofrenia pueden llevar una vida satisfactoria e integrada a la sociedad, en bienestar, centrada en su autovalimiento y el respeto a sus derechos. El hecho de que, en algunos períodos, como ocurre durante las recaídas severas, requieran cuidados especiales para alcanzar una vida satisfactoria consigo mismo y los demás, debe interpretarse como un apoyo a la diversidad, nunca como una minusvalía.

#### **46.7. Psicoeducación familiar en esquizofre-**

#### **nia**

La psicoeducación familiar en esquizofrenia se comprende como el proceso de capacitación a familiares o allegados con funciones de cuidadores de personas con esquizofrenia. El objetivo es reducir la brecha de conocimiento entre la información habitualmente disponible y la información escasa o errónea que tiene el familiar/cuidador para ejercer un rol efectivo en sus responsabilidades.

Las áreas que cubre son cuatro:

- Comprender la esquizofrenia y sus tratamientos psicofarmacológicos y psicosociales; conocer sobre el estigma y la discriminación asociada a los trastornos mentales.
- Incorporar habilidades para una convivencia y afrontamientos satisfactorios en temas como síntomas positivos y negativos; prevenir y resolver las crisis, afrontar las conductas de alto riesgo y problemas de adherencia al tratamiento. Incorporar habilidades para una comunicación efectiva, optimizar la red social de apoyo y adoptar estrategias para la prevención de recaídas.
- Conocer sobre el autocuidado del familiar, gestionar un satisfactorio funcionamiento de la “unidad familiar” y las técnicas de manejo de estrés para evitar el síndrome del cuidador.
- Lograr el empoderamiento al conocer los derechos y obligaciones de los familiares, programas y dispositivos de asistencia y apoyo social.

#### **46.8. Documentos educativos disponibles para los familiares con involucramiento de AAFE**

Los recursos de capacitación de los familiares, a nivel formal dentro del circuito terapéutico, son muy escasos e insuficientes. Solo se accede mediante la búsqueda de parte de los cuidadores y las recomendaciones de otros familiares en las redes sociales, debido a que pocos miembros del equipo terapéutico ofrecen estas alternativas de capacitación. Ante esta realidad y con el fin de producir bibliografía local adaptada al medio, con *involucramiento en su redacción y revisión de AAFE*, se han desarrollado cinco iniciativas de gran utilidad para los familiares, que ofician de recursos educativos disponibles en forma gratuita (enlaces al final de Referencias bibliográficas): “Vivir sin Recaídas” (que es el más importante), dos capítulos sobre “Psicoeducación Familiar en Esquizofrenia” en dos manuales, “Las palabras importan”, con recomenda-

ciones a los medios de comunicación sobre cómo tratar los temas de salud mental y “El estigma y discriminación asociados a trastornos mentales”.

El manual *Vivir sin recaídas: Recomendaciones para los familiares de personas con esquizofrenia* aborda de manera exhaustiva la importancia del apoyo familiar en el manejo de la esquizofrenia. Destaca la necesidad de identificar factores de riesgo de recaídas, como el incumplimiento del tratamiento y la falta de conciencia de la enfermedad. Propone un modelo de prevención en tres fases: primaria, secundaria y terciaria, con estrategias específicas para cada etapa. Resalta la importancia de la psicoeducación familiar y rehabilitación psicosocial para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas. Además, enfatiza la necesidad de detectar tempranamente signos de recaída y establecer planes de acción. El manual subraya la importancia de la comunicación efectiva, el apoyo emocional y la colaboración con el equipo médico en el manejo de la enfermedad. Ofrece pautas para desarrollar un plan farmacológico de contingencia y considerar las decisiones previas del paciente. Enfatiza la importancia de evitar períodos sin tratamiento, ya que puede complicar la evolución de la enfermedad. Destaca la importancia del tratamiento integral, el seguimiento a largo plazo y el acceso a cuidados adecuados para que las personas con esquizofrenia puedan llevar una vida plena e integrada en la sociedad.

El tema “Psicoeducación Familiar en Esquizofrenia” está contenido en dos manuales: uno para estudiantes de grado de la Cátedra de Psiquiatría de la Universidad Nacional de Córdoba, de 2020, y el posterior, un documento desarrollado por profesionales latinoamericanos vinculados a APAL, contenido en el manual *Psicoeducación para familiares y cuidadores de pacientes con trastorno mental establecido*. Este último es un valioso aporte a temas clave en la psicoeducación familiar, que inicia con material para comprender la esquizofrenia y sus tratamientos psicofarmacológicos y psicosociales. Continúa explorando habilidades para una convivencia y afrontamientos satisfactorios en temas como: síntomas positivos y negativos, conductas de alto riesgo, problemas de adherencia al tratamiento, habilidades de comunicación efectiva, optimización de la red social de apoyo y prevención de recaídas. Culmina con temas de autocuidado del familiar y empoderamiento, destacando las experiencias de la familia en la convivencia con una persona con esquizofrenia, y las técnicas de manejo de estrés para evitar el síndrome del cuidador, así como los derechos y obligaciones de los familiares.

El manual *Las palabras importan. ¿Cómo comunicar temas de Salud Mental? Recomendaciones para expresarse asertivamente* señala que la comunicación es un pilar esencial en la sociedad y desempeña un papel significativo en el proceso educativo y en el desarrollo social, por lo que es fundamental orientar a la comunidad en aspectos comunicacionales clave y en el desmantelamiento de mitos. A través de recomendaciones aplicables a diversos contextos comunicacionales, abarca aspectos prácticos como el enfoque, el uso de imágenes y el lenguaje adecuado, incluyendo la terminología recomendada.

Finalmente, otro material que se comparte entre los familiares es el artículo “El estigma y discriminación asociados a trastornos mentales”, de utilidad para comprender este problema y conocer cómo afrontarlo.

#### 46.9. Conclusiones

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico y severo que afecta a millones de personas en todo el mundo. Los miembros de la familia de personas que padecen trastornos mentales severos desempeñamos un papel crítico en su cuidado y apoyo. Afrontamos nuestro rol de cuidadores informales sin capacitación profesional previa ni remuneración, y pese a ello desempeñamos un papel esencial en el bienestar de la persona afectada con esquizofrenia, influyendo directamente sobre su salud, tanto positiva como negativamente.

Los GAM resultan ser espacios de referencia insustituibles para el familiar con responsabilidad de cuidados como parte de la red social de contención y apoyo e intercambio de experiencias entre pares, al tener en cuenta que el acto de cuidar en forma más o menos permanente a un familiar con esquizofrenia, puede poner en riesgo la salud del cuidador, si este no se apoya en el autocuidado.

El *triálogo*, es decir, el intercambio de información entre el equipo tratante, las personas con esquizofrenia y el familiar con responsabilidad de cuidados, debiera ser promovido desde el inicio del tratamiento para un mejor abordaje de la esquizofrenia.

La psicoeducación familiar debe formar parte del apoyo integral a los cuidadores, ya que son pilares esenciales en el tratamiento y la recuperación de personas con esquizofrenia junto a la indicación de tratamiento psicofarmacológico y psicosocial, ya desde el principio de la enfermedad. Educando y apoyando a los miembros de la familia como socios integrales en el cuidado, se promueve un enfoque colaborativo y efectivo para el tratamiento de la salud mental.

El interrogante que nos planteamos es: ¿cómo

lograr transformarnos en cuidadores efectivos? La respuesta a la que se arriba en este documento es: capacitándonos mediante psicoeducación, enriqueciéndonos al compartir experiencia entre pares en las reuniones del grupo de apoyo o ayuda mutua (presenciales y virtuales) e interactuando con los profesionales de la salud mental con la estrategia de la alianza terapéutica (tríada terapéutica, triálogo) y el modelo de decisión compartida informada, basado en las preferencias y en el fundamento del conocimiento acerca de lo que va a decidirse.

## Conclusiones generales

El Primer Consenso Argentino sobre el Manejo de la Esquizofrenia llevado a cabo por la Asociación Argentina de Psiquiatría Biología (AAPB), representa un esfuerzo colaborativo sin precedentes de expertos especialistas argentinos, organizaciones científicas y asociaciones de familiares, orientado a integrar el conocimiento actual y basado en la evidencia sobre esta enfermedad en un marco conceptual, clínico y terapéutico adaptado a la realidad de nuestro país.

A lo largo de sus cuatro secciones, el Consenso ha recorrido de manera progresiva y complementaria los principales aspectos vinculados con la esquizofrenia, desde sus fundamentos conceptuales y neurobiológicos hasta los desafíos terapéuticos y psicosociales más complejos. La primera parte estableció las bases metodológicas y conceptuales necesarias para comprender la enfermedad desde una perspectiva basada en la evidencia, incorporando los avances en genética, neurodesarrollo, neurociencias y factores ambientales. La segunda parte profundizó en la caracterización clínica, la heterogeneidad fenotípica y los modelos de estadificación, destacando la importancia de la detección temprana, los estados de riesgo y la intervención precoz. La tercera parte desarrolló un enfoque integral del tratamiento, abordando estrategias farmacológicas, psicosociales y de recuperación basadas en la mejor evidencia disponible. Finalmente, esta cuarta sección amplió la mirada hacia poblaciones especiales, escenarios clínicos complejos y determinantes sociales frecuentemente subrepresentados en las guías tradicionales.

En conjunto, los contenidos presentados reflejan una transformación conceptual profunda en la comprensión de la esquizofrenia. La enfermedad ya no puede ser entendida únicamente como un trastorno psicótico caracterizado por alucinaciones y delirios, sino como una condición heterogénea, multidimensional y evolutiva que involucra síntomas positivos, negativos, cognitivos, afectivos y motores, así como importantes repercusiones funcionales, médicas psi-

quiátricas y no psiquiátricas, familiares y sociales.

Uno de los mensajes centrales que emerge de este consenso es la necesidad de avanzar desde modelos asistenciales centrados tanto en el control sintomático como en estrategias orientadas a la recuperación integral. Esto implica promover la detección temprana, reducir la duración de la psicosis no tratada, optimizar el acceso a tratamientos efectivos, utilizar oportunamente la clozapina y los antipsicóticos de acción prolongada cuando estén indicados, abordar las comorbilidades médicas psiquiátricas y no psiquiátricas, favorecer la rehabilitación psicosocial y garantizar la continuidad de cuidados a lo largo de todo el curso de la enfermedad.

Asimismo, el Consenso reconoce que la calidad de vida de las personas con esquizofrenia depende no solo de la eficacia de los tratamientos disponibles, sino también de factores vinculados con la inclusión social, el acceso al sistema de salud y los hospitales especializados en psiquiatría, la lucha contra el estigma, la protección de los derechos humanos, el apoyo familiar y comunitario, la promoción de hábitos saludables y la atención de poblaciones particularmente vulnerables, incluyendo mujeres durante el período perinatal, adultos mayores, personas con trastornos por uso de sustancias, pacientes con anosognosia, individuos en situación de calle y aquellos con riesgo suicida.

De igual modo queremos expresar un reconocimiento especial a las asociaciones de ayuda a familiares de personas con esquizofrenia que participaron activamente en este proyecto. Su compromiso, experiencia y permanente labor de acompañamiento han contribuido de manera fundamental a enriquecer este documento, recordándonos que el abordaje de la esquizofrenia trasciende los aspectos estrictamente clínicos y requiere comprender las vivencias, necesidades y expectativas de quienes conviven diariamente con la enfermedad. Su participación ha permitido fortalecer el carácter humanista, inclusivo y centrado en la recuperación que inspira este Consenso.

Finalmente, este documento debe entenderse como un punto de partida y no como una instancia definitiva. Los rápidos avances en neurociencias, genética, biomarcadores, tecnologías digitales, inteligencia artificial y nuevas intervenciones terapéuticas continuarán modificando nuestra comprensión de la enfermedad durante los próximos años. En este contexto, el presente Consenso aspira a constituirse en una herramienta dinámica que contribuya a mejorar la calidad de la atención, reducir la brecha entre la evidencia científica y la práctica clínica, estimular la investigación nacional y promover una visión más hu-

manista, integral y centrada en la persona.

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

**Conflicto de intereses:** *Gastón Bartoli*: ha recibido honorarios como speaker de Bago, Gador, Eurofarma, Siegfried, Lundbeck, Megalabs y Teva; *Sebastián Cammino*: Dirección Médica Laboratorio Aristón, ha recibido honorarios como speaker de ELEA y Baliarda; *Marcelo Cetkovich-Bakmas*: ha sido conferencista o asesor en Bago, Adium, Gador, Baliarda y Boehringer; *Alejo Corrales*: ha recibido honorarios como consultor y/o speaker de Abbot, Adium, Gador, Janssen, Lundbeck, Teva, Bago, Raffo, Glaxo Smith Kline, Baliarda y Casasco, y ha recibido honorarios académicos y de investigación de la Universidad de Aarhus, 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, Boehringer, Elea, Teva, Raffo, Adium y Abbot; *Eduardo Leiderman*: ha recibido honorarios como speaker de Boehringer Ingelheim y del Laboratorio Elea; *Eliana Marengo*: ha recibido honorarios como speaker de Elea y Roemmers; *Carlos Morra*: PI de Janssen (Johnson & Johnson), Novartis, Lilly, John Wyeth, Otsuka, Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, Pfizer, GSK, Sanofi Syntelabo, Shire, Dainipon 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, Lundbeck, Boehringer Ingelheim, Alkermes, InQvia, Teva, Acadia, Intra-Cellular Therapies Inc., Sage Therapeutics, Premier, Neurocrine Biosciences, Inc., Axovant, Biogen, Neumora Therapeutics, Inc. Newron, Clinrix y Maplight; *Cintia Prokopez*: ha recibido honorarios como conferencista de Baliarda y una beca educativa de Bristol Myers Squibb a través de Oxford Health Policy Forum; *Julieta Ramírez*: ha recibido honorarios como speaker de Acadia, Bago, Baliarda, Boehringer Ingelheim, Casasco, Gador, Gedeon Richter, Janssen, Lundbeck, Megalabs, Raffo, Roemmers y Siegfried; *Daniel Sotelo*: ha recibido honorarios como speaker de Janssen, Bago, GSK y honorarios como PI de Johnson & Johnson e Intra-Cellular Therapies; *Gustavo Vázquez*: ha recibido honorarios como speaker/advisor

de Abbvie, Adium, Allergan, Asofarma y Elea/Phoenix; *Juan José Vilapriño*: ha recibido honorarios de Eurofarma, Gador, Janssen, Lundbeck/Otsuka y NeonMind; *Manuel Vilapriño Duprat*: ha recibido honorarios de Biosciences, Psicofarma, Raffo, Sunovion, y Tecnofarma; *Marcela Waisman Campos*: ha recibido honorarios como speaker de Abbot, Lepetit, Adium, Baliarda, Aris-ton, Roemmers, Bago y Teva. El resto de los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

## Referencias bibliográficas

- Abdo, W. F., van de Warrenburg, B. P. C., Burn, D. J. et al. (2010). The clinical approach to movement disorders. *Natural Reviews. Neurology*, 6(1), 29-37. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.196>
- Abidi, S., Mian, I., Garcia-Ortega, I., Lecomte, T., Raedler, T., Jackson, K., Addington, D. (2017). Canadian guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in children and youth. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 62(9), 635-647. <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0124>
- Acosta, F. J., Hernández, J. L., Pereira, J., Herrera, J., Rodríguez, C. J. (2012). Medication adherence in schizophrenia. *World Journal of Psychiatry*, 2(5), 74-82. <https://doi.org/10.5498/wjp.v2.i5.74>
- Adhikari, S., Ghane, N., Ascencio, M., Abrego, T., Aedma, K. (2022). Differentiating Childhood-Onset Schizophrenia From Other Childhood Disorders. *Cureus*, 14(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.22594>
- Adnan, M., Motiwala, F., Trivedi, C., Sultana, T., Mansuri, Z., Jain, S. (2022). Clozapine for Management of Childhood and Adolescent-Onset Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 32(1), 2-11.
- Agid, O., Arenovich, T., Sajeev, G., Zipursky, R. B., Kapur, S., Foussias, G., Remington, G. (2011). An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(11), 1439-1444. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05785yel>
- Agrest, M., Mascayano, F., Ardila-Gómez, S. E., Abeldaño, A., Fernandez, R., Geffner, N., Leiderman, E. A., Susser, E. S., Valencia, E., Yang, L. H., Zalazar, V., Lipovetzky, G. (2015). Mental illness stigma research in Argentina. *BJPsych. International*, 12(4), 86-88. <https://doi.org/10.1192/S2056474000000623>
- Agüera, L., Cervilla, J., Martín, M. (2006). *Psiquiatría Geriátrica*. 2ª edición. Barcelona: Masson.
- Akbari, H., Mohammadi, M., Hosseini, A. (2023). Disease-Related Stigma, Stigmatizers, Causes, and Consequences: A Systematic Review. *Iran J Public Health* (Vol. 52, Número 10). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
- Alexopoulos, G. S., Streim, J., Carpenter, D., Docherty, J. P.; Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. (2004). Using antipsychotic agents in older patients. *Journal of Clinical Psychiatry*; 65 Suppl 2:5-99; discussion 100-102; quiz 103-4. PMID: 14994733.
- Almerie, M. Q., Okba Al Marhi, M., Jawoosh, M., Alsabbagh, M., Matar, H. E., Maayan, N., y Bergman, H. (2015). Social skills programmes for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(6), CD009006. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009006.pub2>
- Alves, T. M., Elkis, H. (2003). The psychopathology of treatment resistant schizophrenia: a factor analysis using the BPRS-A. *Schizophrenia Research*, 2003; 60:10. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000200007>
- Amador, X. F., David, A. S. (Eds.). (2004). *Insight y psicosis: Conciencia de la enfermedad en la esquizofrenia y trastornos relacionados* (2.ª ed.). Oxford University Press.

- Amador, X. F., Strauss, D. H., Yale, S. A., Flaum, M. M., Endicott, J., Gorman, J. M. (1993). Assessment of insight in psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 150(6), 873-9. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.6.873>
- Amador, X. F., Strauss, D. H., Yale, S. A., Gorman, J. M. Awareness of illness in schizophrenia. (1991). *Schizophrenia Bulletin*, 17(1), 113-32. <https://doi.org/10.1093/schbul/17.1.113>
- Andersen, M. M., Varga, S., Folker, A. P. (2022). On the definition of stigma. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 28(5), 847-853. <https://doi.org/10.1111/jep.13684>
- Andrade, C. (2022). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder, and Other Neurodevelopmental Outcomes Associated With Antipsychotic Drug Exposure During Pregnancy. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(3). <https://doi.org/10.4088/jcp.22f14529>
- 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? *Schizophrenia Bulletin*, 24(2), 203-18. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033321>
- Anthenelli, R. M., Benowitz, N. L., West, R., St Aubin, L., McRae, T., Lawrence, D. et al. (2016). Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*, 387(10037), 2507-20. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30272-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30272-0)
- Arango, C., Breier, A., McMahon, R., Carpenter, W. C., Buchanan, R.W. (2003). The relationship of clozapine and haloperidol treatment response to prefrontal, hippocampal, and caudate brain volumes. *American Journal of Psychiatry*, 160(8):1421-7. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1421>
- Arango, C., Buitelaar, J. K., Correll, C. U., Díaz-Caneja, C. M., Figueira, M. L., Fleischhacker, W. W., ... Vitiello, B. (2022). The transition from adolescence to adulthood in patients with schizophrenia: challenges, opportunities and recommendations. *European Neuropsychopharmacology*, 59, 45-55. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.04.005>
- Arndt, S., Alliger, R., Andreasen, N. C. (1991). The distinction of positive and negative symptoms: The failure of a twodimensional model. *British Journal of Psychiatry*, 158:317-22. <https://doi.org/10.1192/bjp.158.3.317>
- Ayano, G., Tesfaw, G., y Shumet, S. (2019). The prevalence of schizophrenia and other psychotic disorders among homeless people: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 19(1), 370. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2361-7>
- Aydemir, C., Goka, E., Kisa, C. et al. (2005). Dyskinesia and soft neurological signs in schizophrenia: a comparative study. *International Journal of Psychiatry Clinical Practice*, 9(4), 238-43. <https://doi.org/10.1080/13651500500329150>
- Ayehu, M., Shibre, T., Milkias, B., Fekadu, A. (2014). Movement disorders in neuroleptic-naïve patients withschizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, 14, 280. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0280-1>
- Aymerich, C., Pedruzo, B., Salazar de Pablo, G., Madaria, L., Goena, J., Sanchez-Gistau, V., Fusar-Poli, P., McGuire, P., González-Torres, M.Á., Catalan, A. (2024). Sexually transmitted infections, sexual life and risk behaviours of people living with schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open*, 10(3), e110. <https://doi.org/10.1192/bjo.2024.49>
- Baca, E., Roca, M. (2004). *Dopamina y esquizofrenia*. Barcelona: Ediciones Mayo.
- Badhan, R. K. S., Macfarlane, H. (2020). Quetiapine dose optimisation during gestation: A pharmacokinetic modelling study. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72(5), 670-681. <https://doi.org/10.1111/jphp.13236>
- Baigún, D., Zaffaroni, E. R., Terragni, M. A. (1997). *Código Penal y normas complementarias. Análisis doctrinario y jurisprudencial*. Buenos Aires: Hammurabi.
- Bakker, P. R., de Groot, I. W., van Os, J. et al. (2011). Long-stay psychiatric patients: a prospective study revealing persistent antipsychotic-induced movement disorder. *PLoS ONE*, 6(10), e25588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025588>
- Ballageer, T., Malla, A., Manchanda, R., Takhar, J., Haricharan, R. (2005). Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(8):782-9. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000164591.55942.ea>
- Barker, L. C., Fung, K., Zaheer, J., Brown, H. K., Bronskill, S. E., Kurdyak, P., Vigod, S. N. (2024). Risk of repeat psychiatric emergency department visits in the postpartum period: A population-based retrospective cohort study. *Annals of Emergency Medicine*, 83(4), 360-372. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2023.11.002>
- Barker, L. C., Vigod, S. N. (2023). Reproductive health among those with schizophrenia spectrum disorders: An overview of considerations related to the premenopausal period, pregnancy and postpartum, and the menopausal transition, with a focus on recent findings. *Current Psychiatry Reports*, 25(12), 793-802. <https://doi.org/10.1007/s11920-023-01472-2>
- Barnes, T. R. E., Dursun, S. (2005). Treatment resistance in schizophrenia. *Psychiatry*, 4(11), 68-70. <https://doi.org/10.1016/j.mppsy.2006.09.002>
- Barnes, T. R. E., McEvedy, C. J. B., Nelson, H. E. (1996). Management of treatment resistant schizophrenia unresponsive to clozapine. *The British Journal of Psychiatry*, 169(Suppl 31):31-40. PMID: 8968653
- Barone, A., Vellucci, L., Ciccirelli, M., Matrone, M., De Simone, G., Iannotta, F., Iasevoli, F., de Bartolomeis, A. (2025). Molecular Underpinning of Treatment-Resistant Schizophrenia: A Putative Different Neurobiology from Treatment-Responsive Schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(17), 8598. <https://doi.org/10.3390/ijms26178598>
- Barrett, E. A., Mork, E., Færden, A., Nesvåg, R., Agartz, I., Andreassen, O. A., Melle, I. (2015). The development of insight and its relationship with suicidality over one year follow-up in patients with first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 162(1-3), 97-102. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.004>
- Barretto, E. M., Kayo, M., Avrichir, B. S., Sa, A. R. et al. (2009). A preliminary controlled trial cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 197(11),865-68. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181be7422>
- Barrowclough, C., Ward, J., Wearden, A., Gregg, L. (2005). Expressed emotion and attributions in relatives of schizophrenia patients with and without substance misuse. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 40(11), 884-91. <https://doi.org/10.1007/s00127-005-0976-x>
- Basile, A. A. (2019). *Tratado de Psiquiatría Forense*. Buenos Aires: Cathedra Jurídica.
- Bebelze, J. Gallarda, T. (2020). Very late onset psychotic symptoms: psychosis or dementia? A phenomenological approach. A systematic review. *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 18(1). 77-87. <https://doi.org/10.1684/pnv.2020.0868>
- Beex-Oosterhuis, M. M., Samb, A., Heerdink, E. R., Souverein, P. C., Van Gool, A. R., Meyboom, R. H. B., Van Marum, R. J. (2020). Safety of clozapine use during pregnancy: Analysis of international pharmacovigilance data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 29(6), 725-735. <https://doi.org/10.1002/pds.5016>
- Beex-Oosterhuis, M. M., Van Gool, A. R., Heerdink, E. R., Van Kesteren, C., Van Marum, R. J. (2021). Clozapine treatment during pregnancy and the postpartum period: A systematic literature review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(1), 21r13952. <https://doi.org/10.4088/JCP.21r13952>
- Bellack, A. S., Mueser, K. T., Gingerich, S., Agresta, J. (2004). *Social Skills Training for Schizophrenia*. New York-London: Guilford Press.
- Benarous, X., Cottin, G., Lahaye, H., de La Riviere, S. G., Guile, J. M., Speranza, M., ... Cohen, D. (2022). Efficacy, Tolerability, and Acceptance of Long-Lasting Antipsychotics in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 32(6), 312-327. <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0124>
- Beresford, T. P., Clapp, L., Martin, B., Wiberg, J. L., Alfors, J., Beresford, H. F. (2005). Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: a pilot study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(4):363-6. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000169419.38899.5b>

- Betcher, H. K., Montiel, C., Clark, C. T. (2019). Use of Antipsychotic Drugs During Pregnancy. *Current Treatment Options in Psychiatry*, 6(1), 17-31. <https://doi.org/10.1007/s40501-019-0165-5>
- Bhandari, S. S., Bhagabati, D. (2017). Prevalence of spontaneous dyskinesia in first episode, drug naive schizophrenia, and its relation to the positive and negative symptoms of schizophrenia. *Open Journal of Psychiatry and Allied Sciences*, 8(2), 113-123. <https://doi.org/10.5958/2394-2061.2017.00005.2>
- Biswas, P., Malhotra, S., Malhotra, A., Gupta, N. (2007). Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115:295-303. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00901.x>
- Blackman, G., Oloyede, E. (2021). Clozapine discontinuation withdrawal symptoms in schizophrenia. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 11, 204512532111032053. <https://doi.org/10.1177/204512532111032053>
- Blowers, A. J., Borison, R. L., Blowers, C. M., Bicknell, D. J. (1981). Abnormal involuntary movements in the elderly. *British Journal of Psychiatry*, 139, 363-364. PMID: 6120019
- Bocti, C., Black, D. N., Waddington, J. L. (2003). Dyskinesia in patients with schizophrenia never treated with antipsychotics: conceptual and pathophysiological implications. In *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders* (ed. M. A. Be dard, Y. Agid, S. Chouinard, S. Fahn, A. Korczyn and P. Lesperance), pp. 489-498. Totowa: Humana Press.
- Bodlund, O., Lindström, E., von Knorring, L., y Levander, S. (1994). Clozapine in treatment-resistant schizophrenia: A double-blind study versus haloperidol. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(2), 136-142. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01566.x>
- Bombin, I., Arango, C., Buchanan, R. W. (2005). Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophrenia Bulletin*, 31(4), 962-77. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi028>
- Bourgeois, M., Boueilh, P., Tignol, J. (1980a). Spontaneous dyskinesia in the elderly and tardive dyskinesia of neuroleptics. A survey among 270 patients. *Encephale*, 6(1), 37-39. PMID: 6108850
- Bourgeois, M., Bouilh, P., Tignol, J., Yesavage, J. (1980b). Spontaneous dyskinesias vs neuroleptic-induced dyskinesias in 270 elderly subjects. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 168(3), 177-8. <https://doi.org/10.1097/00005053-198003000-00009>
- Boyce, N., Walker, Z. (2008). Late-onset schizophrenia and very late-onset schizophrenia-like psychosis. *Psychiatry*, 71(11), 463-466. <https://doi.org/10.1016/j.MPPSY.2008.08.007>
- Brand, B. A., De Boer, J. N., Dazzan, P., Sommer, I. E. (2022). Towards better care for women with schizophrenia-spectrum disorders. *The Lancet Psychiatry*, 9(4), 330-336. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00383-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00383-7)
- Brenner, H. D., Dencker, S.J., Goldstein, M. J. et al. (1990). Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16(4):551-61. <https://doi.org/10.1093/schbul/16.4.551>
- Brizerm, D. A., Hartman, N., Sweeney, J., Millman, R. B. (1985). Effect of methadone plus neuroleptics on treatment-resistant chronic paranoid schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 142(9):1106-7. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.9.1106>
- Bromet, E. J., Kotov, R., Fochtmann, L. J., Carlson, G. A., Tanenberg-Karant, M., Ruggero, C., Chang, S. W. (2011). Diagnostic shifts during the decade following first admission for psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 168(11), 1186-1194. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11010048>
- Bruno, N., Sachs, N., Demily, C., Franck, N., Pacherie, E. (2012). Delusions and metacognition in patients with schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 17(1), 1-18. <https://doi.org/10.1080/13546805.2011.562071>
- Buchanan, R. W., Carpenter, W. T. (1994). Domains of psychopathology: an approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 182(4), 193-204. PMID: 10678315
- Buckley, P., Miller, A., Olsen, J., Garver, D., Miller, D. D., Csernansky, J. (2001). When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophrenia Bulletin*, 27(4):615-28. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006901>
- Buckley, P., Shendarkar, N. (2005). Treatment refractory schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(2):165-73. <https://doi.org/10.1097/00001504-200503000-00010>
- Buckley, P., Thompson, P., Way, L., Meltzer, H. Y. (1994). Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: characteristics and implications for clozapine therapy. *American Journal of Psychiatry*, 151(3):385-9. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.3.385>
- Bundy, H., Stahl, D., MacCabe, J. H. (2011). A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(2):98-106. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01623.x>
- Caballero, L. (1998). *Psicosis cocaínica*. Congreso Anual de Sociodrogalcohol. Tarragona.
- Cabello, V. (1981). *Psiquiatría Forense en el Derecho Penal*. Buenos Aires: Hammurabi.
- Çakır, B., Yalın Sapmaz, Ş., Kandemir, H. (2021). Use of Antipsychotics: The experiences, views, and monitoring practices of child and adolescent psychiatrists in Turkey. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 31(1), 73-78. <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0078>
- Caligiuri, M. P., Lohr, J. B. (1994). A disturbance in the control of muscle force in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 35(2),104-11. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)91199-1](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)91199-1)
- Caligiuri, M. P., Lohr, J. B. (1997). Instrumental motor predictors of neuroleptic-induced parkinsonism in newly medicated schizophrenia patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(4):562-7. <https://doi.org/10.1176/jnp.9.4.562>
- Calli, S. Y., Fidan, Y. S., Bestepe, E. E., Izci, F. (2023). The Relationship Between Suicidal Behavior, Neurocognitive Functions, and Insight in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 33(2), 126-133. <https://doi.org/10.5152/pcp.2023.22530>
- Cantor-Graae, E., McNeil, T. F., Rickler, K. C., Sjostrom, K., Rawlings, R., Higgins, E. S., Hyde, T. M. (1994). Are neurological abnormalities in well discordant monozygotic cotwins of schizophrenic subjects the result of perinatal trauma? *American Journal of Psychiatry*, 151(8), 1194-9. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.8.1194>
- Carbon, M., Kapoor, S., Sheridan, E. et al. (2015). Neuromotor Adverse Effects in 342 Youth During 12 Weeks of Naturalistic Treatment with 5 Second-Generation Antipsychotics. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(9), 718-727.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.06.015>
- Carlsson, A., Lindqvist, M. (1963). Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 20:140-4. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1963.tb01730.x>
- Caseiro, O., Pérez-Iglesias, R., Mata, I., Martínez-García, O., Pelayo-Terán, J. M., Tabares-Seisdedos, R., Ortiz-García de la Foz, V., Vázquez-Barquero, J. L., Crespo-Facorro, B. (2012). Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: A three-year follow-up study. *Journal of Psychiatric Research*, 46(8), 1099-1105. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.05.001>
- Castro, A. P., Elkis, H. (2001). Rehospitalization rates of patients with schizophrenia discharged on haloperidol, risperidone and clozapine. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 29(3):207-12. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462007000300004>
- Caton, C. L. M., Drake, R. E., Hasin, D. S., Dominguez, B., Shrout, P. E., Samet, S., Schanzer, B. (2005). Differences between early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 62(2), 137-145. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.2.137>
- Cella, M., Preti, A., Edwards, C., Dow, T., y Wykes, T. (2017). Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: A network meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 52, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.11.009>
- Cetkovich Bakmas, M. (2018). *El estigma de la enfermedad mental y la psiquiatría*. Buenos Aires: Paidós.

- Chakos, M. H., Mayerhoff, D. I., Loebel, A. D., Alvir, J. M., Lieberman, J. A. (1992). Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin*, 28(1), 81-86. PMID: 1609046
- Chambers, R. A., Krystal, J. H., Self, D. W. (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50(2):71-83. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01134-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01134-9)
- Chamove, A. S. (1986). Positive short-term effects of activity on behaviour in chronic schizophrenic patients. *British Journal of Clinical Psychology* 25 (2), 125-133. <http://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1986.tb00681.x>
- Chan, J. K. N., Lee, K. C. K., Wong, C. S. M., Chang, W. C. (2024). Risk of congenital malformations associated with first-trimester exposure to antipsychotics: A propensity score-weighted population-based cohort study. *European Psychiatry*, 67(1), e42. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.1758>
- Chan, R. C., Chen, E. Y. (2007). Neurological abnormalities in Chinese schizophrenic patients. *Behavioural Neurology*, 18(3), 171-81. <https://doi.org/10.1155/2007/451703>
- Chong, S. A., Subramaniam, M., Verma, S. (2005). Spontaneous parkinsonism in antipsychotic-naïve patients with first episode psychosis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 50(7), 429-31. <https://doi.org/10.1177/070674370505000707>
- Chow, J. Y. A., Yeo, Y. T. T., y Goh, Y. S. (2024). Effects of Psychoeducation on Caregivers of Individuals Experiencing Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Mental Health Nursing*. 10.1111/inm.13421. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/inm.13421>
- Citrome, L., Bilder, R. M., Volavka, J. (2002). Managing treatment-resistant schizophrenia: evidence from randomized clinical trials. *Journal of Psychiatric Practice*, 8(4):205-15. <https://doi.org/10.1097/00131746-200207000-00004>
- Clark, S. D., Abi-Dargham, A. (2019). The role of dynorphin and the kappa opioid receptor in the symptomatology of schizophrenia: a review of the evidence. *Biological Psychiatry*, 86(7):502-11. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.012>
- Clay, J., Eaton, J., Gronholm, P. C., Semrau, M., Votruba, N. (2020). Core components of mental health stigma reduction interventions in low- and middle-income countries: A systematic review. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. <https://doi.org/10.1017/S2045796020000797>
- Clemmensen, L., Vernal, D. L., Steinhausen, H. C. (2012). A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 12, 1-16. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-150>
- Cobo, J., Nieto, L., Ochoa, S., Pousa, E., Usall, J., Baños, I., González, B., Ruiz, I., Insight Barcelona Research Group, Ruiz, A. I. (2016). Insight and gender in schizophrenia and other psychoses. *Psychiatry Research*, 243, 268-77. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.089>
- Colijn, M., Bradley, H., Grossberg, G. (2015). Psychosis in Later Life: A Review and Update. *Harvard Review of Psychiatry*, 23(5):354-67. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000068>
- Conley, R. R., Kelly, D. L. (2001). Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50(11):898-911. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01271-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01271-9)
- Corrales, A., Gargoloff, P. D., Vilapriño, M., Rebok, F. (2021). P.0902 Pattern of use of clozapine in Argentina, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 53, Supplement 1, Pages S662-S663, ISSN 0924-977X., <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.758>
- Corrales, A., Vilapriño Duprat, M., Benavente Pinto, C., Garay, C., Corral, R., Gargoloff, P. R., Goldchluk, A., Hönig, G., Jufe, G., Lamaison, F., Leiderman, E. A., Morra, C., Rebok, F., Gargoloff, P. D. (2021). Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento [Argentine consensus on the diagnosis and therapeutics of treatment resistant schizophrenia]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, XXXII(154), 49-85. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.119>
- Correll, C. U., Arango, C., Fagerlund, B., Galderisi, S., Kas, M. J., Leucht, S. (2024). Identification and treatment of individuals with childhood-onset and early-onset schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 82, 57-71. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.02.005>
- Correll, C. U., Johnston, K., Turkoz, I., Gray, J., Sun, L., Döring, M., Sajatovic, M. (2024). Three-year outcomes of 6-month paliperidone palmitate in adults with schizophrenia: An open-label extension study of a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 7(7), e2421495. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.21495>
- Correll, C. U., Solmi, M., Croatto, G., Schneider, L. K., Rohani-Montez, S. C., Fairley, L., Smith, N., Bitter, I., Gorwood, P., Taipale, H., Tiihonen, J. (2022). Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 21(2), 248-271. <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
- Correll, C. U., Howes, O. D. (2021). Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 82(5), MY20096AH1C. <https://doi.org/10.4088/JCP.MY20096AH1C>
- Correll, C. U., Manu, P., Olshanskiy, V., Napolitano, B., Kane, J. M., Malhotra, A. K. (2009). Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*, 302(16), 1765-1773. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1549>
- Correll, C. U., Leucht, S., Kane, J. M. (2004). Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *American Journal of Psychiatry*, 161(3), 414-25. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.414>
- Corrigan, P. W. (2016). Lessons learned from unintended consequences about erasing the stigma of mental illness. *World Psychiatry*, 15(1), 67-73. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/wps.20295>
- Corrigan, P., Morris, S., Michaels, P., Rafacz, J., Rüsche, N. (2012). Challenging the Public Stigma of Mental Illness: A Meta-Analysis of Outcome Studies. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 63, 963-973. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201100529>
- Corrigan, P. W., Wassel, A. (2008). Understanding and influencing the stigma of mental illness. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 46(1), 42-48. <https://doi.org/10.3928/02793695-20080101-04>
- Corrigan, P. W., Penn, D. L. (1999). Lessons from social psychology on discrediting psychiatric stigma. *American Psychologist*, 59(9), 765-766. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.54.9.765>
- Corrigan, P. W., Watson, A. (2002). The-Paradox-of-Self-Stigma-and-Mental-Illness. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 9(1), 35-53. <https://doi.org/10.1093/clipsy.9.1.35>
- Cougnard, A., Grolleau, S., Lamarque, F., Beitz, C., Brugère, S., y Verdoux, H. (2006). Psychotic disorders among homeless subjects attending a psychiatric emergency service. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 41(11), 904-910. <https://doi.org/10.1007/s00127-006-0109-4>
- Coustals, N., Martelli, C., Brunet-Lecomte, M., Petillion, A., Romeo, B., Benvamina, A. (2020). Chronic smoking and cognition in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 222,113-121. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.071>
- Crenshaw, K. (1989). Demarginalizing the Intersection of Race and Sex: A Black Feminist Critique of Antidiscrimination Doctrine, Feminist Theory and Antiracist Politics. En *University of Chicago Legal Forum* (Vol. 1989, Nro. 1). <http://chicagounbound.uchicago.edu/uclfhftp://chicagounbound.uchicago.edu/uclf/vol1989/iss1/8>
- Crockford, D., Addington, D. (2017). Directrices canadienses sobre esquizofrenia: esquizofrenia y otros trastornos psicóticos con trastornos por consumo de sustancias coexistentes. *Canadian Journal of Psychiatry*, 62(9), 624-634. <https://doi.org/10.1177/0706743717720196>
- Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., Sundquist, J. (2013). Comorbidities and mortality in bipolar disorder: A Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 931-9. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>

- Cuesta, M. J., García de Jalon, E., Campos, M. S. et al. (2018). Motor abnormalities in first-episode psychosis patients and long-term psychosocial functioning. *Schizophrenia Research*, 200:97–103. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.050>
- Cuesta, M. J., Sánchez-Torres, A. M., de Jalón, E. G. et al. (2014). Spontaneous parkinsonism is associated with cognitive impairment in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis: a 6-month follow-up study. *Schizophrenia Bulletin*, 40(5), 1164-73. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt125>
- Cui W, Lui Z, Liang C, Zhao Z. (2024) Comparative efficacy of different types of exercise modalities on psychiatric symptomatology in patients with schizophrenia: a systematic review with network meta-analysis. *Scientific Reports*, 14(1), 7019. <http://doi.org/10.1038/s41598-024-57081-3>
- da Silva, A. F., Figue, M., van Amelsvoort, T., Veltman, D., de Haan, L. (2008). The revised dopamine hypothesis of schizophrenia: evidence from pharmacological MRI studies with atypical antipsychotic medication. *Psychopharmacology Bulletin*, 41(1), 121–32. PMID: 18362875
- Dalack, G. W., Healy, D., Meador-Woodruff, J. (1998). Nicotine Dependence in Schizophrenia: Clinical Phenomena and Laboratory Findings. *American Journal of Psychiatry*, 155(11), 1490-1501. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.11.1490>
- Damme, K. S. F., Osborne, K. J., Gold, J. M. et al. (2019). Detecting motor slowing in clinical high risk for psychosis in a computerized finger tapping model. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 270(3), 393–397. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01059-0>
- Das, N., Mahapatra, A., Sarkar, S. (2017). Disulfiram induced psychosis: revisiting an age-old entity. *Asian Journal of Psychiatry*, 30, 94–5. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.08.011>
- Dauwan M., Begemann M.J.H., Heringa S.M., Sommer I.E. (2016) Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 42 (3) 588–599, 2016 <http://doi.org/10.1093/schbul/sbv164>
- David, A. S. (1990). Insight and psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 156, 798-808. <https://doi.org/10.1192/bjp.156.6.798>
- Davies, L. M., Drummond, M. F. (1994). Economics and schizophrenia: the real cost. *The British Journal of Psychiatry*, Suppl. (25):18-21. PMID: 7865193
- de Bartolomeis, A., Ciccarelli, M., Vellucci, L., Fornaro, M., Iasevoli, F., Barone, A. (2022). Update on novel antipsychotics and pharmacological strategies for treatment-resistant schizophrenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 23(18), 2035–2052. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2145884>
- De Hert, M., Dobbelaere, M., Sheridan, E. M., Cohen, D., Correll, C. U. (2011). Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *European Psychiatry*, 26(3), 144-158. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.09.01>
- de la Serna de Pedro, I. (2006). *Psicofármacos en Geriatría*. 1ª edición. Madrid-Bracelona: Ars Medica.
- de Leon, J., Diaz, F. J. (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research*, 76(2-3):135-57. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>
- Demjaha, A., Egerton, A., Murray, R. M., Kapur, S., Howes, O. D., Stone, J. M., McGuire, P. K. (2014). Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biological Psychiatry*, 75(5), e11–e13. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.06.011>
- DiBonaventura, M., Gabriel, S., Dupclay, L., Gupta, S., Kim, E. (2012). A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 12, 20. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-20>
- Dolman, C., Jones, I., Howard, L. M. (2013). Pre-conception to parenting: A systematic review and meta-synthesis of the qualitative literature on motherhood for women with severe mental illness. *Archives of Women's Mental Health*, 16(3), 173–196. <https://doi.org/10.1007/s00737-013-0336-0>
- Donna, E. A. (2003). *Derecho Penal. Parte Especial*. Tomo 1. Buenos Aires: Ed. Rubinzal-Culzoni.
- Draganski, B., Kherif, F., Klöppel, S., Cook, P. A., Alexander, D. C., Parker, G. J., Deichmann, R., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. (2008). Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human basal ganglia. *Journal of Neuroscience*, 28(28), 7143-52. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1486-08.2008>
- Drake, R. E., Brunette, M. F. (1998). Complications of severe mental illness related to alcohol and drug use disorders. *Recent Development in Alcoholism*, 14, 285–99. [https://doi.org/10.1007/0-306-47148-5\\_12](https://doi.org/10.1007/0-306-47148-5_12)
- Drake, R. E., Osher, F. C., Wallach, M. A. (1991). Homelessness and dual diagnosis. *American Psychologist*, 46(11), 1149-58. <https://doi.org/10.1037/0003-066x.46.11.1149>
- Dubreucq, J., Plasse, J., Franck, N. (2021). Self-stigma in serious mental illness: A systematic review of frequency, correlates, and consequences. *Schizophrenia Bulletin*, 47(5), 1261-1287. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa181>
- Eastham, J. H., Lacro, J. P., Jeste, D. V. (1996). Ethnicity and movement disorders. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, 63(5-6), 314-9. PMID: 8898534
- Egerton, A., Brugger, S., Raffin, M., Barker, G. J., Lythgoe, D. J., McGuire, P. K., Stone, J. M. (2012). Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(11), 2515–2521. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.113>
- Elkis, H., Meltzer, H. Y. (2007). Refractory schizophrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29(Suppl 2):41-7. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462007000600002>
- Ellington, E. (2023). Clozapine Use in Early-Onset Schizophrenia. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 61(2), 6-8. <https://doi.org/10.3928/02793695-20230109-02>
- Ellingrod, V., Connell, R., Resch, W., Thomas, C. J. (2013). Recommendations for lab monitoring of atypical antipsychotics. *Current Psychiatry*, 12(9), 51-54.
- Elliott, G. C., Ziegler, H. L., Altman, B. M., Scott, D. R. (1982). Understanding stigma: Dimensions of deviance and coping. *Deviant Behavior*, 3(3), 275-300. <https://doi.org/10.1080/01639625.1982.9967590>
- Essali, A., Ali, G. (2012). Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. The Cochrane schizophrenia group. *Cochrane Database System Review*, 012(2):CD004162. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004162.pub2>
- Etchecopar-Etchart, D., Mignon, R., Boyer, L., Fond, G. (2022). Schizophrenia pregnancies should be given greater health priority in the global health agenda: Results from a large-scale meta-analysis of 43,611 deliveries of women with schizophrenia and 40,948,272 controls. *Molecular Psychiatry*, 27(8), 3294–3305. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01593-9>
- Evens, A. E., West, R., Benowitz, N. L., Russ, C., Lawrence, D., McRae, T. et al. (2021). Efficacy and safety of pharmacotherapeutic smoking cessation aids in schizophrenia spectrum disorders: subgroup analysis of EAGLES. *Psychiatric Services*, 72(1), 7–15. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.202000032>
- Evens, A. E., Cather, C., Laffer, A. (2015). Treatment of tobacco use disorders in smokers with serious mental illness: toward clinical best practices. *Harvard Review of Psychiatry*, 23(2), 90–8. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000063>
- Fenton, W. S., Wyatt, R. J., McGlashan, T. H. (1994). Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51(8), 643-50. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950080055008>

- Findling, R. L., Cavuş, I., Pappadopulos, E., Vanderburg, D. G., Schwartz, J. H., Gundapaneni, B. K., DelBello, M. P. (2013a). Ziprasidone in adolescents with schizophrenia: results from a placebo-controlled efficacy and long-term open-extension study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 23(8), 531-544. <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0068>
- Findling, R. L., Landbloom, R. P., Mackle, M., Pallozzi, W., Braat, S., Hundt, C., ... y Mathews, M. (2015b). Safety and efficacy from an 8-week double-blind trial and a 26 week open-label extension of aripiprazole in adolescents with schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 25(5), 384-396. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0027>
- Firth, J., Stubbs B., Vancampfort D., Schuch F., Lagopoulos J., Rosenbaum S., Ward P.B. (2018). Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage*, 166, 230-238. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.007>
- Firth, J., Stubbs B., Rosenbaum, S., Vancampfort, D., Malchow, B., Schuch, F., Elliott, R., Nuechterlein, K. H., Yung, A. R. (2017). Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 43(3), 546-556. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbw115>
- Firth, J., Rosenbaum, S., Stubbs, B., Gorkzynski, P., Yung, A. R., Vancampfort, D. (2016). Motivating factors and barriers towards exercise in severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine* 46, (14) 2869-2881. <http://doi.org/10.1017/S00332917160001732>
- Firth J., Cotter J., Elliott R., French P., Yung A.R. (2015) A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychological Medicine* 45(7), 1343-1361. <https://doi.org/10.1017/S0033291714003110>
- Food and Drug Administration, HHS. (2018). Neurological devices; reclassification of electroconvulsive therapy devices; effective date of requirement for premarket approval for electroconvulsive therapy devices for certain specified intended uses. Final order. *Federal Register*, 83(246), 66103-66124.
- Fox, A. B., Earnshaw, V. A., Taverna, E. C., Vogt, D. (2018). Conceptualizing and measuring mental illness stigma: The mental illness stigma framework and critical review of measures. *Stigma and Health*, 3(4), 348-376. <https://doi.org/10.1037/sah0000104>
- Frieder, A., Dunlop, A., Culpepper, L., Bernstein, P. (2008). The clinical content of preconception care: women with psychiatric conditions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(Issue 6, Supplement B), S328-S332. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.09.001>
- Friedman, S. H., Herrman, H., Chaudhuri, A. (2021). A global perspective on perinatal mental health and criminal justice. *International Journal of Law and Psychiatry*, 74, 101691. <https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2021.101691>
- Fulone, I., Silva, M. T., Lopes, L. C. (2021). Gender differences in the use of atypical antipsychotics in early-onset schizophrenia: a nationwide population-based study in Brazil. *BMC Psychiatry*, 21(1), 320. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03327-7>
- Fulwiler, C., Grossman, H., Forbes, C., Ruthazer, R. (1997). Early-onset substance abuse and community violence by outpatients with chronic mental illness. *Psychiatric Services*, 48(9), 1181-5. <https://doi.org/10.1176/ps.48.9.1181>
- Funkhouser, C. J., Anzai, K., Kato, S. (2023). Addressing the reproductive health needs of women with schizophrenia. *World Psychiatry*, 22(1), 99-100. <https://doi.org/10.1002/wps.21010>
- Furuya-Kanamori, L., Barendregt, J. J., Doi, S. A. R. (2018). A new improved graphical and quantitative method for detecting bias in meta-analysis. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 16(4), 195-203. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000141>
- Gallardo Gomez, D., Noetel, M., Alvarez-Barbosa, F., Alfonso-Roca, R.M., Ramos Munell, J., del Pozo Cruz, B., del Pozo Cruz, J. (2023). Exercise to treat psychopathology and other clinical outcomes in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *European Psychiatry*, 66(1), e40, 1-12. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.24>
- Georgieva, I., Wikman, A., Magnusson, C., Dalman, C. (2019). Prematurity and intrauterine growth restriction in women with schizophrenia and other psychoses—A cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 126(4), 468-476. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15513>
- Gerra, G., Di Petta, G., D'Amore, A., Iannotta, P., Bardicchia, F., Falorni, F. et al. (2006). Effects of olanzapine on aggressiveness in heroin dependent patients. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(7):1291-8. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.04.023>
- Gerra, G., Leonardi, C., D'Amore, A., Strepparola, G., Fagetti, R., Assi, C. et al. (2006). Buprenorphine treatment outcome in dually diagnosed heroin dependent patients: a retrospective study. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(2):265-72. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.10.007>
- Gibbons, R. D., Mann, J. J. (2013). Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *American Journal of Psychiatry*, 170(12):1460-7. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12121599>
- Gil, P. (2010). *Tratado de Neuropsicogeriatría*. 1ª edición. Madrid: Ergon.
- Gillham, R., Wittkowski, A. (2015). Outcomes for women admitted to a mother and baby unit: a systematic review. *International Journal of Women's Health*, 7, 459-476. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S69472>
- Gimelfarb, Y., Shamir, E. Z., Ness Dabush, K., Ben, T. M. (2020). Methadone maintenance treatment and survival of schizophrenic patients with a lifetime comorbid substance use disorders: a long-term follow-up study. *Journal of Addictive Diseases*, 38(4), 458-64. <https://doi.org/10.1080/10550887.2020.1782558>
- Gittis, A. H., Kreitzer, A. C. (2012). Striatal microcircuitry and movement disorders. *Trends in Neurosciences*, 35:557-64. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.06.008>
- Goffman, E. (1963). *Stigma: notes on the management of spoiled identity*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall. <https://search.library.wisc.edu/catalog/999472649302121>
- Goldchuk, A. (2010). *Clozapina, su eficacia clínica*. Conferencia dictada en Ciudad de Panamá, julio de 2010.
- Gray, R., Wykes, T., Gournay, K. (2002). From compliance to concordance: a review of the literature on interventions to enhance compliance with antipsychotic medication. *Journal of Psychiatry and Mental Health Nursing*, 9(3), 277-84. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2850.2002.00474.x>
- Green, A. I., Salomon, M. S., Brenner, M. J., Rawlins, K. (2002). Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorder. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders*, 1(2), 129-39. <https://doi.org/10.2174/1568007024606230>
- Green, A. I., Zimmet, S. V., Strous, R. D., Schildkraut, J. J. (1999). Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harvard Review of Psychiatry*, 6(6):287-96. <https://doi.org/10.3109/10673229909017206>
- Grover, S., Sahoo, S., Rabha, A., Koirala, R. (2018). ECT in schizophrenia: a review of the evidence. *Acta Neuropsychiatrica*, 31(3):115-127. <https://doi.org/10.1017/neu.2018.32> [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30501675>
- Guo J., Liu K., Liao Y., Qin Y., Yue W. (2024) Efficacy and feasibility of aerobic exercise interventions as an adjunctive treatment for patients with schizophrenia: a meta-Analysis. *Schizophrenia* 10:2. <http://doi.org/10.1038/s41537-023-00426-0>
- Gupta, N., Gupta, M., Esang, M. (2023). Lost in translation: Challenges in the diagnosis and treatment of early-onset schizophrenia. *Cureus*, 15(5): e39488. <https://doi.org/10.7759/cureus.39488>
- Guy, W. (Ed.) (1976). Clinical global impression. In: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Revised. Rockville, MD, U.S.: Department of Health, Education, and Welfare; p. 217-221.
- Häfner, H. (2014). The Concept of Schizophrenia: From Unity to Diversity. *Advances in Psychiatry*. <https://doi.org/10.1155/2014/929434>

- Haldol® Food and Drug Administration. Haloperidol (marketed as Haldol, Haldol Decanoate, and Haldol Lactate) Information. Content current as of: 07/15/2015. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/haloperidol-marketed-haldol-haldol-decanoate-and-haldol-lactate-information>
- Hamm, J. A., Renard, S. B., Fogley, R. L., Leonhardt, B. L., Dimaggio, G., Buck, K. D., Lysaker, P. H. (2012). Metacognition and social cognition in schizophrenia: stability and relationship to concurrent and prospective symptom assessments. *Journal of Clinical Psychology*, 68(12), 1303-12. <https://doi.org/10.1002/jclp.21906>
- Handest, R., Mølstrøm, I. M., Henriksen, M. G., y Nordgaard, J. (2025). Duration of untreated psychosis and diagnostic delay in homeless patients with schizophrenia- a Copenhagen based clinical study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 60(12), 2747-2757. <https://doi.org/10.1007/s00127-025-02957-6>
- Harris, D., Batki, S. L. (2000). Stimulant psychosis: symptom profile and acute clinical course. *American Journal on Addictions*, 9(1):28-37. <https://doi.org/10.1080/10550490050172209>
- Hartz, S. M., Horton, A. C., Oehlert, M. et al. (2017). Asociación entre el trastorno por consumo de sustancias y la propensión poligénica a la esquizofrenia. *Biological Psychiatry*, 82(10), 709-715. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.04.020>
- Hartz, S. M., Pato, C. N., Medeiros, H., Cavazos-Rehg, P., Sobell, J. L., Knowles, J. A., Bierut, L. J., Pato, M. T., Genomic Psychiatry Cohort Consortium. (2014). Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry*, 71(3), 248-54. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3726>
- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., Deeks, J. J. (2005). Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, 187, 9-20. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.1.9>
- Hegarty, J. D., Baldessarini, R. J., Tohen, M., Wateraux, C., Oepen, G. (1994). One hundred years of schizophrenia: a metanalysis of outcome literature. *American Journal of Psychiatry*, 151(10):1409-16. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.10.1409>
- Heijnders, M., Van Der Meij, S. (2006). The fight against stigma: An overview of stigma-reduction strategies and interventions. *Psychology, Health & Medicine*, 11(3), 353-363. <https://doi.org/10.1080/13548500600595327>
- Heinonen, E., Forsberg, L., Nörby, U. et al. (2022). Antipsychotic Use During Pregnancy and Risk for Gestational Diabetes: A National Register-Based Cohort Study in Sweden. *CNS Drugs*; 36, 529-539. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00908-2>
- Heinrichs, D. W., Buchanan, R. W. (1988). Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 145(1), 11-8. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.1.11>
- Heinz, A., Voss, M., Lawrie, S. M., Mishara, A., Bauer, M., Gallinat, J., Jucel, G., Lang, U., Rapp, M., Falkai, P., Strik, W., Krystal, J., Abi-Dargham, A., Galderisi, S. (2016). Shall we really say goodbye to first rank symptoms? *European Psychiatry: the Journal of the Association of European Psychiatrists*, 37, 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.04.010>
- Henna Netto, J., Elkis, H. (2007). Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6-month cohort observacional study. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29(3). <https://doi.org/10.1590/S1516-44462007000300007>
- Henna, J., Oliveira, J. R., Mello, M. F., Alves, T. M., Eizenman, I. B., Elkis, H. (1999). Predictors of response and outcome in treatment-resistant versus non-treatment-resistant schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 36(1-3), 281-282
- Higashi, K., Medic, G., Littlewood, K. J., Diez, T., Granström, O., De Hert, M. (2013). Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 3(4):200-18. <https://doi.org/10.1177/2045125312474019>
- Hoffman, W., Kadri, N., Fenn, D., Tilane, A., Green, C., Lakkoumi, M., Bousaid, F., Bentoussi, B., Moussaoui, D., Casey, D. (1996). Choreo-athetoid movements occur spontaneously in never-medicated patients with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 123(2), 206-10. <https://doi.org/10.1007/BF02246179>
- Honer, W. G., Kopala, L. C., Rabinowitz, J. (2005). Extrapyramidal symptoms and signs in first-episode, antipsychotic exposed and non-exposed patients with schizophrenia or related psychotic illness. *Journal of Psychopharmacology*, 19(3), 277-85. <https://doi.org/10.1177/0269881105051539>
- Hor, K., Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(4 Suppl), 81-90. <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
- Horowitz, M. A., Murray, R. M., Taylor, D. (2021). Tapering antipsychotic treatment. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 125-126. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2166>
- Horwitz, A. V. (2014). DSM-I and DSM-II. In A. C. Michalos (Ed.), *Encyclopedia of Clinical Psychology* (pp. 1-6). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781118625392.wbecp243>
- Howard, L. M. (2005). Fertility and pregnancy in women with psychotic disorders. *European Journal of Obstetric and Gynecology and Reproductive Biology*, 119(1):3-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.06.026>
- Howard, L. M., Pearson, R. M., Rochat, T. J. (2024). Maternal mental health and infant development. *The Lancet Psychiatry*, 11(1), 5-6. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00428-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00428-9)
- Howard, L. M., Trevillion, K., Khalifeh, H. (2021). Perinatal mental health and child protection: A public health priority. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 128(3), 378-380. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16458>
- Howard, L. M., Khalifeh, H. (2020). Perinatal mental health: A review of progress and challenges. *World Psychiatry*, 19(3), 313-327. <https://doi.org/10.1002/wps.20769>
- Howard, R., Rabins, P. V., Seeman, M. V., Jeste, D. V. (2000). Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *The American Journal of Psychiatry*, 157(2), 172-178. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.172>
- Howes, O. D., Thase, M. E., Pillinger, T. (2022). Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Molecular Psychiatry*, 27, 58-72. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01200-3>
- Howes, O. D., Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III--The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549-62. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Howes, O. D., Kapur, S. (2014). A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *The British Journal of Psychiatry*, 205:1-3. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138578>
- Hua, L., Alderman, E. M., Chung, R. J., Grubb, L. K., Lee, J., Poers, M. E., et al. (2021). Collaborative care in the identification and management of psychosis in adolescents and young adults. *Pediatrics*, 147(6):e2021051486 <https://doi.org/10.1542/peds.2021-051486>
- Huang, Y., Britton, J., Hubbard, R., Lewis, S. (2013). Who receives prescriptions for smoking cessation medications? An association rule mining analysis using a large primary care database. *Tobacco Control*, 22(4), 274-9. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2011-050124>
- Huber, C. G., Naber, D., Lambert, M. (2008). Incomplete remission and treatment resistance in first episode psychosis: definition, prevalence, predictors. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 9(12):2027-38. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.12.2027>
- Hughes, J. M., Mather, P. B. (1986). Evidence for predation as a factor in determining shell color frequencies in a mangrove snail *Littorina* sp. (probranchia: littorinidae). *Evolution*, 40(1), 68-77. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.1986.tb05718.x>
- Hunter, R. H., Joy, C. B., Kennedy, E., Gilbody, S. M., Song, F. (2003). Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue no. 2. Art. no. CD000440. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000440>

- Hustig, H., Onilov, R. (2009). ECT rekindles pharmacological response in schizophrenia. *European Psychiatry*, 24(8):521-5. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.04.005>
- Huybrechts, K. F., Hernández-Díaz, S., Paterno, E., Desai, R. J., Mogun, H., Dejene, S. Z., Cohen, J. M., Panchaud, A., Cohen, L., Bateman, B. T. (2016). Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry*, 73(9), 938-946. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1520>
- Huybrechts, K. F., Straub, L., Karlsson, P., Pazzagli, L., Furu, K., Gissler, M., Hernandez-Diaz, S., Nørgaard, M., Zoega, H., Bateman, B. T., Cesta, C. E., Cohen, J. M., Leinonen, M. K., Reutfors, J., Selmer, R. M., Suarez, E. A., Ulrichsen, S. P., Kieler, H. (2023). Association of in utero antipsychotic medication exposure with risk of congenital malformations in Nordic countries and the US. *JAMA Psychiatry*, 80(2), 156-166. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.4109>
- Iasevoli, F., Razzino, E., Altavilla, B., Avagliano, C., Barone, A., Ciccarelli, M., ... de Bartolomeis, A. (2022). Relationships between early age at onset of psychotic symptoms and treatment resistant schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry*, 16(4), 352-362. <https://doi.org/10.1111/eip.13174>
- Ishikawa, T., Sakai, T., Iwama, N., Obara, R., Morishita, K., Adomi, M., Noda, A., Ishikuro, M., Kikuchi, S., Kobayashi, N., Tomita, H., Saito, M., Nishigori, H., Kuriyama, S., Mano, N., Obara, T. (2024). Association between exposure to atypical antipsychotics during pregnancy and risk of miscarriage. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 150(6), 562-572. <https://doi.org/10.1111/acps.13755>
- Itil, T., Keskiner, A., Fink, M. (1966). Therapeutic studies in therapy resistant schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry*, 7(6):488-93. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(66\)80028-7](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(66)80028-7)
- Iveli, M. F. (2024). Tratamiento psicofarmacológico de la esquizofrenia en la población infantojuvenil: estado del arte. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 35(163, ene.-mar.), 51-62. <https://doi.org/10.53680/vertex.v35i163.527>
- Iveli, M. F., Brandi, M. J., Molinari, M. J. (2023). Esquizofrenia Infantil. Clínica y Tratamiento. *Ludovica Pediátrica*, 51-59. ID: biblio-1511046
- Iveli, M. F., Monti, M., Benito, M. E., Iveli, P. (2022). Prescripciones off-label en psiquiatría infanto-juvenil. ¿Por qué, cuándo y cómo? *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 33(158, oct.-dic.), 89-97. <https://doi.org/10.53680/vertex.v33i158.320>
- Iwata, Y., Nakajima, S., Plitman, E., Caravaggio, F., Kim, J., Shah, P., Mar, W., Chavez, S., De Luca, V., Mimura, M., Remington, G., Gerretsen, P., Graff-Guerrero, A. (2019). Glutamatergic Neurometabolite Levels in Patients With Ultra-Treatment-Resistant Schizophrenia: A Cross-Sectional 3T Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Biological Psychiatry*, 85(7), 596-605. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.009>
- Janssen, B., Gaebel, W., Haerter, M., Komaharadi, F., Lindel, B., Weinmann, S. (2006). Evaluation of factors influencing medication compliance in inpatient treatment of psychotic disorders. *Psychopharmacology*, 187(2), 229-36. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0413-4>
- Jensen, K. G., Juul, K., Fink-Jensen, A., Correll, C. U., Pagsberg, A. K. (2015). Corrected QT changes during antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(1), 25-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.10.002>
- Jeste, D. V., Finkel, S. I. (2000). Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias. Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 8(1), 29-34. <https://doi.org/10.1097/00019442-200002000-00004>
- Jian, C. R., Wang, P. W., Lin, H. C., Huang, M. F., Yeh, Y. C., Liu, T. L., Chen, C. S., Lin, Y. P., Lee, S. Y., Chen, C. H., Wang, Y. C., Chang, Y. P., Chen, Y. L., Yen, C. F. (2022). Association between Self-Stigma and Suicide Risk in Individuals with Schizophrenia: Moderating Effects of Self-Esteem and Perceived Support from Friends. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(22) 15071. <https://doi.org/10.3390/ijerph192215071>
- Johnstone, S., Sorkhou, M., Al-Saghir, N., Lowe, D. J. E., Steele, V. R., Pearson, G. D. et al. (2022). Neuromodulation to treat substance use disorders in people with schizophrenia and other psychoses: a systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 13793938. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.793938>
- Jones, E. E. (1984). *Social stigma: The psychology of marked relationships*. New York: Freeman.
- Joshi, Y. B., Thomas, M. L., Braff, D. L., Green, M. F., Gur, R. C., Gur, R. E. et al. (2021). Anticholinergic medication burden-associated cognitive impairment in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 178(9), 838-847. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081212>
- Kaguelidou, F., Valtuille, Z., Durrieu, G., Delorme, R., Peyre, H., Treluyer, J. M., ... Chouchana, L. (2023). Weight Gain During Antipsychotic Treatment in Children, Adolescents, and Adults: A Disproportionality Analysis in the Global Pharmacovigilance Database, Vigibase®. *Drug Safety*, 46(1), 77-85. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01252-6>
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kahn, R. S., Keefe, R. S. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1107-12. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Kalniunas, A., James, K., Pappa, S. (2024). Prevalence of spontaneous movement disorders (dyskinesia, parkinsonism, akathisia and dystonia) in never-treated patients with chronic and first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Mental Health*, 27(1), e301184. <https://doi.org/10.1136/bmjment-2024-301184>
- Kane, J. M. (2004). Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65 (Suppl. 9), 16-20. PMID: 15189107
- Kane, J. M., Aguglia, E., Altamura, A. C., Ayuso Gutierrez, J. L. et al. (1998). Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. *European Neuropsychopharmacology*, 8(1):55-66. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(97\)00045-x](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(97)00045-x)
- Kane, J. M., Smith, J. M. (1982). Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Archives of General Psychiatry*, 39(4), 473-81. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290040069010>
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. et al. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45(9):789-96. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Kasoff, L. I., Ahn, K., Gochman, P., Broadnax, D. D., Rapoport, J. L. (2016). Strong treatment response and high maintenance rates of clozapine in childhood-onset schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(5), 428-435. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0103>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2):261-76. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Keefe, R. S., Lobel, D. S., Mohs, R. C. et al. (1991). Diagnostic issues in chronic schizophrenia: kraepelinian schizophrenia, undifferentiated schizophrenia, and state-independent negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 4(2):71-9. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(91\)90026-n](https://doi.org/10.1016/0920-9964(91)90026-n)
- Kendhari, J., Shankar, R., Young-Walker, L. (2016). A review of childhood-onset schizophrenia. *Focus*, 14(3), 328-332. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20160007>
- Khantzian, E. J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, 4(5):231-44. <https://doi.org/10.3109/10673229709030550>
- Khokhar, J., Dwiell, L., Henricks, A., Doucette, W., Green, A. (2018). The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophrenia Research*, 194:78-85. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.016>

- Kim H-J., Song B-K., So B., Lee O., Song W., Kim Y (2014) Increase of circulating BDNF levels and its relation to improvement of physical fitness following 12 weeks of combined exercise in chronic patients with schizophrenia: A pilot study. *Psychiatry Research* 220(3),792-796. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.09.020>
- Kim, K., Jeon, H. J., Myung, W., Suh, S. W., Seong, S. J., Hwang, J. Y., Ryu, J. I., Park, S. C. (2022). Clinical Approaches to Late-Onset Psychosis. *Journal of Personalized Medicine*, 12(3), 381. <https://doi.org/10.3390/jpm12030381>
- Kimhy, D., Vakhrusheva, J., IBartels, M. N., Armstrong, H. F., Ballon, J. S., Khan S., Chang, R. C., Hansen, M. C., Ayanruoh, L., Lister A., Casttrén, E., Smith, E. E., Sloan, R. P. (2015). The impact of aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor and neurocognition in individuals with schizophrenia: A single-blind, randomized clinical trial. *Schizophrenia Bulletin*, 41(4), 859-868. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbv022>
- Kindler, J., Michel, C., Schultze-Lutter, F. et al. (2019). Functional and structural correlates of abnormal involuntary movements in psychosis risk and first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 212, 196–203. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.032>
- Kindler, J., Schultze-Lutter, F., Michel, C. et al. (2016). Abnormal involuntary movements are linked to psychosis-risk in children and adolescents: results of a population-based study. *Schizophrenia Research*, 174(1–3), 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.032>
- Kinon, B. J. (2019). The Group of Treatment Resistant Schizophrenias. Heterogeneity in Treatment Resistant Schizophrenia (TRS). *Frontiers in Psychiatry*, 9, 757. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00757>
- Kipps, C. M., Hodges, J. R., Fryer, T. D., Nestor, P. J. (2009). Combined 13 Reinhardt, M. M., y Cohen, C. I. (2015). Late-life psychosis: diagnosis and treatment. *Current Psychiatry Reports*, 17(2), 1. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0542-0>
- Kivimies, K., Repo-Tiihonen, E., Kautiainen, H., Tiihonen, J. (2018). Comorbid opioid use is undertreated among forensic patients with schizophrenia. *Substance Abuse Treatment, Prevention and Policy*, 13(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s13011-018-0177-y>
- Klawans, H. L., Barr, A. (1982). Prevalence of spontaneous lingual-facial-buccal dyskinesias in the elderly. *Neurology*, 32(5), 558-9. <https://doi.org/10.1212/wnl.32.5.558>
- Kochański, A., Cechnicki, A. (2017). The attitudes of psychiatrists toward people suffering from mental illnesses. *Psychiatria Polska*, 51(1), 29-44. <https://doi.org/10.12740/PP/62400>
- Konishi, T., Kitahiro, Y., Fujiwara, N., Yamamoto, K., Hashimoto, M., Ito, T., Itohara, K., Fujioka, K., Imafuku, H., Otsuka, I., Omura, T., Yano, I. (2024). Pharmacokinetics of brexpiprazole, quetiapine, risperidone, and its active metabolite paliperidone in a postpartum woman and her baby. *Therapeutic Drug Monitoring*, 46(5), 687-691. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001197>
- Kopala, L. C., Good, K. P., Milliken, H. et al. (2006). Treatment of a first episode of psychotic illness with quetiapine: an análisis of 2 year outcomes. *Schizophrenia Research*, 81(1), 29-39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.09.009>
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia Praecox*. Livingstone: Edinburgh.
- Krause, M., Zhu, Y., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Chaimani, A., Leucht, S. (2018). Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: a network meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 28(6), 659-674. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.008>
- Kumar, A., Datta, S. S., Wright, S. D., Furtado, V. A., y Russell, P. S. (2013). Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10):CD009582. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009582.pub2>
- Kupchik, M., Spivak, B., Mester, R., Reznik, I., Gonen, N., Weizman, A. K. M. (2000). Combined electroconvulsive-clozapine therapy. *Clinical Neuropharmacology*, 23(1):14-6. <https://doi.org/10.1097/00002826-200001000-00003>
- Kurtz, M. M., Mueser, K. T. (2008). A meta-analysis of controlled research on social skills training for schizophrenia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76(3), 491–504. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.76.3.491>
- Lally, J., Ajnakina, O., Di Forti, M., Trotta, A., Demjaha, A., Kolliakou, A., Mondelli, V., Reis Marques, T., Pariante, C., Dazzan, P., Shergil, S. S., Howes, O. D., David, A. S., MacCabe, J. H., Gaughran, F., Murray, R. M. (2016). Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychological Medicine*, 46(15), 3231–3240. <https://doi.org/10.1017/S00332917160002014>
- Lamont, R., Rosic, T., Sanger, N., Samaan, Z. (2020). Psychosis and comorbid opioid use disorder: characteristics and outcomes in opioid substitution therapy. *Schizophrenia Bulletin Open*, 1(1):sgaa007. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaa007>
- Laursen, T. M., Munk-Olsen, T., Vestergaard, M. (2012). Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 25(2):83-8. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835035ca>
- Lecomte, T., Abidi, S., Garcia-Ortega, I., Mian, I., Jackson, K., Jackson, K., Norman, R. (2017). Canadian treatment guidelines on psychosocial treatment of schizophrenia in children and youth. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 62(9), 648-655. <https://doi.org/10.1177/0706743717720195>
- Lee, B. J., Cotes, R. O., Mojtabei, R., Margolis, R. L., Nucifora, F. C., Nestadt, P. S. (2023). The Protective Effect of Clozapine on Suicide: A Population Mortality Study of Statewide Autopsy Records in Maryland. *Journal of Clinical Psychiatry*, 84(3):22m14587. <https://doi.org/10.4088/JCP.22m14587>
- Lefebvre, S., Pavlidou, A., y Walther, S. (2020). What is the potential of neurostimulation in the treatment of motor symptoms in schizophrenia? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(7), 697–706. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1775586>
- Lehman, A. F., Kreyenbuhl, J., Buchanan, R. W. et al. (2003). The Schizophrenia Patient Outcome Research Team (PORT): update treatment recommendations. *Schizophrenia Bulletin*, 30(2):193-217. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007071>
- Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B. et al. (2004). American Psychiatry Association, Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *American Journal of Psychiatry*, 161(suppl):1-56. PMID: 15000267
- Leucht, S., Kane, J. M. (2006). Measurement-based psychiatry: definitions of response, remission, stability and relapse in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11):1813-4. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1120>
- Lévesque, I. S., y Abdel-Baki, A. (2020). Homeless youth with first-episode psychosis: A 2-year outcome study. *Schizophrenia Research*, 216, 460–469. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.031>
- Lewczyk, J. (2025). Homelessness and First-Episode Psychosis: An Integrative Review. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*, 31(4), 349–361. <https://doi.org/10.1177/10783903251314873>
- Ley Nacional de Salud Mental (LSM) 26657/10. [www.servicios.infoleg.gob.ar](http://www.servicios.infoleg.gob.ar)
- Liang, C. S., Bai, Y. M., Hsu, J. W., Huang, K. L., Ko, N. Y., Chu, H. T., Yeh, T. C., Tsai, S. J., Chen, T. J., Chen, M. H. (2020). The risk of sexually transmitted infections following first-episode schizophrenia among adolescents and young adults: A cohort study of 220,545 subjects. *Schizophrenia Bulletin*, 46(4), 795-803. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz126>
- Lieberman, J., Jody, D., Geisler, S. et al. (1993). Time course and biologic correlates of treatment response in first episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 50(5):369-76. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820170047006>
- Lin, C. H., Chen, Y. M., Lane, H. Y. (2020). Novel Treatment for the Most Resistant Schizophrenia: Dual Activation of NMDA Receptor and Antioxidant. *Current Drug Targets*, 21(6), 610–615. <https://doi.org/10.2174/1389450120666191011163539>
- Lin, H. C., Chen, Y. H., Lee, H. C. (2009). Prenatal care and adverse pregnancy outcomes among women with schizophrenia: A nationwide population-based study in Taiwan. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(9), 1297-1303. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05087>

- Lincoln, T. M., Lüllmann, E., Rief, W. (2007). Correlates and long-term consequences of poor insight in patients with schizophrenia. A systematic review. *Schizophrenia Bulletin*, 33(6), 1324-42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm002>
- Lindenmayer, J. P., Czobor, P., Volavka, J., Citrome, L., Sheitman, B., McEvoy, J. P., Cooper, T. B., Chakos, M., Lieberman, J. A. (2004). Treatment of ultra-resistant schizophrenia: A case series. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24(3), 283-290. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000125687.25473.6a>
- Lindenmayer, J. P., Czobor, P., Volavka, J., Lieberman, J. A., Citrome, L., Sheitman, B., Chakos, M., McEvoy, J. P. (2002). Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(10), 931-5. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1011>
- Lindenmayer, J. P., Buckler, R. (2000). Clozapine treatment in patients with ultra-resistant schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(3), 293-301. <https://doi.org/10.1097/00004714-200006000-00007>
- Link, B. C. F. T., Frank, J., Wozniak, J. F. (1987). The social rejection of former mental patients. Understanding why label matter. *American Sociological Review*, 54, 100-123. <https://doi.org/10.1086/228672>
- Link, B., Phelan, Jo C. (2001). Conceptualizing stigma. *Annual Review of Sociology*, 27(1):363-385. <https://doi.org/10.1146/annurev.soc.27.1.363>
- Littrell, K. H., Petty, R. G., Hilligoss, N. M., Peabody, C. D., Johnson, C. G. (2001). Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 21(4), 217-21. [https://doi.org/10.1016/s0740-5472\(01\)00205-7](https://doi.org/10.1016/s0740-5472(01)00205-7)
- Liu, Y. C., Tang, C. C., Hung, T. T., Tsai, P. C., y Lin, M. F. (2018). The Efficacy of Metacognitive Training for Delusions in Patients with Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Informs Evidence-Based Practice. *Worldviews on Evidence-based Nursing*, 15(2), 130-139. <https://doi.org/10.1111/wvn.12282>
- López-Moríñigo, J. D., Ramos-Ríos, R., David, A. S., Dutta, R. (2012). Insight in schizophrenia and risk of suicide: a systematic update. *Comprehensive Psychiatry*, 53(4), 313-22. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.05.015>
- Lorenzetti, R. L. (Dir. Gral.). (2020). *Código Civil y Comercial explicado*. Buenos Aires: Rubinzal Culzoni.
- Lu, E. Y., Cheng, A. S. K., Tsang, H. W. H., Chen, J., Leung, S., Yip, A., Lin, J. J., Lam, Z. V., Zhang, W., Zhao, M., y Ma, N. (2022). Psychoeducation, motivational interviewing, cognitive remediation training, and/or social skills training in combination for psychosocial functioning of patients with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 899840. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.899840>
- Lungu, P. F., Lungu, C. M., Ciobică, A., Balmus, I. M., Boloş, A., Dobrin, R., Luca, A. C. (2023). Metacognition in Schizophrenia Spectrum Disorders-Current Methods and Approaches. *Brain Sciences*, 13(7), 1004. <https://doi.org/10.3390/brainsci13071004>
- Luoma, S., Hakko, H., Ollinen, T., Järvelin, M. R., Lindeman, S. (2008). Association between age at onset and clinical features of schizophrenia: the Northern Finland 1966 birth cohort study. *European Psychiatry*, 23(5), 331-335. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.03.005>
- Luykx, J. J., Gonzalez-Diaz, J. M., Guu, T. W., van der Horst, M. Z., van Dellen, E., Boks, M. P., Guloksuz, S., DeLisi, L. E., Sommer, I. E., Cummins, R., Shiers, D., Lee, J., Every-Palmer, S., Mhalla, A., Chadly, Z., Chan, S. K. W., Cotes, R. O., Takahashi, S., Benros, M. E., Wagner, E., ... Tiihonen, J. (2023). An international research agenda for clozapine-resistant schizophrenia. *The Lancet. Psychiatry*, 10(8), 644-652. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00109-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00109-8)
- Lysaker, P. H., Roe, D., Yanos, P. T. (2007). Toward understanding the insight paradox: internalized stigma moderates the association between insight and social functioning, hope, and self-esteem among people with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 192-9. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl016>
- Lysaker, P., Bell, M., Milstein, R., Bryson, G., Beam-Goulet, J. (1994). Insight and psychosocial treatment compliance in schizophrenia. *Psychiatry*, 57(4):307-15. <https://doi.org/10.1080/00332747.1994.11024695>
- Ma, Z., Zhou, H. X., Chen, D. C., Wang, D. M., Zhang, X. Y. (2024). Association between suicidal behavior and impaired glucose metabolism in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 129, 110900. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110900>
- Malchow, B., Keller, K., Alkomiet, H., Dorfler, S., Schneider-Axmann, T., Hillmer-Vogel, U., Honer, W. G., Schulze, T. G., Niklas, A., Wobrock, T., Schmitt, A., Falkai, P. (2015). Effects of endurance training combined with cognitive remediation on everyday functioning, symptoms, and cognition in multipisode schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 41(4), 847-858. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbv020>
- Mancama, D., Arranz, M. J., Kerwin, R. W. (2002). Genetic predictors of therapeutics response to clozapine: current status of research. *CNS Drugs*, 16(5):317-24. <https://doi.org/10.2165/00023210-200216050-00004>
- Manseau, M., Bogenschutz, M. (2016). Substance use disorders and schizophrenia. *Focus*, 14(3), 333-342. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20160008>
- Marcus, P., Snyder, R. (1995). Reduction of comorbid substance abuse with clozapine. *American Journal of Psychiatry*, 152(6), 959. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.6.959>
- Marder, S. (1995). Defining and characterising treatment-resistant schizophrenia. *European Psychiatry*, 10(Suppl 1),7s-10s. [https://doi.org/10.1016/0767-399x\(96\)80078-2](https://doi.org/10.1016/0767-399x(96)80078-2)
- Maremmani, I., Rolland, B., Somaini, L., Roncero, C., Reimer, J., Wright, N. et al. (2016). Buprenorphine dosing choices in specific populations: review of expert opinion. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17(13), 1727-31. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1209486>
- Marková, I. S., Berrios, G. E. (1995). Insight in clinical psychiatry revisited. *Comprehensive Psychiatry*, 36(5), 367-76. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(95\)90118-3](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(95)90118-3)
- Martiadis, V., Pessina, E., Raffone, F., Inziato, V., Martini, A., Scognamiglio, P. (2023). Metacognition in schizophrenia: A practical overview of psychometric metacognition assessment tools for researchers and clinicians. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1155321. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1155321>
- Mascayano, F., Toso-Salman, J., Ho, Y. C. S., Dev, S., Tapia, T., Thornicroft, G., Cabassa, L. J., Khenti, A., Sapag, J., Bobbili, S. J., Alvarado, R., Yang, L. H., Susser, E. (2019). Including culture in programs to reduce stigma toward people with mental disorders in low- and middle-income countries. *Transcultural Psychiatry*, 57(1), 140-160. <https://doi.org/10.1177/1363461519890964>
- Masoudzadeh, A., Khalilian, A. R. (2007). Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10(23):4287-90. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2007.4287.4290>
- Matevosyan, N. R. (2011). Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia: A meta-study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283(2), 141-147. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1706-8>
- McClellan, J. (2018). Psychosis in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 57(5), 308-312. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.01.021>
- McClellan, J., Stock, S. (2013). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(9), 976-990. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.02.008>
- McCreadie, R. G., Ohaeri, J. U. (1994). Movement disorder in never and minimally treated Nigerian schizophrenic patients. *The British Journal of Psychiatry*, 164(2), 84-9. <https://doi.org/10.1192/bjp.164.2.184>
- McCreadie, R. G., Srinivasan, T. N., Padmavati, R., Thara, R. (2005). Extrapyramidal symptoms in unmedicated schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 39(3), 261-266. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.08.002>

- McCreadie, R. G., Thara, R., Kamath, S., Padmavathy, R., Latha, S., Mathrubootham, N., Menon, M. S. (1996). Abnormal movements in never-medicated Indian patients with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 168(2), 221-6. <https://doi.org/10.1192/bjp.168.2.221>
- McGorry, P. D., McConville, S. B. (1999). Insight in psychosis: an elusive target. *Comprehensive Psychiatry*, 40(2), 131-42. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(99\)90117-7](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(99)90117-7)
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*, 30, 67-76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- McMahon, R. P., Kelly, D. L., Kreyenbulh, J., Kirkpatrick, B., Love, R. C., Conley, R. R. (2002). Novel factor-based symptom score in treatment resistant schizophrenia: implications for Clinical trials. *Neuropsychopharmacology*, 6(4):537-45. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00387-6](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00387-6)
- Meade, C. S., Sikkema, K. J. (2007). Psychiatric and psychosocial correlates of sexual risk behavior among adults with severe mental illness. *Community Mental Health Journal*, 43(2), 153-169. <https://doi.org/10.1007/s10597-006-9071-6>
- Mehler-Wex, C., Riederer, P., Gerlach, M. (2006). Dopaminergic dysbalance in distinct basal ganglia neurocircuits: implications for the pathophysiology of Parkinson's disease, schizophrenia and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurotoxicity Research*, 10(3-4), 167-79. <https://doi.org/10.1007/BF03033354>
- Meltzer, H. Y. (1989). Duration of a clozapine trial in neuroleptic resistant schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 46(7):672. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810070098017>
- Meltzer, H. Y. y Kostakoglu, E. (2001). Treatment-resistant schizophrenia. In J. A. Lieberman y R. Murray (Eds.), *Comprehensive care of schizophrenia* (pp. 181-204). Martin Dunitz.
- Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I., Altamura, A. C., Anand, R., Bertoldi, A., Bourgeois, M., Chouinard, G., Islam, M. Z., Kane, J., Krishnan, R., Lindenmayer, J. P., Potkin, S., International Suicide Prevention Trial Study Group. (1997). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *American Journal of Psychiatry*, 154(4), 475-482. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.4.475>
- Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I., Altamura, A. C., Anand, R., Bertoldi, A., Bourgeois, M., Chouinard, G., Islam, M. Z., Kane, J., Krishnan, R., Lindenmayer, J. P., Potkin, S., International Suicide Prevention Trial Study Group. (2003). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of General Psychiatry*, 60(1), 82-91. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>. Erratum in: *Archives of General Psychiatry* (2003), 60(7), 735. PMID: 12511175
- Meszaros, Z. S., Abdul-Malak, Y., Dimmock, J. A., Wang, D., Ajagbe, T. O., Batki, S. L. (2013). Varenicline treatment of concurrent alcohol and nicotine dependence in schizophrenia: a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33(2), 243-7. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182870551>
- Miller, A. L., Crismon, M. L., Rush, A. J., Chiles, J., Kasher, T. M., Toprac, M. et al. (2004). The Texas Medication Algorithm Project: Clinical results for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 30(3):627-47. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007111>
- Ministerio de Salud de la Nación. (2023). *Plan Nacional de Salud Mental 2023 - 2027*. <https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/385000-389999/389694/res1997ms.pdf>
- Minor, K. S., Lysaker, P. H. (2014). Necessary, but not sufficient: links between neurocognition, social cognition, and metacognition in schizophrenia are moderated by disorganized symptoms. *Schizophrenia Research*, 159(1), 198-204. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.08.005>
- Mintz, A. R., Dobson, K. S., Romney, D. M. (2003). Insight in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 61(1), 75-88. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00316-x](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00316-x)
- Mittal, V.A., Vargas, T., Osborne, K. J., Dean, D., Gupta, T., Ristanovic, I., Hooker, C. I., Shankman, S. A. (2017). Exercise treatments for psychosis: a review. *Current Treatment Options in Psychiatry* 4 (2), 152-166. <http://doi.org/10.1007/s40501-017-0112-2>
- Moe, A. M., Llamocca, E., Wastler, H. M., Steelesmith, D. L., Brock, G., Bridge, J. A., Fontanella, C. A. (2022). Risk Factors for Deliberate Self-harm and Suicide among Adolescents and Young Adults with First-Episode Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 48(2), 414-424. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab123>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. et al. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6:e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Montejo, Á. L., Arango, C., Bernardo, M., Carrasco, J. L., Crespo-Facorro, B., Cruz, J. J., ... Vieta, E. (2017). Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 45, 25-34. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.02.003>
- Morin, L., Franck, N. (2017). Rehabilitation Interventions to Promote Recovery from Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 100. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00100>
- Moritz, S., Klein, J. P., Lysaker, P. H., Mehl, S. (2019). Metacognitive and cognitive-behavioral interventions for psychosis: new developments. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(3), 309-317. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.3/smoritz>
- Morrato, E. H., Nicol, G. E., Maahs, D., Druss, B. G., Hartung, D. M., Valuck, R. J., ... Newcomer, J. W. (2010). Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 164(4), 344-351. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.48>
- Mouaffak, F., Tranulis, C., Gourevitch, R. et al. (2006). Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology*, 29(1):28-33. <https://doi.org/10.1097/00002826-200601000-00009>
- Mueser, K. T., Noordsy, D. L., Fox, L., Wolfe, R. (2003). Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness. *American Journal on Addictions*, 12(3), 242-52. PMID: 12851020
- Mueser, K.T., Drake, R. E., Wallach, M. A. (1998). Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addictive Behaviors*, 23(6), 717-34. PMID: 9801712
- Munk-Olsen, T., Laursen, T. M., Mendelson, T., Pedersen, C. B., Mors, O., Mortensen, P. B. (2009). Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. *Archives of General Psychiatry*, 66(2), 189-195. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.528>
- Munn, Z., Moola, S., Riitano, D. et al. (2014). The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *International Journal of Health Policy and Management*, 3(3), 123-8. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2014.71>
- Murray, R. M., Van Os, J. (1998). Predictors of outcome in schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology*, 18(2 suppl 1):2-4. <https://doi.org/10.1097/00004714-199804001-00002>
- Nair, A., Palmer, E. C., Aleman, A., David, A. S. (2014). Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 152(1), 191-200. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.033>
- Nakajima, S., Takeuchi, H., Plitman, E., Fervaha, G., Gerretsen, P., Caravaggio, F., Chung, J. K., Iwata, Y., Remington, G., Graff-Guerrero, A. (2015). Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia: A systematic review: Lack of neuroimaging correlates of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 164(1-3), 164-175. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.043>
- National Collaborating Centre for Mental Health (Great Britain). (2013). Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg155>
- Navarro, G. R., Leo, R. (2005). *Circunvención de Incapaz. Abuso de necesidades, pasiones o inexperiencia del incapaz*. Buenos Aires: Hammurabi.
- Nguyen, T., Frayne, J., Watson, S., Lebedevs, T., Teoh, S., Galbally, M. (2022). Long-acting injectable antipsychotic treatment during pregnancy: Outcomes for women at a tertiary maternity hospital. *Psychiatry Research*, 313, 114614. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114614>

- Nilsson, F. M., Sørensen, T. N., Enggard, H. (2018). Diagnosis and treatment of paranoid and schizophrenia-like psychosis in elderly patients, (article in Danish: Diagnostik og behandling af paranoide tilstande og skizofrenispektrumlidelser hos ældre). *Ugeskrift for Læger*, 180(39):V03180179. PMID: 30274572.
- Notaras, M., Hill, R., van den Buuse, M. (2015). A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 51, 15–30. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.016>
- Novick, D., Haro, J. M., Bertsch, J., Haddad, P. M. (2010). Incidence of extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia in schizophrenia: thirty-six-month results from the European schizophrenia outpatient health outcomes study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(5), 531–40. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181f14098>
- Ochi, R., Plitman, E., Patel, R., Tarumi, R., Iwata, Y., Tsugawa, S., Kim, J., Honda, S., Noda, Y., Uchida, H., Devenyi, G. A., Mimura, M., Graff-Guerrero, A., Chakravarty, M. M., Nakajima, S. (2022). Investigating structural subdivisions of the anterior cingulate cortex in schizophrenia, with implications for treatment resistance and glutamatergic levels. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 47(1), E1–E10. <https://doi.org/10.1503/jpn.210113>
- Ociskova, M., Prasko, J., Holubova, M., Latalova, K., Sollár, T., Zatkova, M., Slepecky, M., Bocek, J. (2023). Self-stigma in patients with schizophrenia: Impact and management. *Neuroendocrinology Letters*, 44, 368–383. PMID: 37776554
- Oertel Knochel, V., Mehler, P., Thiel, C., Steinbrecher, K., Malchow, B., Tesky, V., Ademmer, K., Prvulovic, D., Banzer, W., Zopf, Y., Schmitt, A., Hansel, F. (2014). Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264 (7), 589–604. <http://doi.org/10.1007/s00406-014-0485-9>
- Ofori, S., Lu, C. (2023). Olasupo O, Dennis B, et al. Cytisine for smoking cessation: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 251, 110936. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.110936>
- Olfson, M., Gerhard, T., Huang, C., Crystal, S., Stroup, T. S. (2015). Premature Mortality Among Adults with Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*, 72(12), 1172–81. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1737>
- Orygen, Early Psychosis Guidelines Writing Group and EPPIC National Support Program (2026). *Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis*, 2nd edition update. Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Melbourne.
- Owens, D. G. (1999). *A Guide to the Extrapyramidal Side-effects of Antipsychotic Drugs*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Owens, D. G., Johnstone, E. C., Frith, C. D. (1982). Spontaneous involuntary disorders of movement: their prevalence, severity, and distribution in chronic schizophrenics with and without treatment with neuroleptics. *Archives of General Psychiatry*, 39(4):452–61. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290040052008>
- Page, J. D. (1938). *Symptoms in schizophrenia*. Available: <https://www.youtube.com/watch?v=bBxjbi05YPA> [Accessed 10 Mar 2020].
- Page, J. D. (1938). *Symptoms in schizophrenia*. Bethlehem, Pa: Psychological Cinema Register.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M. et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal*, 372:n71. <https://doi.org/https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- PAHO. (2024, octubre). *Estrategias para luchar contra el estigma y la discriminación*. <https://www.paho.org/es/campanas/haz-tu-parte>
- Pai, N. B. y Vella, S. C. (2012). Reason for clozapine cessation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125: 39–44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01776.x>
- Pajonk, F. G., Wobrock, T., Gruber, O., Scherk, H., Berner, D., Kaizl, I., Kierer, A., Müller, S., Oest, M., Meyer, T., Backens, M., Schneider-Axmann, T., Thornton, A. E., Honer, W.G., Falkai, P. (2010). Hippocampal Plasticity in Response to Exercise in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 67(2), 133–143. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.193>
- Pappa, S., Dazzan, P. (2009). Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychological Medicine*, 39(7), 1065–1076. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004716>
- Pelham, T. W. y Campagna, P. D. (1991). Benefits of exercise in psychiatric rehabilitation of persons with schizophrenia. *Canadian Journal of Rehabilitation*, 4(3), 159–168.
- Pencer, A., Addington, J. (2003). Substance use and cognition in early psychosis. *Journal of Psychiatry & Neurosciences*, 28(1),48–54. PMID: 12587850
- Perju-Dumbrava, L., Kempster, P. (2020). Movement disorders in psychiatric patients. *BMJ Neurology Open*, 2(2), e000057. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2020-000057>
- Petkari, E., Nikolaou, E., Oberleiter, S., Priebe, S., y Pietschnig, J. (2024). Which psychological interventions improve quality of life in patients with schizophrenia-spectrum disorders? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychological Medicine*, 54(2), 221–244. <https://doi.org/10.1017/S0033291723003070>
- Petrakis, I. L., O'Malley, S., Rounsaville, B., Poling, J., McHugh-Strong, C., Krystal, J. H. et al. (2004). Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 172(3), 291–7. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1658-9>
- Petrić, D., Rački, V., Gačo, N., Kaštelan, A., Graovac, M. (2019). Retrospective analysis of the effectiveness and tolerability of long-acting paliperidone palmitate antipsychotic in adolescent first-episode schizophrenia patients. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 29(3), 197–204. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0044>
- Pini, S., Cassano, G. B., Dell'Osso, L., Amador, X. F. (2001). Insight into illness in schizophrenia, schizoaffective disorder, and mood disorders with psychotic features. *American Journal of Psychiatry*, 158(1), 122–5. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.1.122>
- Pompili, M., Serafini, G., Innamorati, M., Lester, D., Shrivastava, A., Girardi, P., Nordentoft, M. (2011). Suicide risk in first episode psychosis: a selective review of the current literature. *Schizophrenia Research*, 129(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.008>
- 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>
- Potkin, S. G., Basile, V. S., Jin, Y., Masellis, M., Badri, F., Keator, D. et al. (2003). D1 receptor alleles predict PET metabolites correlates of clinical response of clozapine. *Molecular Psychiatry*, 8(1):109–13. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001191>
- Potvin, S., Stip, E., Lipp, O., Elie, R., Mancini-Marié, A., Demers, M. F., Roy, M. A., Bouchard, R. H., Gendron, A. (2006). Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. *Current Medical Research and Opinion*, 22(7), 1277–85. <https://doi.org/10.1185/030079906X112561>
- Povisen, U. J., Noring, U., Fog, R. et al. (1985). Tolerability and therapeutic effect of clozapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 71(2):176–85. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1985.tb01268.x>
- Puffer, C. C., Wall, C. A., Huxsahl, J. E., Frye, M. A. (2016). A 20-year practice review of electroconvulsive therapy for adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(7), 632–636. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0139>
- Quinn, J., Meagher, D., Murphy, P. et al. (2001). Vulnerability to involuntary movements over a lifetime trajectory of schizophrenia approaches 100%, in association with executive (frontal) dysfunction. *Schizophrenia Research*, 49(1–2), 79–87. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(99\)00220-0](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(99)00220-0)
- Quinn, M., McHugo, M., Armstrong, K., Woodward, N., Blackford, J., Heckers, S. (2018). Impacto del trastorno por consumo de sustancias en el volumen de materia gris en la esquizofrenia. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, 280, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2018.08.002>

- Radua, J., Ramella-Cravarro, V., Ioannidis, J. P. A., Reichenberg, A., Phiphopthatsanee, N., Amir, T., et al. (2018). What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry*, 17:49–66. <https://doi.org/10.1002/wps.20490>
- Rajji, T. K., Ismail, Z., Mulsant, B. H. (2009). Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 195(4), 286–293. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.060723>
- Ralevski, E., O'Brien, E., Jane, J. S., Dwan, R., Dean, E., Edens, E. et al. (2011). Treatment with acamprosate in patients with schizophrenia spectrum disorders and comorbid alcohol dependence. *Journal of Dual Diagnosis*, 7(1–2), 64–73. <https://doi.org/10.1080/15504263.2011.569440>
- Rao, D., Elshafei, A., Nguyen, M., Hatzenbuehler, M. L., Frey, S., y Go, V. F. (2019). A systematic review of multi-level stigma interventions: State of the science and future directions. *BMC Medicine*, 17(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1244-y>
- Rathod, B., Kaur, A., Basavanagowda, D. M., Mohan, D., Mishra, N., Fuad, S., Noshier, S., Alrashid, Z. A., Heindl, S. E. (2020). Neurological Soft Signs and Brain Abnormalities in Schizophrenia: A Literature Review. *Cureus*, 12(10), e11050. <https://doi.org/10.7759/cureus.11050>
- Raudenbush, S. W. (2009). *Analyzing Effect Sizes: Random-Effects Models*. 2nd edn. New York, United States: Russell Sage Foundation, pp. 295–315.
- Rey, J. M., Walter, G. (1997). Half a century of ECT use in young people. *The American Journal of Psychiatry*, 154(5), 595–602. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.5.595>
- Rezansoff, S. N., Moniruzzaman, A., Somers, J. M. (2019). Temporal associations between medication adherence for patients with schizophrenia and opioid dependence: a 17-year Canadian Cohort Study. *Schizophrenia Research*, 210,157–63. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.05.031>
- Riecher-Rossler, A., Rossler, W., Forstl, H., Meise, U. (1995). Late-onset schizophrenia and late paraphrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 21(3), 345–356. <https://doi.org/10.1093/schbul/21.3.345>
- Ringeisen, H., Langer Ellison, M., Ryder-Burge, A., Biebel, K., Alikhan, S., y Jones, E. (2017). Supported education for individuals with psychiatric disabilities: State of the practice and policy implications. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 40(2), 197–206. <https://doi.org/10.1037/prj0000233>
- Rochon-Terry, G., Gruneir, A., Seeman, M. V., Ray, J. G., Rochon, P., Dennis, C. L., Grigoriadis, S., Fung, K., Kurdyak, P. A., Vigod, S. N. (2016). Hospitalizations and emergency department visits for psychiatric illness during and after pregnancy among women with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 77(4), 541–547. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09697>
- Roke, Y., Van Harten, P. N., Boot, A. M., Buitelaar, J. K. (2009). Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 19(4):403–14. <https://doi.org/10.1089/cap.2008.0120>
- Roncero, C., Ros-Cucurull, E., Daigre, C., Casas, M. (2012). Prevalence and risk factors of psychotic symptoms in cocaine-dependent patients. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 40(4), 187–97. PMID: 22851479
- Rosa, M. A., Gattaz, W. F., Rumi, D. O., Tavares, H. (2006). Treatment-resistant schizophrenia: Concepts and treatment strategies. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(Suppl 2), S104–S110. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000600005>
- Rosa, M. O., Gattaz, W. F., Rosa, M. A., Rumi, D. O., Tavares, H., Myczkowski, M., Sartorelli, M. C., Rigonatti, S. P., Elkis, H., Cabral, S. B., Teixeira, M. J., Marcolin, M. A. (2007). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(10):1528–32. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n1009>
- Rosenbaum S., Lagopoulos J., Curtis L., Watkins A., Barry B.K., Ward P.B. (2015). Aerobic exercise intervention in young people with schizophrenia spectrum disorders; improved fitness with no change in hippocampal volume. *Psychiatry Research*, 232(2), 200–201. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.02.004>
- Roux, P., Faivre, N., Urbach, M., Aouizerate, B., Brunel, L., Capdevielle, D., Chereau, I., Dubertret, C., Dubreucq, J., Fond, G., Lançon, C., Leignier, S., Mallet, J., Misdrachi, D., Pires, S., Schneider, P., Schurhoff, F., Yazbek, H., Zinetti-Bertschy, A., Passerieux, C., y Brunet-Gouet, E. (2023). Relationships between neuropsychological performance, insight, medication adherence, and social metacognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 252, 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.12.037>
- Ruan, L., Hu, S., Huang, M., Hu, J., Cai, W. (2010). Efficacy and safety of long-acting risperidone on early onset schizophrenia in adolescent patients. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 4(5), 184–92. <https://doi.org/10.5897/AJPP9000132>
- Rubio, G., Martínez, I., Ponce, G., Jiménez-Arriero, M. A., López-Muñoz, F., Alamo, C. (2006). Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Canadian Journal of Psychiatry*, 51(8), 531–9. <https://doi.org/10.1177/070674370605100808>
- Rummel-Kluge, C., y Kissling, W. (2008). Psychoeducation in schizophrenia: new developments and approaches in the field. *Current Opinion in Psychiatry*, 21(2), 168–172. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282f4e574>
- Sabe, M., Kaiser, S., Sentissi, O. (2020). Physical exercise for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*, 62, 13–20. <http://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.11.002>
- Saha, S., Chant, D., McGrath, J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry*, 64(10):1123–31. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123>
- Salem, H., Nagpal, C., Pigott, T. et al. (2017). Revisiting Antipsychotic-induced Akathisia: current Issues and Prospective Challenges. *Current Neuropharmacology*, 15(5), 789–798. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161208153644>
- Samara, M., Alevizopoulos, G., Bozikas, V. P., Chatzimanolis, I., Dikeos, D., Mouggiakos, T., Nikolaou, A., Sakellariou, D., Touloumis, C., Tsopeles, C., Agid, O. (2025). Current perspectives on the recognition and management of treatment-resistant schizophrenia: challenges and opportunities. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 25(5), 505–519. <https://doi.org/10.1080/14737175.2025.2484434>
- Sánchez-Gutiérrez, T., Barbeito, S., Gómez-Juncal, R., Rodríguez-Ortega, E., Becerra-García, J. A., Calvo, A. (2022). Neuropsychological functioning and suicidal behaviours in patients with first-episode psychosis: A systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 146(6):515–528. <https://doi.org/10.1111/acps.13501>
- Sani, G., Callovi, T., Ferrara, O. M., Segatori, D., Margoni, S., Simonetti, A., Lisci, F. M., Marano, G., Fischetti, A., Kotzalidis, G. D., Di Segni, F., Fiaschè, F., Janiri, D., Moccia, L., Manfredi, G., Alcibiade, A., Brisi, C., Grisoni, F., Stella, G., Bernardi, E., Brugnam, A., Ciliberto, M., Spera, M. C., Caso, R., Rossi, S., Boggio, G., Mastroeni, G., Abate, F., Conte, E., Quintano, A., De Chiara, L., Monti, L., Camardese, G., Rinaldi, L., Koukopoulos, A. E., Chieffo, D. P. R., Angeletti, G., Mazza, M. (2024). Is antipsychotic drug use during pregnancy associated with increased malformation rates and worsening of maternal and infant outcomes? A systematic review. *Current Neuropharmacology*, 22(14), 2402–2421. <https://doi.org/10.2174/1570159X22666240516151449>
- Sastre-Buades, A., Caro-Cañizares, I., Ochoa, S., Lorente-Rovira, E., Barajas, A., Gutiérrez-Zotes, A., Sánchez-Alonso, S., López-Carrilero, R., Grasa, E., Pousa, E., Pélaez, T., Cid, J., González-Higueras, F., Ruiz-Delgado, I., Baca-García, E., Spanish Metacognition Study Group, Barrigón, M. L. (2023). Relationship between cognition and suicidal behavior in recent-onset psychosis. *Schizophrenia Research*, 252:172–180. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.12.042>
- Sattar, S. P., Bhatia, S. C., Petty, F. (2004). Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. *Journal of Psychiatry & Neurosciences*, 29(6), 452–457. PMID: 15644986
- Scheewe, T. W., van Haren, N. E. M., Sarkisyan, G., Schnack, H. G., Brouwer, R. M., de Gint, M., Pol, H. E. H., Backx, F. J. G., Kahn, R. S., Cahn, W. (2013). Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: A randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. *European Neuropsychopharmacology*, 23(7): 675–685. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.08.008>

- Scheffer, R. E. (2004). Abnormal neurological signs at the onset of psychosis. *Schizophrenia Research*, 70:19-26. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.10.007>
- Schroder, J., Niethammer, R., Geider, F. J., Reitz, C., Binkert, M., Jauss, M., Sauer, H. (1991). Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 6(1), 25-30. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(91\)90017-1](https://doi.org/10.1016/0920-9964(91)90017-1)
- Schwaiger, R., Maurus, I., Lembeck, M., Papazova, I., Greska, D., Muenz, S., Sykorova, E., Thieme, C. E., Vogel, B. O., Mohnke, S., Huppertz, C., Roeh, A., Keller-Varady, K., Malchow, B., Walter, H., Wolfarth, B., Wölwer, W., Henkel, K., Hirjak, D. (...), Roell, L. (2024). Predictors of adherence to exercise interventions in people with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. Online ahead of Print. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01789-w>
- Seeman, M. V. (2023). Grappling with issues of motherhood for women with schizophrenia. *Healthcare (Basel)*, 11(21), 2882. <https://doi.org/10.3390/healthcare11212882>
- Seeman, M. V. (2021). Sex differences in schizophrenia relevant to clinical care. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 21(4), 443-453. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1898947>
- Seeman, M. V. (2013). Clinical interventions for women with schizophrenia: Pregnancy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(1), 12-22. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01897.x>
- Seeman, M. V., y Ross, R. (2011). Prescribing contraceptives for women with schizophrenia. *Journal of Psychiatric Practice*, 17(4), 258-269. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000400263.52913.dc>
- Seki, R., Hashimoto, T., Tanaka, M., Sato, A., Kimura, H., Kimura, A., Handa, S., Kanahara, N., Okayama, J., Omoto, A., Endo, M., Osone, Y., Watanabe, H., Tanaka, H., Nakazato, M., Shozu, M., Iyo, M. (2020). Relapse of psychiatric symptoms after discontinuation of antipsychotics in pregnant women with schizophrenia: A retrospective study. *Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics*, 11, 61-66. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/cnpt/11/0/11\\_61/pdf-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/cnpt/11/0/11_61/pdf-char/en)
- Shrivastava, A., Johnston, M., Campbell, R., De Sousa, A., Shah, N. (2017). Serum cholesterol and Suicide in first episode psychosis: A preliminary study. *Indian Journal of Psychiatry*, 59(4), 478-482. [https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\\_185\\_17](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_185_17)
- Shrivastava, A., Jadhav, V., Karia, S., Shah, N., De Sousa, A. (2016). Serum thyroid stimulating hormone levels and suicidal tendency in patients with first-episode schizophrenia: An exploratory study. *Thyroid Research and Practice*, 13(2), 63. <https://link.gale.com/apps/doc/A502955853/HR-CA?u=anon~61668dc&sid=googleScholar&xid=abe3dc3d>
- Siafis, S., Wu, H., Wang, D., Burschinski, A., Nomura, N., Takeuchi, H., Schneider-Thoma, J., Davis, J. M., Leucht, S. (2023). Antipsychotic dose, dopamine D2 receptor occupancy and extrapyramidal side-effects: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 28(8), 3267-3277. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02203-y>
- Sikich, L., Hamer, R. M., Bashford, R. A., Sheitman, B. B., Lieberman, J. A. (2004). A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology*, 29(1), 133-145. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300327>
- Silva, B., Cassilhas, R. C., Attux, C., Cordeiro, Q., Gadelha, A. L., Telles, B. A., Bressan, R. A., Ferreira, F. N., Rodstein, P. H., Daltio, C. S., Tufik, S., de Mello, M. T. (2015) A 20-week program of resistance or concurrent exercise improves symptoms of schizophrenia: results of a blind, randomized controlled trial. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 37(4), 271-279. <http://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1595>
- Sim, K., Mahendran, R., Siris, S. G., Heckers, S., Chong, S. A. (2004). Subjective quality of life in first episode schizophrenia spectrum disorders with comorbid depression. *Psychiatry Research*, 129(2), 141-7. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.07.007>
- Singh, A., Mattoo, S. K., Grover, S. (2016). Stigma and its correlates among caregivers of schizophrenia: A study from North India. *Psychiatry Research*, 241, 302-308. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.108>
- Smith, T. E., Hull, J. W., Huppert, J. D., Silverstein, S. M., Anthony, D. T., McClough, J. F. (2004). Insight and recovery from psychosis in chronic schizophrenia and schizoaffective disorder patients. *Journal of Psychiatric Research*, 38(2), 169-76. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(03\)00091-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(03)00091-8)
- Solmi, M., Radua, J., Olivola, M., Croce, E., Soardo, L., de Pablo, G. S. (2022). Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Molecular Psychiatry*, 27(1), 281-295. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01161-7>
- Sotelo, D., Grasso, V., Meloni, G. (2021). Características del insight en la esquizofrenia. Una revisión bibliográfica [The features of insight in schizophrenia, a bibliographic review]. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 32(151), 71-78. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i151.27>
- Spagna, A., Dong, Y., Mackie, M. A., Li, M., Harvey, P. D., Tian, Y., Wang, K., Fan, J. (2015). Clozapine improves the orienting of attention in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 168(1-2), 285-91. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.009>
- Spencer, E. K., Kafantaris, V., Padron-Gayol, M. V., Rosenberg, C. R., Campbell, M. (1992). Haloperidol in schizophrenic children: early finding from a study in progress. *Psychopharmacology Bulletin*, 28(2), 183-186. PMID: 1513922.
- Sporn, A. L., Vermani, A., Greenstein, D. K., Bobb, A. J., Spencer, E. P., Clasen, L. S., ... Gogtay, N. (2007). Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(10), 1349-1356. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31812eed10>
- Srinivasan, T. N., Thara, R., Padmavathi, R., McCreddie, R. G. (2001). Relationship of extrapyramidal symptoms to age at onset and drug treatment in middle-aged and elderly schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 47(1), 69-75. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(00\)00008-6](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00008-6)
- Stafford, J., Howard, R., Dalman, C., Kirkbride, J. B. (2019). The Incidence of Nonaffective, Nonorganic Psychotic Disorders in Older People: A Population-based Cohort Study of 3 Million People in Sweden. *Schizophrenia Bulletin*, 45(5), 1152-1160. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby147>
- Stahl, S. M. (2000). *Essential Psychopharmacology*, 2nd edn. New York: Cambridge University Press.
- Stahl, S. M., Sy, S., Maguire, G. A. (2021). How and when to treat the most common adverse effects of antipsychotics: Expert review from research to clinical practice. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 143(2), 172-180. <https://doi.org/10.1111/acps.13266>
- Starling, J., Feijo, I. (2018). Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos de inicio temprano. En: *Manual de Salud Mental Infantil y Adolescente de la IACAPAP*, H2. <https://iacapap.org/Resourses/Persistent/3a193e33111a-f06ea4574e77f7bf08295f7db8b/H.5-SCHIZOPHRENIA-Spanish-2018.pdf>
- Straub, L., Hernández-Díaz, S., Bateman, B. T., Wisner, K. L., Gray, K. J., Pennell, P. B., Lester, B., McDougle, C. J., Suarez, E. A., Zhu, Y., Zakoul, H., Mogun, H., Huybrechts, K. F. (2022). Association of antipsychotic drug exposure in pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders: A national birth cohort study. *JAMA Internal Medicine*, 182(5), 522-533. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0375>
- Suen, Y. N., Wong, S. M. Y., Hui, C. L. M., Chan, S. K. W., Lee, E. H. M., Chang, W. C., Chen, E. Y. H. (2019). Late-onset psychosis and very-late-onset-schizophrenia-like psychosis: an updated systematic review. *International Review of Psychiatry*, 31(5-6):523-542. <https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1670624>
- Swofford, C. D., Kasckow, J. W., Scheller-Gilkey, G., Inderbitzin, L. B. (1996). Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 20(1-2), 145-51. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(95\)00068-2](https://doi.org/10.1016/0920-9964(95)00068-2)
- Taipale, H., Lähteenvuo, M., Tanskanen, A., Mittendorfer-Rutz, E., Tiihonen, J. (2021). Comparative Effectiveness of Antipsychotics for Risk of Attempted or Completed Suicide Among Persons with Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 47(1), 23-30. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa111>
- Tang, W. K., y Ungvari, G. S. (2003). Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: a prospective open trial. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27(3), 373-379. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(02\)00354-8](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(02)00354-8)
- Tang, W., Zhou, L. J., Zhang, W. Q., Jia, Y. J., Hu, F. H., Chen, H. L. (2023). Adverse perinatal pregnancy outcomes in women with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 262(1-2):156-167. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.11.001>
- Tasa-Vinyals, E., Álvarez, M. J., Puigoriol-Juveny, E., Roura-Poch, P., García-Eslava, J. S., Escoté-Llobet, S. (2020). Intimate Partner Violence

- Among Patients Diagnosed with Severe Mental Disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 208(10), 749-754. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001207>
- Taylor, D. M., Smith, L. (2009). Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(6):419-25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01367.x>
- Tharyan, P. (2005). ACE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *The Cochrane Database Systematic Reviews*, 2005(2):CD000076. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000076.pub2>
- Thompson, K. N., McGorry, P. D., Harrigan, S. M. (2003). Recovery style and outcome in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 62(1-2), 31-6. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00428-0](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00428-0)
- Thornicroft, G., Tansella, M. (2013). The balanced care model for global mental health. *Psychological Medicine*, 43(4), 849–863. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001420>
- Thornicroft, G., Rose, D., Kassam, A., Sartorius, N. (2007). Stigma: Ignorance, prejudice or discrimination? *British Journal of Psychiatry*, 190, 192-3. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.025791>
- Tiihonen, J., Taipale, H., Mehtälä, J., Vattulainen, P., Correll, C. U., Tanskanen, A. (2019). Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 76(5), 499-507. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320>
- Toro Martínez, E. (2024). De la peligrosidad al riesgo (grave) cierto e inminente de daño para sí y/o terceros. El paradigma de la perspectiva de derechos aplicado a la Psiquiatría Forense en el Derecho Penal. *Cuadernos Argentinos de Ciencias Forenses*. Año 2. Número 2. Corte Suprema de Justicia de la Nación.
- Toro Martínez, E. (2015). El modelo social de la discapacidad: paradigma de la toma de decisiones con apoyos y salvaguardas en el nuevo Código Civil argentino. *Vertex Rev Arg de Psiquiatr.*, 122: 284-291. <https://www.revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/view/865>
- Toro Martínez, E. (2011). La noción de “situación de riesgo cierto e inminente en la Ley 26657/10: acerca de la diferencia entre “estar” y “ser” y sus consecuencias médico legales. *Revista Psiquiatría* N° 16. Ed. Scienis 2011, p: 19-26.
- Tosato, S., Albert, U., Tomassi, S., Iasevoli, F., Carmassi, C., Ferrari, S., Nanni, M. G., Nivoli, A., Volpe, U., Atti, A. R., Fiorillo, A. (2017). A Systematized Review of Atypical Antipsychotics in Pregnant Women: Balancing Between Risks of Untreated Illness and Risks of Drug-Related Adverse Effects. *Journal of Clinical Psychiatry*, 78(5), e477-e489. <https://doi.org/10.4088/JCP.15r10483>
- Toufeili, A., Cohen, E., Ray, J. G., Wilton, A. S., Brown, H. K., Saunders, N. R., Dennis, C. L., Holloway, A. C., Morrison, K. M., Hanley, G. E., Oberlander, T. F., Bérrard, A., Tu, K., Barker, L. C., Vigod, S. N. (2022). Complex chronic conditions among children born to women with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 241, 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.12.018>
- Tsapakis, E. M., Mitkani, C. A., Fountoulakis, K. N. (2023). Neurological soft signs and schizophrenia. *CNS Spectrums*, 28(6), 657–661. <https://doi.org/10.1017/S1092852923001189>
- Tufanaru, C., Munn, Z., Aromataris, E. et al. (2020). *JBI manual for evidence synthesis*. Available: <https://synthesismanual.jbi.global>
- Turkington, D., Kingdon, D., Weiden, P. J. (2006). Cognitive behavior therapy for schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 163(3), 365–373. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.365>
- Turner, T. (1989). Rich and mad in Victorian England. *Psychological Medicine*, 19(1), 29-44. <https://doi.org/10.1017/s0033291700011004>
- Umbricht, D., Kane, J. M. (2002). Clozapine treatment of ultra-resistant schizophrenia: A review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(3), 265–274. <https://doi.org/10.1097/00004714-200206000-00007>
- Uno, Y., Coyle, J. T. (2019). Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(5), 204–215. <https://doi.org/10.1111/pcn.12823>
- Utter, A., Basso, M. (2008). The basal ganglia: an overview of circuits and function. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(3), 333-42. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.11.003>
- Valmaggia, L. R., van der Gaag, M., Tarrier, N., Pijnenborg, M., y Slooff, C. J. (2005). Cognitive-behavioural therapy for refractory psychotic symptoms of schizophrenia resistant to atypical antipsychotic medication. Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 186, 324–330. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.4.324>
- Van der Esch, C. C., Kloosterboer, S. M., van der Ende, J., Reichart, C. G., Kouijzer, M. E., de Kroon, M. M., ... Dierckx, B. (2021). Risk factors and pattern of weight gain in youths using antipsychotic drugs. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 30, 1263-1271. [doi:10.1007/s00787-020-01614-4](https://doi.org/10.1007/s00787-020-01614-4)
- van der Zalm, Y., Foldager, L., Termorshuizen, F., Sommer, I. E., Nielsen, J., Seltén, J. P. (2021). Clozapine and mortality: A comparison with other antipsychotics in a nationwide Danish cohort study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 143(3), 216–226. <https://doi.org/10.1111/acps.13267>
- Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Schuch, F. B., Ward, P. B., Probst, M., Stubbs, B. (2015). Prevalence and predictors of treatment dropout from physical activity interventions in schizophrenia: a meta-analysis. *General Hospital Psychiatry* 39, 15-23. <http://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.11.008>
- Vaz-Serra, A., Palha, A., Figueira, M. L., Bessa-Peixoto, A., Brissos, S., Casquinha, P., ... Marques-Teixeira, J. (2010). Cognição, cognição social e funcionalidade na esquizofrenia. *Acta Médica Portuguesa*, 23(6), 1043–1058. PMID: 21627882
- Viechtbauer, W. (2005). Bias and Efficiency of Meta-Analytic Variance Estimators in the Random-Effects Model. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 30, 261–93. <https://doi.org/10.3102/10769986030003261>
- Vigod, S. N., Frey, B. N. (2024). Towards Better Perinatal Mental Health Care. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC = Journal d'Obstetrique et Gynecologie du Canada: JOGC*, 46(10), 102680. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2024.102680>
- Vigod, S. N., Fung, K., Amartey, A., Bartsch, E., Felemban, R., Saunders, N., Guttman, A., Chiu, M., Barker, L. C., Kurdyak, P., Brown, H. K. (2020). Maternal schizophrenia and adverse birth outcomes: what mediates the risk? *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 55(5), 561-570. <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01814-7>
- Vigod, S. N., Rochon-Terry, G., Fung, K., Gruneir, A., Dennis, C. L., Grigoriadis, S., Kurdyak, P. A., Ray, J. G., Rochon, P., Seeman, M. V. (2016). Factors associated with postpartum psychiatric admission in a population-based cohort of women with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 134(4), 305-313. <https://doi.org/10.1111/acps.12622>
- Vigod, S. N., Kurdyak, P. A., Dennis, C. L., Gruneir, A., Newman, A., Seeman, M. V., Rochon, P. A., Anderson, G. M., Grigoriadis, S., Ray, J. G. (2014). Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: a retrospective population-based cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 121(5), 566-574. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12567>
- Vigod, S. N., Seeman, M. V., Ray, J. G., Anderson, G. M., Dennis, C. L., Grigoriadis, S., Gruneir, A., Kurdyak, P. A., Rochon, P. A. (2012). Temporal trends in general and age-specific fertility rates among women with schizophrenia (1996-2009): A population-based study in Ontario, Canada. *Schizophrenia Research*, 139(1-3), 169-175. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.010>
- Viguera, A. C., Freeman, M. P., Góez-Mogollón, L., Sosinsky, A. Z., McElheny, S. A., Church, T. R., Young, A. V., Caplin, P. S., Chitayat, D., Hernández-Díaz, S., Cohen, L. S. (2021). Reproductive Safety of Second-Generation Antipsychotics: Updated Data from the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 82(4), 20m13745. <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13745>
- Villa, J., Choi, J., Kangas, J. L., Kaufmann, C. N., Harvey, P. D., Depp, C. A. (2018). Associations of suicidality with cognitive ability and cognitive insight in outpatients with Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 192:340-344. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.013>
- Villanueva Cañadas, E. (Ed.). (2018). Gisbert Calabuig: *Medicina legal y toxicológica* (7.ª ed.). Elsevier España.
- Vita, A., Barlati, S., Ceraso, A., Nibbio, G., Durante, F., Facchi, M., Deste, G., y Wykes, T. (2024). Durability of Effects of Cognitive Remediation on Cognition and Psychosocial Functioning in Schizophrenia: A Systematic

- Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *The American Journal of Psychiatry*, 181(6), 520–531. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230396>
- Vogel, J. S., van der Gaag, M., Slofstra, C., Knegtering, H., Bruins, J., Cas-telein, S. (2019). The effect of mind-body and aerobic exercise on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 279, 295–305. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.012>
- Waddington, J. L., Youssef, H. A., Dolphin, C., Kinsella, A. (1987). Cognitive dysfunction, negative symptoms, and tardive dyskinesia in schizophrenia. Their association in relation to topography of involuntary movements and criterion of their abnormality. *Archives of General Psychiatry*, 44(10), 907–12. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800220077011>
- Wagner, E., Kane, J. M., Correll, C. U., Howes, O., Siskind, D., Honer, W. G., Lee, J., Falkai, P., Schneider-Axmann, T., Hasan, A., TRRIP Working Group (2020). Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients with Schizophrenia. Recommendations from an International Expert Survey Among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. *Schizophrenia Bulletin*, 46(6), 1459–1470. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa060>
- Waisman Campos, M., Benabarre, A. (2017). *Adicciones*. Buenos Aires: Editorial Panamericana.
- Walther, S., Eisenhardt, S., Bohlhalter, S., et al. (2016). Gesture performance in schizophrenia predicts functional outcome after 6 months. *Schizophrenia Bulletin*, 42(6), 1326–1333. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw124>
- Walther, S., Strik, W. (2012). Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 66(2):77–92. <https://doi.org/10.1159/000339456>
- Ward, H. B., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Grzenda, A., McDonald, W. M., Rodriguez, C. I., Kraguljac, N. V. (2023). Substance Use Disorders in Schizophrenia: Prevalence, Etiology, Biomarkers, and Treatment. *Personalized Medicine in Psychiatry*, 39–40(100106). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pmpip.2023.100106>
- Wastler, H. M., Mengda, Y., Pan, X., Bornheimer, L. A., Moe, A. M., Breitborde, N. J. K. (2024). Trajectories of suicidal risk among individuals with first-episode psychosis: Relationship to recovery and symptoms. *Psychiatry Research*, 338, 115978. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115978>
- Wells, A. (2009). *Metacognitive therapy for anxiety and depression*. New York: The Guilford Press.
- Westin, A. A., Brekke, M., Molden, E., Skogvoll, E., Castberg, I., y Spigset, O. (2018). Treatment with antipsychotics in pregnancy: Changes in drug disposition. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 103(3), 477–484. <https://doi.org/10.1002/cpt.770>
- Whitty, P., Owoeye, O., Waddington, J. (2009). Neurological Signs and Involuntary Movements in Schizophrenia: Intrinsic to and Informative on Systems Pathobiology. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 415–24. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn126>
- Wiesepape, C. N., Smith, E. A., Hillis-Mascia, J. D., Queller Soza, S. E., Morris, M. M., James, A. V., Stokes, A. (2024). Metacognition as a transdiagnostic determinant of recovery in schizotypy and schizophrenia spectrum disorders. *Behavioral Sciences*, 14(4), 336. <https://doi.org/10.3390/bs14040336>
- Woodward, M. L., Gicas, K. M., Warburton, D. E., White, R. F., Rauscher, A., Leonova, O., Su, W., Smith, G. N., Thornton, A. E., Vertinsky, A. T., Phillips, A. A., Goghari, V. M., Honer, W. G., Lang, D. J. (2018). Hippocampal volume and vasculature before and after exercise in treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 202, 158–162. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.054>
- World Health Organization (2024). *Rehabilitation*. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rehabilitation>
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., y Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *The American Journal of Psychiatry*, 168(5), 472–485. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060855>
- Xia, J., Merinder, L. B., y Belgamwar, M. R. (2011). Psychoeducation for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(6), CD002831. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002831.pub2>
- Yakuwa, N., Takahashi, K., Anzai, T., Ito, N., Goto, M., Koinuma, S., Uno, C., Suzuki, T., Watanabe, O., Yamatani, A., Murashima, A. (2022). Pregnancy outcomes with exposure to second-generation antipsychotics during the first trimester. *Journal of Clinical Psychiatry*, 83(4). <https://doi.org/10.4088/JCP.21m14081>
- Yi Sum, M., Kit Wa Chan, S., Tse, S., Bola, J. R., Man Kin Ng, R., Lai Ming Hui, C., Ho Ming Lee, E., Chung Chang, W., Yu Hai Chen, E. (2020). Internalized stigma as a predictor of employment status in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 46(Supplement\_1), S224–S225. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa030.543>
- Yovell, Y., Opler, L. A. (1994). Clozapine reverses cocaine craving in a treatment-resistant mentally ill chemical abuser: a case report and a hypothesis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 182(10), 591–2. <https://doi.org/10.1097/00005053-199410000-00017>
- Zaffaroni, E. R. (2011). *La palabra de los muertos. Conferencias de criminología cautelar*. 1ª ed. Buenos Aires: Ediar.
- Zaheer, J., Olsson, M., Mallia, E., Lam, J. S. H., de Oliveira, C., Rudoler, D., Carvalho, A. F., Jacob, B. J., Juda, A., Kurdyak, P. (2020). Predictors of suicide at time of diagnosis in schizophrenia spectrum disorder: A 20-year total population study in Ontario, Canada. *Schizophrenia Research*, 222, 382–388. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.025>
- Zisook, S., Domingues, I., y Compton, J. (2023). Pharmacologic Approaches to Suicide Prevention. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 21(2), 137–144. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20220076>

Los siguientes son documentos en los que la Asociación de Ayuda de Familiares de personas que padecen esquizofrenia (AAFE) ha estado involucrada en su redacción, cuyos enlaces son la fuente bibliográfica del acápite 46 de este Consenso: "Familiares de personas con esquizofrenia: un componente crítico en la prevención de recaídas".

- Vivir sin recaídas. <https://aafe.org.ar/wp-content/uploads/2022/10/Vivir-sin-recaidas-2022.pdf>
- Psicoeducación familiar en esquizofrenia <https://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/150081>
- Capítulo de Psicoeducación Familiar en esquizofrenia del manual de Psicoeducación familiar APAL. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/164113>
- Las palabras importan (versión regional para Latinoamérica): Recomendaciones sobre cómo comunicar los temas de Salud Mental en los medios. <https://aafe.org.ar/wp-content/uploads/2021/11/Las-Palabras-Importan.pdf>
- El estigma y la discriminación asociados a trastornos mentales. [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/150072/Documento\\_completo.pdf?sequence=1](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/150072/Documento_completo.pdf?sequence=1)



Carlos Castilla del Pino, 1922-2009

## EL RESCATE Y LA MEMORIA

### Carlos Castilla del Pino: de la neuropsiquiatría a la antropología dialéctica

Norberto Aldo Conti

<https://doi.org/10.53680/vertex.v37i172.1020>



Carlos Castilla del Pino nació en Cádiz el 15 de octubre de 1922, cursó sus estudios primarios en Málaga, secundarios en Sevilla y, en 1940, ingresó a la carrera de Medicina en la Universidad Central de Madrid, actual Universidad Complutense, donde se doctoró en 1947 con una tesis titulada *Fisiopatología y patología de la percepción óptica del movimiento*. En esos años se interesó en el estudio del sistema nervioso colaborando en el Departamento de Histología del Instituto Cajal y fue también médico interno del Hospital Provincial de Madrid, que dirigía el Profesor Juan José López Ibor, permaneciendo allí hasta 1949, año en que fue nombrado director del Dispensario psiquiátrico de Córdoba, cargo que ejerció hasta su jubilación en 1987. Su adscripción política al comunismo impidió que, durante el franquismo, pudiera acceder a la cátedra universitaria, hasta que en 1983 fue nombrado Catedrático Extraordinario de Psiquiatría y Dinámica Social de la Universidad de Córdoba. En 1993 creó la Fundación Aula Castilla del Pino para promocionar la enseñanza y la investigación neuropsicopatológica. En 1999 recibió el Doctorado Honoris Causa por la Universidad Autónoma de Madrid y en 2004 por la Universidad de Cádiz, mismo año en el que ingresó como Académico de número en la Real Academia Española. Falleció en Córdoba el 15 de mayo de 2009.

### Obras

Carlos Castilla del Pino fue un incansable escritor: entre 1945 y 2009 produjo 1204 escritos incluyendo libros, capítulos de libros, artículos y conferencias. Dentro de esta inmensa obra destacan 27 libros y 168 monografías neuropsiquiátricas. Los primeros años de su producción están centrados en la neuropsiquiatría de la tradición iniciada por Ramón y Cajal y continuada por Lafora, Sacristán y la influencia que la psiquiatría alemana tuvo en España; luego se interesó en la fenomenología de Husserl, los desarrollos de la psicopatología de Jaspers bajo la influencia de Dilthey, los aportes de Heidegger al análisis existencial y, en su etapa madura, de 1966 en adelante, en el desarrollo de una antropología dialéctica de orientación marxista, a tono con los desarrollos culturales de la época, en la cual articular la psicopatología y sus respuestas terapéuticas. Verdadero intento de oxigenar con los aspectos del “mundo de la vida” una psiquiatría apoltronada tras los muros de un naturalismo académico de espaldas a las transformaciones en curso. Presentamos aquí, a modo ilustrativo un listado no exhaustivo de sus obras que permite tener una idea de sus intereses:

- *Fisiología y patología de la percepción óptica del movimiento* (1947)
- *El proceso de degradación de las estructuras delirantes* (1957)
- *Un estudio sobre la depresión. Fundamentos de antropología dialéctica* (1966)
- *Dialéctica de la persona, dialéctica de la situación* (1968)
- *Naturaleza del saber* (1969)
- *Psicoanálisis y Marxismo* (1969)
- *La incomunicación* (1970)
- *Introducción a la hermenéutica del lenguaje* (1972)
- *Patografía* (1972)
- *Introducción al masoquismo* (1975)
- *Introducción a la psiquiatría, 2 volúmenes* (1978)
- *Una investigación de teoría psicopatológica* (1984)
- *Teoría de la alucinación* (1984)
- *Cuarenta años de psiquiatría* (1985)
- *Aspectos cognitivos de la esquizofrenia, comp.* (1991)
- *Celos, locura, muerte* (1995)
- *Teoría de los sentimientos* (2000)

## Un estudio sobre la depresión: fundamentos de antropología dialéctica

En 1966 aparece la primera edición de esta obra, que hoy presentamos a nuestros lectores. La elección se ha realizado pensando en dos premisas: la primera, que se trata de la primera publicación en donde Castilla del Pino presenta una mirada acabada de todos los aspectos psicopatológicos que forman el corpus de la depresión en la literatura neuropsiquiátrica europea de la época, a lo cual agrega su original y novedoso abordaje antropológico-dialéctico como forma de colocar esta particular forma del sufrimiento humano en el horizonte de la realidad sociohistórica. La segunda, que esta obra tuvo un impacto editorial notable, con nueve ediciones entre 1966 y 1991, dando notoriedad a su autor dentro de un arco de lectores que excede notablemente al grupo de los especialistas, para colocarlo en el campo de la cultura. Así lo ha reconocido el autor en el prólogo a la segunda edición de 1969: *“En algo menos de año y medio se agotó la primera edición de este libro ... el libro parecía ofrecerse al reducido círculo de los especialistas. Y no ha sido así, sin embargo. Según mis propias inferencias, el libro ha sido leído por un extenso círculo de lectores, que han mostrado interés por la aplicación del pensamiento dialéctico a una cuestión antropológica.”*

Por otro lado, no se puede soslayar que el momento de su publicación se corresponde con el momento del inicio de la crisis y transformación de ideas más importante que ha vivido occidente en la segunda mitad del siglo XX, y que trajo aparejada una revolución paradigmática en los aspectos fundamentales de la cultura: filosofía, historiografía, arte, cultura de masas: música, cine, radio, televisión.

Es notable como esta revolución de las estructuras sociales que se inicia en ese momento ya está claramente perfilada en las vivencias y el pensamiento de Castilla del Pino, al momento de escribir el prólogo de la primera edición, en la primavera de 1966: *“Esta monografía es un estudio sobre la depresión ... que presenta un punto de vista personal, al cual se ha llegado, con acierto o sin él, a través de una prolongada reflexión sobre tales problemas y a expensas de muchas horas de trabajo clínico directo ... este trabajo es la expresión de una profunda crisis intelectual y de todo orden que en el autor se ha ido verificando en los últimos diez años. Que esta crisis se traduzca en la propia tarea científica no debe extrañar. Pues, en verdad, esta labor – la realidad clínica – es simplemente una parcela de la realidad ... este estudio sobre la depresión (es) la forma como actualmente el autor ve estas realidades que son, para decirlo prontamente, el hombre y su situación. Razones ... que han llevado a plantear la teoría antropológico-dialéctica en el ámbito particular de la enfermedad.”*

## Un estudio sobre la depresión. Fundamentos de antropología dialéctica

Ediciones Península, Barcelona, 1974. Introducción (pp. 11-20).

El término depresión, que ha de ser utilizado a lo largo de estas páginas de una manera constante, puede tener tres significados, aun dentro sólo del ámbito de la Psicopatología y de la Psiquiatría. La depresión en primer lugar es un *síntoma*, que a veces se presenta con carácter exclusivo o casi exclusivo, a veces acompañando a otros que tienen o no relación directa con él. En segundo lugar, la depresión es un *síndrome* en el que lo nuclear del mismo es la tristeza, pero que, como tal síndrome, se enlaza con los otros síntomas que lo constituyen, con la suficiente constancia en su presentación conjunta como para inferir, lícitamente, una relación con el conjunto. Ese conjunto de síntomas, el síndrome, puede ser objeto, por sí mismo, de un análisis particular. En tercer lugar, la depresión es una *enfermedad*, cuya manifestación habitual es el síndrome depresivo (y dentro de él el síntoma habitual: la tristeza) y sobre la cual puede indagarse con referencia a sus aspectos concretos (etiología, patogenia, forma de curso, final y tratamiento).

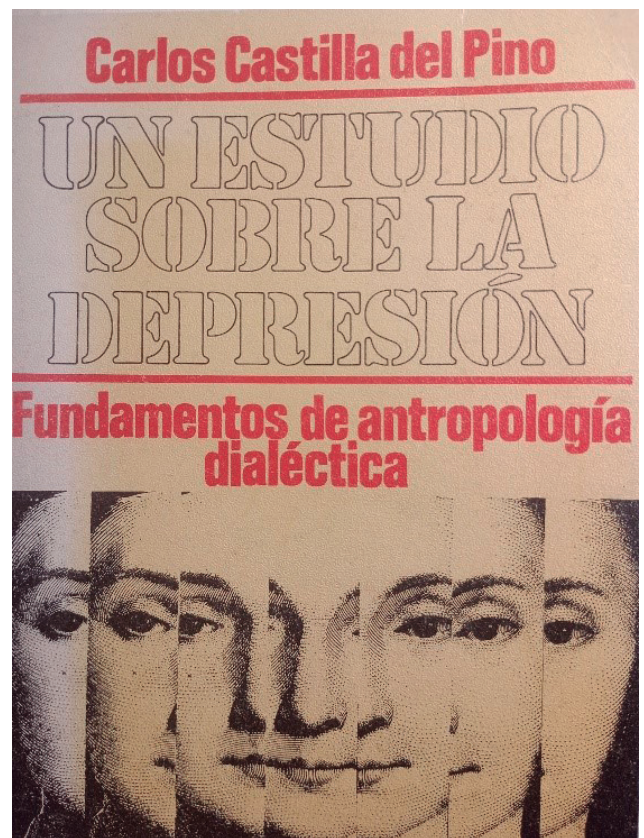
Apenas si es necesario decir que la literatura psiquiátrica acerca del problema de la depresión, que alcanza probablemente más de las veinte mil fichas bibliográficas, junto a ser inabarcable por su misma magnitud, ofrece la dificultad de no hacer siempre la deseada referencia a cuál de los tres aspectos antes citados concierne.

En consecuencia, nos encontramos aquí, como primera tarea, con la necesidad de llevar a cabo una problemática verificación de los supuestos sobre los cuales cada investigador se mueve cuando formula hipótesis o resultados, cualesquiera que estos sean, acerca de la depresión concebida tan genéricamente.

Una simple referencia al aspecto terapéutico bastará para poner bien de manifiesto el problema, muchas veces insoluble, que nos plantea la "movilidad" de que dotamos al objeto. ¿De qué depresiones se trata cuando se habla de los efectos que determinada droga provoca? Tales efectos son, naturalmente, dependientes de que los sujetos en los cuales se produce estén afectados de una "depresión-enfermedad". Pues no cabe duda que no puede ser lo mismo dar indiscriminadamente esa determinada droga en un sujeto triste por la muerte de un ser querido o por un fracaso amoroso, triste por las infundadas referencias de que cree ser objeto merced al delirio esquizofrénico o triste sin motivo, según se dictamina por el psiquiatra, en la melancolía endógena. ¿Modifican tales drogas sólo el síntoma tristeza?; ¿o ac-

túa sobre el síndrome depresivo cualquiera sea la causa que lo provoque?; o, finalmente, ¿actúa sobre la enfermedad-depresión?

Para mayor complejidad, indiquemos de antemano que ni siquiera acerca de la existencia de tales tres puntos de referencia existe conformidad, ni incluso dentro de la misma tendencia psiquiátrica o psicopatológica. Así, por ejemplo, la posibilidad de que sólo en atención a los síntomas psicopatológicos se pudiera hablar de enfermedad, cuando todavía desconocemos la causa concreta de la enfermedad, cuando todavía desconocemos la causa concreta de la enfermedad que se postula, es puesta en discusión en una polémica que desde hace 80 años (tras la enunciación de la nosología psiquiátrica por Kraepelin) todavía no ha cesado. Para muchos psiquiatras clínicos, la enfermedad es sólo definible por lo etiológico, lo causal. Determinados síndromes podrían mostrar ciertamente selectividad ante deter-



Un estudio sobre la depresión. Fundamentos de antropología dialéctica. Ediciones Península, Barcelona, 1974.

minados agentes causales, pero, en todo caso, siempre queda a salvo la intrínseca inespecificidad del cuadro clínico de estado y de sus caracteres psicopatológicos, respecto de la causa que los provoca. De esta forma, los síntomas psíquicos se dan en una constelación sindrómica en virtud de leyes de regulación de las alteraciones funcionales, de las cuales los síntomas son expresión, pero siempre con relativa o total independencia de la causa que los suscita. Hoy sabemos que la epilepsia no es una enfermedad y que, como ataque epiléptico o sus equivalentes, aparece por las más diversas causas. Lo mismo ocurre respecto de la alucinación o del delirio y, desde luego, de la depresión. El concepto de enfermedad está en crisis en toda la Medicina, si por tal se entiende el conjunto de manifestaciones patognómicas que un enfermo presenta en virtud de una determinada acción patógena sobre su organismo.

Y, de modo inverso, está en entredicho el valor del síntoma como indicador de la especificidad del proceso morboso causal. Así, por ejemplo, un teórico del rigor gnoseológico de Kurt Schneider, que en aras de la claridad está dispuesto, muchas veces, a conformar la realidad a sus esquemas previos, ha podido decir que en el sector de las enfermedades que se caracterizan por perturbaciones del estado de ánimo (las psicosis afectivas: ciclotimia o maniacodepresiva, depresión periódica, depresión involucional, etc.) no podríamos mencionar ningún síntoma al que calificar de primer orden. Téngase en cuenta que para el propio Schneider “síntomas de primer orden” no son aquellos que están ligados por una relación que se presuponga de carácter específico con la alteración básica que provoca la perturbación psíquica (relación que lógicamente sólo habría de ser establecida si supiéramos la causa inmediata de la misma); los síntomas así denominados son tan sólo, por decirlo así, rasgos que la consideración clínica, en último término de base estadística, ha demostrado ser los que con mayor probabilidad se dan allí donde, por otra serie de razones (curso, final, etc.) se infiere que tal enfermedad está aconteciendo. No se olvide que los dos grandes grupos de psicosis –la esquizofrenia y la maniacodepresiva– carecen todavía del suficiente aporte de datos de orden somático sobre los cuales basar una etiopatogenia de precisión.

Todavía una aclaración, imprescindible en el ámbito en que vamos a movernos. El síntoma psíquico ofrece particularidades que lo hacen en sí mismo cuestionable. En efecto, buena parte de los síntomas psíquicos son *expresiones*, y en este sentido no hay una diferencia sustancial con los síntomas que aparecen en cualquiera

otra esfera de la patología. Pero tales síntomas son de escaso valor en la esfera de la psiquiatría general. No es posible fundamentar un síndrome exclusivamente por la observación de la conducta, o sea a través de la mera expresión (sin palabras). Un pliegue de la frente, el llanto, la agitación, el ataque epiléptico, la obnubilación de conciencia, etc., son ya, de por sí, expresiones muy ambiguas, que nada o muy poco dicen, no ya de los motivos, sino de las alteraciones psíquicas inmediatamente ligadas a ellas. No hay posibilidad de establecer un diagnóstico psiquiátrico a expensas de postulados behaviouristas. Es obvio que en todos los casos hay que ir “más allá” de lo que las expresiones objetivables nos revelan. Este más allá es “la vivencia”, lo experimentado por el enfermo, lo que de alguna manera precisa la correlación entre la expresión que veíamos y lo que el paciente siente y piensa. Pero, aun expresada esta necesidad de ir más o menos directamente al mundo vivencial del enfermo, para captar allí el síntoma psíquico –dejando al margen de momento toda otra correlación– la verdad es que el mero hecho de tomar como objeto la vivencia plantea ya problemas que están lejos de haber sido resueltos, y ni siquiera parecen haber sido encarados en toda su magnitud. Veamos algunos.

En primer lugar, la dificultad material de introducción en el mundo vivencial de otro, enfermo o no. Digo material porque la comunicación es siempre, incluso entre los sanos, de por sí difícil, aun allí donde la comunicación verbal es condición explícita de la transacción entre una y otra persona. La comunicación verbal no puede ser tomada *à la lettre*. Es preciso penetrar en la intencionalidad de lo vivido, como elemento imprescindible que es de lo psíquico en cuanto tal. Aun en el caso del paciente que voluntariamente acude a la consulta, e incluso más, el que sabe ya las condiciones, por ejemplo, de una psicoterapia que él mismo puede solicitar, tal comunicación está obstaculizada por múltiples sistemas de resistencia de todo orden, en cuya enumeración ahora no podemos entrar. En consecuencia, es exigible el máximo rigor para uno mismo en la calificación de lo comunicado con un término que implica ya la categorización de síntoma, es decir, de señal más o menos precisa de determinada enfermedad, tras cuya enunciación se pone en juego todo un haz de acciones de la más diversa índole y trascendencia. El delirio, la obsesión, la fobia, la alucinación, etcétera, exigen la previa comunicación, y, luego, la selección de lo comunicado para dotarlo de una categoría semántica. Esta es la segunda dificultad que se ofrece a la mera captación y valoración de síntomas. Y no es un hecho

baladí. La realidad es que, al no existir una base común sobre la que edificar el concepto del síntoma, es posible siempre la contaminación con subjetividades que hagan, en última instancia y hasta cierto punto, del lenguaje psiquiátrico un diálogo de sordos. Si se atiende a la profusa literatura existente en torno a la estructura de la percepción delirante, valga de ejemplo, a expensas de la cual se trató de cimentar en las décadas del 20 al 50 el diagnóstico de esquizofrenia por buena parte de la clínica psiquiátrica alemana, puede verse hasta qué punto la percepción de la alteración de la vivencia era meramente presumida, mas no vista, y cómo, por tanto, se trataba, en último término, de una discusión exclusivamente académica. Cuando un enfermo refería una vivencia de extrañamiento de la realidad se la juzgaba dotada de una significación que muchas veces el propio enfermo estaba lejos de habernos dado base para establecer. Es así como en los últimos años, cuando hemos dejado a un lado hábitos que procedían de prejuicios que entonces no sabíamos reconocer, estamos asistiendo a la inteligibilidad de algunos fenómenos psicopatológicos sobre los que antes habíamos postulado, de una vez para siempre, su sin-sentido.<sup>1</sup>

Pero demos por supuesto ahora, y por sólo un momento, que, efectivamente, la penetración en el mundo vivencial del paciente ha sido posible. Que la comunicación el él se ha efectuado en condiciones óptimas, hasta el punto de captar, con la mayor sutileza, las alteraciones formales de la vivencia. Ya puedo decirme que ante él asisto a la estructura bímembre de la percepción delirante y a la alteración en uno de los componentes de la estructura de la misma; merced a la cual he visto que la intencionalidad, que da sentido a la percepción y que le dota de predicado significativo desde el primer instante, ha cambiado de dirección y efectúa, entonces, la “puesta en relación sin motivo” que caracteriza todo delirar. De hecho, muchos nos hemos entretenido en el curso de años en el ejercicio de una pesquisa fenome-

nológica, que gran parte de las veces era, desde luego, una autopesquisa, a través de la superposición de las toscas vivencias comunicadas por el paciente sobre las nuestras, de antemano afiladas. La mayor parte de los análisis psicopatológico-estructurales que se han llevado a cabo a partir de la escuela de Heidelberg eran autoanálisis formalistas. La situación llegó a tal extremo que el propio Kurt Schneider denunció el carácter inútil de la mayoría de las comunicaciones aportadas. Y es que, en efecto, faltó siempre una nota crítica que llamara al orden lógico a tanta divagación. Pues con ello se perdió de vista el hecho fundamental de que –dado por supuesto de que la comunicabilidad real entre paciente y psiquiatra se verificase– era preciso luego dotar de objetividad al resultado. Sólo así el resultado de mi pesquisa cumple los dos postulados exigibles a cualquier metódica científica, a saber: su comunicabilidad en primer término, y, en segundo término, la comprobación, gracias a ella, de su verificabilidad o inverificabilidad.

¿Cómo subsanar este *impasse*? En este punto, la psicopatología general que sistematizó Jaspers cumplió, en su día, un cometido realmente importante. A él se debe la introducción de un orden, cuando menos provisional, a la operabilidad con los síntomas psíquicos. Jaspers trajo a la psicopatología los dos conceptos de *comprensión* y *explicación* que Dilthey introdujera con anterioridad en la división de las ciencias. Los hechos de las “ciencias del espíritu” no serían explicables al modo como lo son los datos de la ciencia positiva, sino que sólo podrían ser verificados merced a la captación de su sentido. Esta captación del sentido es la comprensión. Por el contrario, las leyes de la física, los hechos de la ciencia natural no tienen sentido, son puras cosas sobre las cuales no podemos ejercer un acto comprensivo de su mero estar-ahí ni de su ser-así (*Dasein*, *Sosein*), sino que son explicables. ¿Qué aplicación podían ofrecer tales conceptos a la vida psíquica normal o patológica?

Los síntomas psíquicos ofrecen, según Jaspers, dos

1. Quiero repetir que el problema no se mantiene simplemente en el plano, por decirlo así, de la posibilidad o no de una epistemología psicopatológica. La cuestión traspasa al orden de la acción y de ahí la trascendencia. Hemos visto variados casos en los que, por ejemplo, un tratamiento de electrochoques se había instituido sobre la base de que un descreimiento religioso respondía al apagamiento de los sentimientos vitales que caracteriza la melancolía. Se podría componer un anecdotario dramático-pintoresco con casos análogos, que han implicado reclusiones prolongadas y tratamientos drásticos. Llamo la atención de tales hechos como constatación de una realidad (y no como exposición de meros errores diagnósticos, los cuales, por trascendentales que sean, pueden ser justificados muchas veces); y en justa compensación al reproche que se han cuidado de hacer otros psiquiatras clínicos, con inusitada frecuencia, de la práctica del psicoanálisis durante meses y meses a pacientes que resultaron ser netamente psicóticos. No cabe duda de que a la hora de la estimación de tales conductas erróneas habría que calibrar cuál implica mayor responsabilidad: si la del psiquiatra clínico, que procede a indicar un tratamiento físico con un estudio muchas veces brevísimo y, por tanto, forzosamente superficial del paciente, o la del psicoanalista que, cuando menos, se ha esforzado hora tras hora con el paciente en una comunicación que, por cierto, hoy estamos lejos de reputar injustificada.

posibilidades. O son comprensibles, lo que puede hacerse “ver” mediante la captación de su sentido como vivencia aislada o a través de la continuidad del sentido con la vida psíquica restante, o no lo son. En este último caso, la vida psíquica se ofrece rota, discontinua, ha perdido su sentido. Al hacerse incomprensible hemos de postular que algo nuevo ha acontecido al sujeto, merced a lo cual su vida psíquica se fragmenta. Este algo es el *proceso* patológico que ahora actúa, o actuó con anterioridad, y sólo puede ser inteligido mediante una explicación. La vida psíquica en continuidad de sentido es comprensible, y debe concebirse como *desarrollo*. Si esta vida psíquica en desarrollo no es normal estamos en presencia, no de locuras, sino de anormalidades de la personalidad.

Pero este esquema gnoseológico tan útil no ha dejado de ser hendido una y otra vez hasta hacerlo más que problemático. Hoy solo a duras penas y en determinados casos puede ser mantenido. Veamos unas cuantas objeciones.

En primer lugar, comprensibilidad e incomprensibilidad son criterios subjetivos. Hace algunos años, Kherer llamó la atención sobre la movilidad que cada cual confiere al límite de lo que le resulta comprensible resulta a todas luces un grave obstáculo a la objetividad del método. La objeción ha tenido su ejemplarización práctica: los psicoanalistas no pusieron límite a lo comprensible; los psicopatólogos académicos lo pusieron en exceso pronto. En segundo lugar, es evidente que la comprensión de la continuidad de sentido sólo puede verificarse en la vida psíquica consciente. Pretender simplificar el problema mediante un razonamiento afín al de Lindworski (sólo lo consciente es psíquico, el objeto de la psicología es lo psíquico; luego el inconsciente no es objeto de la psicología), es excluir de la investigación, mediante un silogismo falaz, todo lo que concierne a la motivación: la vida psíquica inconsciente queda excluida de la comprensibilidad. Precisamente Ch. Buhler llamaba la atención recientemente acerca de que la diferencia histórica entre la psicopatología actual y la inmediatamente anterior estriba en que ésta era una “psicología de funciones” mientras la psicología de hoy es una “psicología de la motivación”. Que el hombre se rige por motivos de la mayor parte de los cuales no es sabedor es cuestión obvia. En otro lugar he señalado (Castilla del Pino) que no haber distinguido Jaspers entre lo comprensible y lo comprendido ha sido el origen de su limitación, de la cual su obra ha sido víctima desde la primera edición (1913) hasta la última (1948). “Ser comprensible” es una cualidad de la vivencia,

mientras que “ser comprendida” es una categoría que afecta al sujeto que la interpreta, y que forzosamente es otro en la pura investigación fenomenológica. ¿No ha demostrado el curso ulterior de la Psicopatología y de la Psiquiatría dinámica la discordancia entre lo que nosotros comprendemos y lo que, sin embargo, es de suyo comprensible? Ser o no ser comprensible es, en última instancia, cualidad de la vivencia, por tanto, su sentido o no sentido sólo en la persona y por la persona sujeto de la misma debe ser decidido. Precisamente hoy sabemos que todo cuanto el ser humano hace o verifica, en el nivel que sea, tiene un sentido que sólo aprehendiéndolo como parte de la totalidad que es de su propia vida puede hacerse inteligible. Lo simbólico de toda acción humana no es una seudesignificación sino una significación en sí, válida desde el sistema de normas y valores, de impulsos y afectos contradictorios del sujeto, que no siempre pueden ser superpuestos sobre el sistema del observador. Extensos sectores de la vida psíquica psicótica –de la locura– quedaban ya, de una vez para siempre, condenados a su inintelectión, y el propio Jaspers y toda la Psiquiatría académica que aún le sigue se han visto obligados a renunciar a la comprensión de lo no consciente, con lo cual toda la vida del neurótico e incluso las motivaciones de la vida psíquica del “normal” quedan fuera de su alcance. ¿Cómo es posible considerar que comprendemos los rituales obsesivos o la conducta de un perverso sexual con sólo la mera atención a lo que el propio sujeto, sin ningún otro esfuerzo, sabe de sí?

Como puede verse, la crisis del esquema jaspersiano ha sido –aparte la subjetividad del mismo– puesta de manifiesto sobre todo a través de la introducción de los motivos inconscientes. Es claro que aquí la continuidad de sentido no existe o subsiste a duras penas y que el sujeto la recupera, por decirlo así, mediante la concienciación de los motivos que hicieron posible su relativa o total pérdida de coherencia. Un enfermo, sin saber por qué, se angustia a la vista de alfombras. Sólo una hermenéutica de la misma le lleva a la concienciación y de aquí a la continuidad de sentido de este acto, hasta entonces para él incluso, incomprensible. A esta comprensión la llamó Martín Santos de tipo analógico-simbólica, completando así el esquema de los tipos de comprensión que estableciera Jaspers.

Ahora bien, ¿qué significa introducir la comprensión por motivos que se deslizan en niveles no conscientes de la persona? Significa, claro está, la inferencia de que lo hasta entonces visto como sin sentido es, en última instancia, de igual categoría que lo desde el primer mo-

mento comprensible. Este es el significado de la revolución freudiana, la cual, por su propia dialécticidad, afectó a esferas más distantes de las que el propio Freud pretendiera. Recuérdense las reiteradas declaraciones de Freud de que el psicoanalista sólo podía tratar e interpretar el mundo y los contenidos neuróticos, y que las psicosis, como tales, permanecían inasequibles a su proceder. De esta forma, el alcance inicial que se le quería dar al método y a la doctrina interpretativa era, tan sólo, por expresarlo de algún modo, descender al nivel de lo no consciente en la búsqueda de las motivaciones reales de aquellos disturbios psíquicos por todos considerados, efectivamente, como condicionados por motivos –las que luego habrían de llamarse “reacciones anormales a vivencias”. La doctrina psicoanalítica era tan sólo, pues, en el comienzo, una “psicología de lo profundo” (*Tiefenpsychologie*), surgida precisamente como contraposición al supuesto académico de que lo inconsciente no era, de principio, objeto de la psicología.

Como hemos dicho antes, el desarrollo intrínseco a que la propia dialéctica del psicoanálisis impulsaba llevó –al margen de toda declaración de principios– a tener que ocuparse de los contenidos psicóticos. Con el “caso Schreber”, Freud inicia su pesquisa en el territorio de lo hasta entonces declarado como locura, como irracional, como alienación. Con posterioridad, es la sistemática de la interpretación onírica la que le lleva a sentar el carácter analógico entre el mundo del sueño y el de la psicosis. Más tarde, la equiparación entre el duelo normal y la melancolía... La invasión del campo restante de la Psiquiatría clínica no se hace esperar. La esquizofrenia, incluso las psicosis de causa orgánica conocida, lesional, van a ser interpretadas de acuerdo con las tesis psicoanalíticas. Es ya sólo cuestión de tiempo.<sup>2</sup>

Este es el momento en que el psicoanálisis ya no puede constituirse sino en una suerte de escolástica doctrinal. El psicoanálisis como doctrina se cierra, componiendo una teoría autosuficiente. Hasta entonces el psicoanálisis era un método *más* de tratamiento de las neurosis y una teoría *más* de la interpretación de las mismas. A partir de 1910, aproximadamente, el psicoanálisis ha de ser cogido o dejado, aceptado o desdeñado *in toto*. Una terminología cada vez más particularizada

es puesta al uso exclusivo de los iniciados. La separación con las líneas clásicas de investigación se hace cada vez más marcada. La “historia del movimiento psicoanalítico” se verifica al margen –salvo en alguna excepción, como en Eugen Bleuler– de la Psiquiatría “oficial”.

Pero el problema de la comprensión por motivos, cuya continuidad de sentido se sumerge en lo no consciente, va a crear una serie de equívocos, los cuales todavía no han sido superados en su mayor parte. El primero de ellos es el rango que esta comprensión posee en la dinámica *causal* del disturbio psíquico, cualquiera que este sea. Si se recuerda la contraposición jaspersiana entre “comprensión” y “explicación” y se medita suficientemente sobre lo que en realidad implica (quizá más y mejor a través del propio pensamiento de Dilthey), es preciso reconocer que en ella están contenidos, implícita o explícitamente, aseveraciones que afectan a la determinación de los *fenómenos* psíquicos. “Comprender” es reconocer que los determinantes son *causas*. Las causas son siempre de orden material; los motivos son siempre de orden espiritual. De manera concreta se asiste aquí una vez más, a una expresión del dualismo materia-psyche. El primer equívoco a que da lugar la ampliación de lo comprensible que lleva a cabo el psicoanálisis –¡que pretendió ser siempre una mecánica psicológica de inspiración biológica! – es, por decirlo así, convertir la causa de la psicosis en general –para las cuales se postulaba siempre su organicidad y, por tanto, su explicabilidad– en motivos, es decir, en razones de orden anímico. Yo estoy convencido de que en realidad esto fue siempre un equívoco, cuando no el producto de una concreta *mauvaise foi* de la mayor parte de los psiquiatras oficiales. Freud ha indicado reiteradas veces (aunque no es posible que nos detengamos ahora en este respecto) que interpretar no significa *siempre* postular un determinado orden de causación. Por eso, se puede interpretar la índole de la regresión psíquica que experimenta un enfermo con una afección sifilítica del cerebro de acuerdo a los postulados psicoanalíticos, sin que ello implique la postergación del treponema *pallidum* como factor causal. Lo que se quería decir es que siempre la dinámica psíquica, normal o patológica, seguía luego sus propias leyes internas, al margen de las supuestas causas iniciales.

2. El carácter panorámico de esta revisión nos obliga a centrar, exclusivamente, nuestra atención en la línea central del movimiento psicoanalítico. Como es lógico hubo siempre asincronismos. Recuérdese que el primer ensayo de interpretación de la esquizofrenia desde el punto de vista psicoanalítico procede de 1906 y lo llevó a cabo C. G. Jung. La obra de Bleuler –*Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*– es de 1911.

El segundo equívoco está, como ha de verse, enlazado con el anterior. Se trata del hecho de que (cuando menos para las psicosis en las que la causa fundamental reiteradamente escapa a la indagación meramente física, y, desde luego, para la neurosis) son determinadas circunstancias ligadas al sujeto las determinantes de sus situaciones anómalas. En todo caso, pues tales circunstancias podrían influir decisivamente en la propia estructura del sujeto, constelando su modo de ser en el sentido intrínsecamente material. La enfermedad,

pues, es *una situación* y resultado de una situación. La enfermedad no es un hecho que por las leyes del azar acontezca al sujeto, sino un acontecimiento resultante de determinados modos de relación de la persona con el medio. Es cierto que a Freud escapó la influencia del medio en su total magnitud, fuera del ámbito familiar estricto: el medio era los respectivos modos de ser parentales, los cuales eran así en virtud de las meras relaciones modales de las personas.

[volver al índice](#)

## CARTA DE LECTORES

---

### Efectos adversos psiquiátricos en pacientes en hemodiálisis por enfermedad renal crónica: una dimensión clínica con implicaciones pronósticas

*Psychiatric adverse effects in hemodialysis patients with chronic kidney disease: a clinical dimension with prognostic implications*

**Jorge Andrés Hernández Navas<sup>1</sup>, Juliana Gelvez Mantilla<sup>2</sup>, Valentina Hernández Navas<sup>3</sup>**

Estimado Editor,

Los trastornos psiquiátricos en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis constituyen una dimensión clínica de alta relevancia, frecuentemente subestimada en la práctica nefrológica, pese a su impacto directo en la adherencia terapéutica, la funcionalidad y la mortalidad. La evidencia contemporánea documenta una elevada prevalencia de síntomas depresivos y ansiosos en esta población, consistentemente superior a la de la población general (Flythe et al., 2021; Palmer et al., 2021).

Sostenemos que estos trastornos no deben ser comprendidos de forma aislada, sino como parte de un síndrome neuropsiquiátrico interrelacionado, en el que depresión, ansiedad, deterioro cognitivo y riesgo suicida configuran un continuo clínico con bases fisiopatológicas compartidas. Este enfoque permite superar una lectura fragmentada de los síntomas e integrarlos dentro de un entramado complejo que incluye inflamación crónica, disfunción vascular cerebral, estrés oxidativo y alteraciones neuroendocrinas (Drew et al., 2021; Tian et al., 2021).

Diversos factores contribuyen a esta vulnerabilidad. La carga de comorbilidad, la polifarmacia y la dependencia de un tratamiento dialítico crónico configuran un escenario de estrés sostenido, al que se suman elementos propios del procedimiento, como la fatiga postdiálisis y la disrupción de la vida cotidiana (Flythe et al., 2021). En este contexto, el deterioro cognitivo adquiere un rol central, asociado tanto a mecanismos vasculares como a la inestabilidad hemodinámica intradiálisis, con impacto sobre la memoria, la atención y las funciones ejecutivas (Drew et al., 2021; Feng et al., 2022).

La evidencia sugiere que los síntomas depresivos y el deterioro cognitivo comparten mecanismos fisiopatológicos y con frecuencia coexisten, potenciando su impacto clínico y comprometiendo la capacidad del paciente para sostener la adherencia terapéutica y participar en la toma de decisiones (Feng et al., 2022; Golenia et al., 2023). Asimismo, el riesgo de ideación suicida es mayor en pacientes con enfermedad renal terminal, especialmente en las fases iniciales del tratamiento dialítico, donde confluyen la pérdida de autonomía, el aislamiento social y la carga económica (Cogley et al., 2023; McAdams-DeMarco et al., 2022).

Desde esta perspectiva, proponemos que la principal limitación actual en la práctica clínica no radica en la falta de evidencia, sino en la ausencia de un abordaje integrador sistemático. La incorporación rutinaria de herramientas de tamizaje validadas permitiría una detección más temprana y un abordaje oportuno. Instrumentos como el Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), el Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) y escalas cognitivas como la Montreal Cognitive Assessment (MoCA) o el Mini-Mental State Examination (MMSE) podrían implementarse de forma periódica en unidades de diálisis, especialmente al inicio del tratamiento, ante cambios clínicos relevantes o durante hospitalizaciones.

---

<sup>1</sup>Universidad de Santander. Facultad de Medicina Interna. Bucaramanga, Colombia. <https://orcid.org/0009-0001-5758-5965>

<sup>2</sup>Universidad de Santander. Facultad de Psiquiatría. Bucaramanga, Colombia. <https://orcid.org/0009-0001-5274-7961>

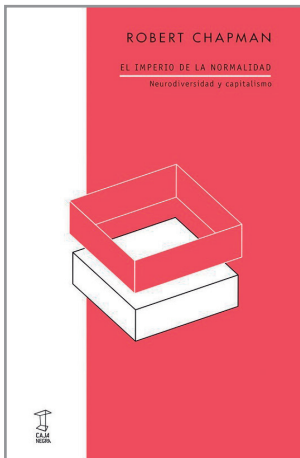
<sup>3</sup>Facultad de Psicología. North Carolina State University, EE. UU. <https://orcid.org/0009-0002-0057-8227>

El abordaje terapéutico debe ser necesariamente multidimensional. El manejo farmacológico requiere una selección cuidadosa de psicofármacos, con ajuste según la función renal y especial atención a los efectos adversos, particularmente aquellos con carga anticolinérgica (Wang et al., 2021). De forma complementaria, intervenciones psicoterapéuticas estructuradas, como la terapia cognitivo-conductual, han demostrado beneficios en la reducción de síntomas depresivos y en la mejora de la calidad de vida (Palmer et al., 2021). En este marco, la implementación de modelos de atención interdisciplinarios que integren nefrología, psiquiatría, psicología y enfermería especializada resulta fundamental.

En conclusión, los trastornos psiquiátricos en pacientes con ERC en hemodiálisis deben ser entendidos como la expresión de un síndrome neuropsiquiátrico complejo e interrelacionado, más que como entidades independientes. La articulación entre depresión, deterioro cognitivo y riesgo suicida refleja mecanismos compartidos con impacto directo en los desenlaces clínicos. La adopción de un modelo integrador, junto con estrategias sistemáticas de detección e intervención interdisciplinaria, constituye una oportunidad concreta para mejorar la calidad de la atención en una población particularmente vulnerable.

## Referencias bibliográficas

- Cogley, C., Bramham, J., Bramham, K., Smith, A., Holian, J., & O'Riordan, A. (2023). High rates of psychological distress, mental health diagnoses and suicide attempts in people with chronic kidney disease in Ireland. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 38(10), 2152–2159. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad021>
- Drew, D. A., Weiner, D. E., Tighiouart, H., Scott, T., Lou, K. V., Shaffi, K., & Sarnak, M. J. (2021). Cognitive decline in chronic kidney disease: Mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Nephrology*, 17(9), 569–581. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00428-3>
- Feng, J., Lu, X., Wang, S., & Li, H. (2022). The assessment of cognitive impairment in maintenance hemodialysis patients and the relationship between cognitive impairment and depressive symptoms. *Seminars in Dialysis*, 35(6), 504–510. <https://doi.org/10.1111/sdi.13031>
- Flythe, J. E., Hilliard, T., Castillo, G., Ikeler, K., Judge, D., & Gilet, C. A. (2021). Symptom burden and mental health in dialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(6), 927–936. <https://doi.org/10.2215/CJN.17831120>
- Golenia, A., Żolek, N., Olejnik, P., Żebrowski, P., & Małyżko, J. (2023). Patterns of cognitive impairment in hemodialysis patients and related factors including depression and anxiety. *Journal of Clinical Medicine*, 12(9), 3119. <https://doi.org/10.3390/jcm12093119>
- McAdams-DeMarco, M. A., Daubresse, M., Bae, S., Gross, A. L., Carlson, M. C., Segev, D. L., & Brown, C. H. (2022). Suicide risk in patients with end-stage renal disease. *Kidney International Reports*, 7(8), 1762–1770. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.05.021>
- Palmer, S., Vecchio, M., Craig, J. C., Tonelli, M., Johnson, D. W., Nicolucci, A., Pellegrini, F., Saglimbene, V., Logroscino, G., Fishbane, S., & Strippoli, G. F. M. (2021). Prevalence of depression in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36(1), 12–25. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa284>
- Tian, N., Chen, N., & Li, P. K.-T. (2021). Depression in dialysis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 30(6), 600–612. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000741>
- Wang, L. J., Chang, Y. Y., & Chen, C. K. (2021). Depression and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*, 22, 83. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02264-7>



## LECTURAS

Mariela Ragone

### El imperio de la normalidad. Neurodiversidad y capitalismo

Robert Chapman

Caja Negra Editora, 254 páginas.

#### Adiós a la normalidad: la neurodivergencia frente al imperio

##### Las barreras discapacitantes

La publicación en 2025 de *El imperio de la normalidad*, de Robert Chapman, traducido por Nicolás Cuello para Caja Negra, plantea una lectura interseccional donde los estudios sobre discapacidad y salud mental convergen con la crítica económica. Esta edición en español recupera la tesis original presentada en *Empire of Normality: Neurodiversity and Capitalism* (Pluto Press), de 2023, donde el autor ya sentaba las bases para comprender cómo el modo de producción moldea nuestra conciencia.

El análisis de Chapman sobre la dominación neuro-normativa resuena con especial potencia en nuestro contexto, revelando cómo la subjetividad y la precariedad laboral continúan su lazo en un nudo de opresión común a través de la alienación.

##### La invención del "hombre promedio": de la estadística de Quetelet a la eugenesia de Galton

El núcleo teórico de Chapman radica en desmontar la idea de que la "normalidad" es una esencia natural o biológica. El autor sitúa la genealogía de esta ideología en el cruce entre la estadística y la eugenesia del siglo XIX, identificando en los trabajos de Adolphe Quetelet y Francis Galton un punto de inflexión sistémico.

Mientras Quetelet introdujo la noción del *homme moyen* (hombre promedio) como una referencia estadística, Galton radicalizó esta métrica al transformarla en una herramienta de jerarquización. Para Chapman, la eugenesia galtoniana no fue un error histórico aislado o una pseudociencia olvidada, sino la base científica necesaria para el desarrollo y la consolidación del capitalismo industrial.

Al desplazar la media estadística hacia un ideal de perfección y etiquetar las desviaciones como signos

de "degeneración", Galton sentó las bases para la corrección o eliminación de todo aquello que resultara disfuncional a la eficiencia fabril. Esta "ideología de la normalidad" operó como una tecnología de clasificación que —en perfecta sintonía con la lógica del capital— separa todavía hoy a los cuerpos dóciles y productivos de la "población excedente", aquellas personas cuya existencia misma desafía la estandarización del rendimiento.

##### El DSM como muro psicotecnológico

En este recorrido, Chapman propone una lectura materialista del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM). Lejos de ser un mapa neutral de la psique, el DSM funciona para el autor como un catálogo de las formas en que la subjetividad falla frente a las expectativas del mercado.

Chapman analiza cómo el sistema de diagnóstico individualiza y medicaliza el sufrimiento, operando como uno de los muros psicotecnológicos del capital. Al categorizar respuestas al estrés, la falta de atención o la divergencia sensorial como "trastornos" internos, el DSM desvía la mirada de las condiciones materiales: si el trabajador no rinde, el problema debe residir en su química cerebral y no en la organización alienante y agotadora del trabajo.

##### Hacia una neurodiversidad materialista

El autor establece un diálogo crítico entre la historia de la psiquiatría y la economía política. Por un lado, distingue la perspectiva iniciada por figuras como Harvey Blume y Judy Singer, que buscarían la inclusión de los "talentos" divergentes en el mercado. Chapman advierte que esta visión mantiene la explotación, pues solo acepta la neurodiversidad si esta puede ser mercantilizada bajo la forma de un capital humano. Por otro lado, propone una perspectiva basada en Karl Marx y el modelo social de la discapacidad

para denunciar cómo el sistema genera la exclusión estructural. Asimismo, Chapman se distancia de la antipsiquiatría libertaria de Thomas Szasz. Sostiene que negar la realidad del sufrimiento en condiciones como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) o el trastorno de estrés postraumático (TEPT) puede ser funcional al capital, al privar a las personas de los apoyos colectivos y las adaptaciones necesarias para su existencia.

### **Conclusión: ¿de la niebla al futuro brillante?**

La propuesta final de Chapman es una emancipación que no busque la adaptación del sujeto a la norma galtoniana, sino la transformación radical de las condiciones de producción. El horizonte es una ecología colectiva neurodivergente donde la autonomía de las personas esté por encima de las métricas de rendimiento y de la apropiación de plusvalía.

En la tesis de Chapman, el horizonte no es la libertad entendida como "elección individual", sino la superación de la alienación. En el sentido de Marx, el

imperio de la normalidad capacitista actúa como una fuerza que extraña al individuo de su propia esencia; al intentar "mejorar" el diagnóstico para ser más funcionales, solo se busca perfeccionar la inserción del sujeto en el engranaje productivo del capital.

En estas páginas resuenan los ecos de *Los condenados de la tierra* de Franz Fanon; de la novela de Ken Kesey, *Alguien voló sobre el nido del cuco*, y de la película *Atrapado sin salida* de Miloš Forman. Estas obras, leídas hoy en clave de modelo social de la discapacidad, denuncian precisamente esa maquinaria de extrañamiento institucional.

Esta perspectiva se radicaliza al considerar la biografía del autor. Su paso por el Sistema de Acogidas Temporales del Reino Unido no fue solo una estancia institucional, sino una experiencia de desposesión personal. Al sumar su diagnóstico de autismo, Chapman identifica que la verdadera emancipación no consiste en "curarse" para ser útil al mercado, sino en reclamar una existencia no alienada desde la neurodivergencia política.