






Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Alteraciones estructurales asociadas a la presencia de discinesia tardía en la esquizofrenia

TESIS DOCTORAL

Salvador Sarró Maluquer

Directores:

Dra. Edith Pomarol-Clotet
FIDMAG Germanes Hospitalàries
CIBERSAM

Dr. Peter J. McKenna
FIDMAG Germanes Hospitalàries
CIBERSAM

Tutor:

Dr. Rafael Torrubia Beltri
Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorat en Psiquiatria
Departament de Psiquiatria i Medicina Legal
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

*A la meva mare, Irene,
i als meus estimats fills,
Irene, Eduard i Martí.*

*Aquesta tesi està dedicada a la memòria
del meu pare, **Artur Sarró**, psiquiatre.
El seu entusiasme i dedicació pels
malalts van comportar la meva
vinculació amb la psiquiatria.*

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias al entusiasmo y empuje de mis directores, compañeros y amigos, Edith y Peter. Sin duda, el reencuentro con Edith hace ya más de 10 años ha tenido una gran trascendencia en mi trayectoria profesional y personal. Su honestidad, autoexigencia y perseverancia son envidiables y todo un ejemplo a seguir. Por su parte, Peter, cuyo profundo conocimiento y exigencia científica me siguen sorprendiendo cada día (casi tanto como su humor británico) representa la quintaesencia del investigador de excelencia. Los dos son claros ejemplos personales y profesionales a los que quiero transmitir mi más sincero agradecimiento por todas sus enseñanzas, así como por tantas experiencias compartidas durante todos estos años.

Gracias también a todos los compañeros y amigos de FIDMAG Germanes Hospitalàries, los actuales y los pasados, compañeros que han hecho más agradable el trabajo diario, y con los que hemos podido compartir buenos momentos.

Una especial mención para todos aquellos que han contribuido en esta tesis. En especial, al Dr. Raimon Salvador, cuyas aportaciones científicas, en ocasiones algo sarcásticas, han permitido que llegara a buen puerto. Especial agradecimiento también para el Dr. Erick J Canales-Rodríguez, así como al resto de colaboradores directos de este trabajo, los Drs. Josep Blanch, Jesús J. Gomar, Ramón Landín-Romero, Jordi Ortiz-Gil, Pilar Salgado-Pineda y Fidel Vila-Rodríguez. Sin ellos este trabajo tampoco hubiera sido posible.

Agradecer también a todos los compañeros del Hospital Benito Menni CASM con los que he compartido tantos buenos momentos y experiencias desde mi incorporación en el centro en 1995. Hago extensivo este agradecimiento al resto de compañeros de los

centros de Hermanas Hospitalarias con los que a lo largo de estos años he tenido oportunidad de colaborar.

Quiero recalcar el soporte y apoyo que nos ha brindado continuamente el equipo directivo de Benito Menni CASM, encabezados por el Dr. Joan Orrit y el Dr. Josep Treserra. Su férrea y decida apuesta por la integración de la investigación en la institución ha sido exitosa y representa un modelo a exportar.

Por otra parte, aprovecho la ocasión para agradecer la colaboración que desde hace tantos años tenemos establecida con el Servicio de Diagnóstico por la Imagen del Hospital Sant Joan de Déu, primero bajo la dirección del Dr. Antoni Capdevila y posteriormente con la Dra. Teresa Maristany y el Dr. Josep Munuera. Todos ellos son un ejemplo de personas apasionadas y facilitadoras, y los resultados evidencian cómo es posible colaborar entre distintos recursos sanitarios.

Finalmente recalcar que este trabajo ha sido posible gracias a la financiación recibida de diferentes ayudas: i) Marie Curie Reintegración Grant (MERC-CT-2004-511069) concedida a la Dra. Edith Pomarol-Clotet; ii) Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM); iii) diversas ayudas del Instituto de Salud Carlos III, cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER): contrato de intensificación de Salvador Sarró (10/231); Proyecto de investigación FIS (PI05/2693) concedido a Edith Pomarol-Clotet, y iv) por ayudas consecutivas del Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2009SGR211, 2014SGR1573 & 2017SGR1271).

La Dra. Edith Pomarol-Clotet y el Dr. Peter J. McKenna como directores de la tesis,

El Dr. Rafael Torrubia, como tutor de la tesis,

CERTIFICAN

que Salvador Sarró Maluquer ha completado la investigación correspondiente a la tesis **“Alteraciones estructurales asociadas a la presencia de discinesia tardía en la esquizofrenia”** que se realizó en el Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal de la *Universitat Autònoma de Barcelona* y que puede alcanzar el título académico de Doctor en Psiquiatría.

Julio 2018



Dra. Edith Pomarol-Clotet



Dr. Peter J McKenna



Dr. Rafael Torrubia

Índice

Agradecimientos	5
Certificado de dirección	7
Índice	9
Índice de tablas	11
Índice de ilustraciones	13
Abreviaturas	15
Resumen	17
Abstract	19
1. INTRODUCCIÓN	23
1.1. ESQUIZOFRENIA	25
1.1.1. Características generales de la esquizofrenia	25
1.1.2. Bases neuroanatómicas de la esquizofrenia	45
1.2. DISCINESIA TARDÍA	52
1.2.1. Características generales de la discinesia tardía	52
1.2.2. Sustratos neurofisiológicos de la discinesia tardía	66
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	79
2.1. Objetivos	79
2.2. Hipótesis	80
3. MÉTODOS	83
3.1. Diseño del Estudio	83
3.2. Participantes	83
3.3. Reclutamiento	85

3.4.	Procedimientos	85
3.4.1.	Exploración clínico-psicopatológica	85
3.4.2.	Exploración neuropsicológica	86
3.4.3.	Exploración motora	87
3.5.	Adquisición de la imagen de resonancia magnética	88
3.6.	Análisis estadístico	89
4.	RESULTADOS	93
4.1.	Características demográficas y clínicas de los casos	93
4.2.	Comparación VBM de todo el grupo de pacientes versus el grupo de controles	96
4.3.	Comparación VBM de los pacientes con y sin discinesia tardía	99
4.4.	Cambios de volumen en los pacientes con y sin discinesia tardía en comparación con los controles	103
4.5.	Morfometría	105
5.	DISCUSIÓN	109
6.	CONCLUSIONES	119
7.	REFERENCIAS	123
8.	ANEXOS	149
8.1.	Exploración motora estandarizada	151
8.2.	Artículo publicado en <i>The British Journal of Psychiatry</i>	153
8.3.	Editorial publicada en <i>The British Journal of Psychiatry</i>	163

Índice de tablas

Tabla 1	Síntomas de primer orden de Schneider	26
Tabla 2	Criterios diagnósticos DSM-IV para esquizofrenia	32
Tabla 3	Factores de riesgo para el desarrollo de discinesia tardía	57
Tabla 4	Presentaciones frecuentes de la discinesia tardía	59
Tabla 5	Criterios diagnósticos DSM-5 para discinesia tardía	61
Tabla 6	Criterios de Schooler-Kane	62
Tabla 7	Criterios de inclusión y exclusión	84
Tabla 8	Características sociodemográficas y clínicas	94
Tabla 9	Tratamiento antipsicótico de los grupos de pacientes	95
Tabla 10	Volumen de las estructuras cerebrales	105

Índice de ilustraciones

Ilustración 1	Fotografías de pacientes con gesticulaciones	54
Ilustración 2	Enferma con gesticulaciones faciales	58
Ilustración 3	Representación esquemática de la localización cerebral de los GB	66
Ilustración 4	Ganglios basales	67
Ilustración 5	Representación de los ganglios basales en un corte cerebral coronal .	69
Ilustración 6	Resonancia magnética: cortes sagitales y corte coronales	73
Ilustración 7	Resonancia magnética: reconstrucción volumétrica de los GB	73
Ilustración 8	Desglose de las puntuaciones de la escala TDRS de Simpson	96
Ilustración 9	Mapa de clústeres del análisis VBM entre controles y pacientes	98
Ilustración 10	Mapa de clústeres del análisis VBM entre pacientes con y sin discinesia tardía	99
Ilustración 11	Mapa de clústeres del análisis VBM entre pacientes con y sin discinesia tardía	100
Ilustración 12	Representación tridimensional comparación VBM	101
Ilustración 13	Diagramas de caja de los volúmenes de SG en análisis ROI	103
Ilustración 14	Análisis de la forma del caudado izquierdo	106
Ilustración 15	Representación cerebral del análisis morfométrico del caudado izquierdo	106

Abreviaturas

AIMS	Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (<i>'Abnormal Involuntary Movement Scale'</i>)
AP	Antipsicóticos
APA	Asociación Estadounidense de Psiquiatría (<i>'American Psychiatric Association'</i>)
APG	Antipsicóticos de primera generación
ASG	Antipsicóticos de segunda generación
C	Controles
CDCV	Enfermedad frecuente/variantes frecuentes (<i>'common disease/common variants'</i>)
CEIC	Comité de Ética en la investigación Clínica
CGI	Impresión Clínica Global (<i>'Clinical Global Overall severity of illness'</i>)
CI	Coeficiente intelectual
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CNVs	variantes en número de copia (<i>'Copy number variants'</i>)
DA	Dopamina
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (<i>'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders'</i>)
DT	Discinesia tardía
ESRS	Escala de Evaluación de Síntomas Extrapiramidales (<i>'Extrapyramidal Symptoms Rating Scale'</i>)
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (<i>'Food and Drug Administration'</i>)
fRM	Resonancia magnética funcional
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GAF	Escala de funcionamiento general (<i>'General Assessment of Functioning'</i>)
GB	Ganglios basales
GPe	Segmento externo del globo pálido
GPi	Segmento interno del globo pálido
GWAS	Estudios de asociación de todo el genoma (<i>'Genome-wide association studies'</i>)
IC	Intervalo de Confianza
LCR	Líquido cefalorraquídeo

MNI	Instituto Neurológico de Montreal (<i>'Montreal Neurological Institute'</i>)
NMDA	N-metil-D-aspartato
NST	Núcleo subtalámico
OMS	Organización Mundial Salud
OR	Odds ratio
PANSS	Escala de los Síndromes Positivo y Negativo para la Esquizofrenia (<i>'The Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia'</i>)
PEP	Primer Episodio Psicótico
PET	Tomografía por emisión de positrones (<i>'Positron-emission tomography'</i>)
RBANS	Batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico (<i>'Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status'</i>)
RM	Resonancia magnética
ROI	Análisis por zonas de interés (<i>'region-of-interest'</i>)
RVCD	Variantes raras/enfermedad común (<i>'rare variants/common disease'</i>)
SB	Sustancia blanca
SG	Sustancia gris
SN	Sustancia negra
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (<i>'Single-photon emission computed tomography'</i>)
TAP	Test de Acentuación de Palabras
TC	Tomografía computerizada
TEC	Terapia electroconvulsiva
TDRS	Escala de Evaluación de la Discinesia Tardía (<i>'Tardive Dyskinesia Rating Scale'</i>)
VA	Ventroanterior
VBM	Morfometría basada en vóxel (<i>'Voxel Based Morphometry'</i>)
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VL	Ventrolateral
VMAT	Transportador vesicular de monoaminas (<i>'Vesicular Monoamine Transporter'</i>)
VS	Versus
WAIS	Escala Wechsler de inteligencia para adultos (<i>'Wechsler Adult Intelligence Scale'</i>)

Resumen

La discinesia tardía se observó por primera vez como un efecto secundario tardío de los fármacos antipsicóticos a finales de la década de 1950. Aparece como movimientos involuntarios simples o complejos, repetitivos e involuntarios que típicamente afectan la cara y las extremidades, aunque puede afectar cualquier grupo muscular del cuerpo. La etiología de la discinesia tardía permanece desconocida, pero dado que a veces se pueden observar movimientos similares en pacientes con esquizofrenia no tratados, actualmente se considera que representa una interacción entre el tratamiento farmacológico y algún aspecto del proceso de la propia enfermedad.

Los movimientos involuntarios de la discinesia tardía son muy similares a los observados en trastornos neurológicos como la coreoatetosis y la distonía, por lo que desde hace mucho tiempo se sospecha que los ganglios basales desempeñan un papel clave en su patogénesis. Sin embargo, los estudios de imágenes estructurales, primero usando tomografía computerizada (TC) y posteriormente con resonancia magnética (RM), no han encontrado evidencia consistente de que la discinesia tardía esté asociada con cambios de volumen en estas u otras estructuras cerebrales.

El objetivo del presente estudio fue examinar si existían cambios estructurales cerebrales asociados a la discinesia tardía, utilizando imágenes estructurales basadas en vóxeles de todo el cerebro. Se compararon grupos relativamente grandes de pacientes con esquizofrenia con y sin discinesia tardía. También se examinó a un grupo de controles sanos.

Treinta y dos pacientes con esquizofrenia con discinesia tardía y 49 pacientes sin discinesia tardía, apareados por edad, sexo y coeficiente intelectual premórbido, fueron

examinados usando morfometría optimizada basada en vóxeles de todo el cerebro. También se examinó un grupo de comparación de 61 adultos sanos, bien apareados con ambos grupos de pacientes por edad, sexo y nivel intelectual premórbido.

Los pacientes con discinesia tardía mostraron un patrón de reducciones de volumen en el lóbulo frontal, temporal y en estructuras subcorticales como el tálamo y los ganglios basales en comparación con los pacientes sin discinesia tardía. Dentro de los ganglios basales, se observaron reducciones de volumen en el núcleo caudado, en menor medida en el putamen, y solo marginalmente en el globo pálido. Los pacientes con discinesia tardía mostraron reducciones significativas del volumen de los ganglios basales en comparación con los controles sanos, pero el volumen de los ganglios basales no fue diferente entre los pacientes sin discinesia tardía y los controles.

El presente estudio sugiere que el proceso o los procesos patológicos que subyacen a la discinesia tardía comportan alteraciones estructurales del cerebro.

Abstract

Tardive dyskinesia was first observed as a late appearing side-effect of antipsychotic drugs in the late 1950s. It takes the form of simple or complex involuntary movements that typically affect the face and extremities, although it can affect any part of the body. The aetiology of tardive dyskinesia remains unknown but based on evidence that similar movements can sometimes be seen in untreated patients with schizophrenia, it is currently considered to represent an interaction between drug treatment and some aspect of the disease process of the disorder itself.

Given that the involuntary movements of tardive dyskinesia are broadly similar to those seen in neurological disorders such as choreo-athetosis and dystonia, the basal ganglia have long been suspected to play a key role in its pathogenesis. However, structural imaging studies, first using computerized tomography (CT) and later using magnetic resonance imaging (MRI), have not found consistent evidence that tardive dyskinesia is associated with volume changes in these or other brain structures.

The aim of the present study was to re-examine the question of brain structural changes associated tardive dyskinesia, using whole brain, voxel based structural imaging. The design was to compare relatively large groups of patients with schizophrenia with and without tardive dyskinesia. A group of healthy controls were also examined.

Thirty-two schizophrenic patients with tardive dyskinesia and 49 patients without tardive dyskinesia, matched on demographic variables, were examined using and whole-brain, optimised voxel-based morphometry. A comparison group of 61 healthy adults, who were matched by age, sex and premorbid intelligence quotient to both patient groups, was also examined.

Compared to the patients without tardive dyskinesia, those with tardive dyskinesia showed a pattern of volume reductions in the frontal lobe, temporal, and subcortical structures, such as the thalamus and basal ganglia. Within the basal ganglia, volume reductions were seen in the caudate nucleus, to a lesser extent in the putamen, and only marginally in the globus pallidus. The patients with tardive dyskinesia showed significant basal ganglia volume reductions compared to the healthy controls, but basal ganglia volume did not differ between patients without tardive dyskinesia and controls.

The findings support the findings of some, but not all, previous structural imaging studies. They suggest that the pathological process or processes which underlie the development of tardive dyskinesia involve brain structural alterations.

1. Introducción

1. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico y grave que afecta cómo una persona piensa, siente y se comporta. La esquizofrenia es una enfermedad tremendamente compleja y pleomórfica en su presentación.

Las alteraciones de la psicomotricidad están presentes en las primeras y detalladas descripciones de los autores clásicos. Kraepelin (1896), en su definición inicial de la enfermedad, incluyó la Catatonía, descrita unos años antes por Kahlbaum (1874), como una de las formas de presentación de la enfermedad. Además de los síntomas catatónicos (infrecuentes en la actualidad) otros síntomas que pueden aparecer en la esquizofrenia son las alteraciones de las capacidades volitivas, y otras alteraciones de la psicomotricidad, como tics, manierismos, estereotipias y discinesias.

La aparición a mediados del siglo pasado de los primeros fármacos para el tratamiento de algunos síntomas de la esquizofrenia mejoró substancialmente el curso y pronóstico de los pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, el paso del tiempo rebajó las expectativas iniciales, constatado por una parte que ni el tratamiento era completamente resolutivo y eficaz, ni por otra que estuviera exento de efectos secundarios. Entre los efectos secundarios más relevantes de los fármacos antipsicóticos (AP) están los síntomas extrapiramidales como las distonías agudas, la acatisia, el parkinsonismo y la discinesia tardía (DT).

La discinesia tardía se observó por primera vez como un efecto secundario tardío de los fármacos antipsicóticos a finales de la década de 1950. Aparece como movimientos involuntarios simples o complejos que típicamente afectan la cara y las extremidades, aunque puede afectar cualquier parte del cuerpo. La etiología de la discinesia tardía permanece desconocida, pero dado que a veces se pueden observar movimientos similares en pacientes con esquizofrenia no tratados, actualmente se considera que

representa una interacción entre el tratamiento farmacológico y algún aspecto del proceso de la propia enfermedad.

El objetivo de la presente tesis es profundizar en los sustratos neurobiológicos subyacentes a la discinesia tardía en los pacientes con esquizofrenia estudiados mediante técnicas de neuroimagen con resonancia magnética cerebral.

1.1. ESQUIZOFRENIA

1.1.1. Características generales de la esquizofrenia

Emil Kraepelin fue el primer autor que reconoció la esquizofrenia como una entidad propia (Kraepelin, 1896), identificándola como una de las dos formas principales de la psicosis. La denominó *dementia præcox* (demencia precoz) diferenciándola específicamente de las *psicosis maníaco-depresivas* (trastorno actualmente conocido como trastorno bipolar). Kraepelin consideró que la esquizofrenia se caracterizaba por la aparición de síntomas psicóticos, como delirios, alucinaciones, incoherencia del discurso y síntomas catatónicos, que progresaban a un estado de deterioro. El empleo del término demencia implicaba que el trastorno era una enfermedad degenerativa que afectaba al cerebro, aunque de una forma diferente a lo que pocos años más tarde sería reconocida como enfermedad de Alzheimer. En particular, Kraepelin creía que el deterioro cognitivo era sólo una característica menor de la enfermedad y que el deterioro predominaba en las esferas emocionales y volitivas.

El término *esquizofrenia* (*'mente escindida'*) fue introducido por Eugen Bleuler (1911). Con este nuevo término, Bleuler trató de capturar la falta de integración entre los procesos del pensamiento y la percepción que creía que ocasionaban los síntomas de la enfermedad, y también quiso resaltar que el trastorno no sólo se producía en el inicio de la vida adulta. Bleuler disoció la esquizofrenia de su connotación inicial de demencia: argumentó que, aunque los pacientes con esquizofrenia a menudo presentaban un mal desempeño en las pruebas de la función cognitiva, esto era debido a que los síntomas de la enfermedad estaban interfiriendo con las funciones intelectuales, funciones que permanecían esencialmente intactas.

La inespecificidad de los síntomas llevó a que a mediados de siglo pasado algunos autores buscaran síntomas patognomónicos o especialmente característicos de la

enfermedad. En este sentido destaca la aportación de Kurt Schneider (1950) quien a mediados del siglo pasado estableció una lista de síntomas psicóticos particularmente característicos de la esquizofrenia, conocidos como 'síntomas schneiderianos de primer orden' o 'síntomas de primer orden' (Tabla 1).

Tabla 1 *Síntomas de primer orden de Schneider*
(Schneider, 1950)

Síntomas de primer orden de Schneider

- Pensamiento sonoro.
 - Escuchar voces que discuten entre sí.
 - Escuchar voces que comentan las propias acciones.
 - Experimentar influencias corporales (todo lo vivido como hecho por otros).
 - Robo y otras influencias sobre el pensamiento (sentir que el pensamiento propio es robado o controlado por otros).
 - Divulgación del pensamiento (sensación de que los demás escuchan el pensamiento propio).
 - Percepciones delirantes
-

Por otra parte, la esquizofrenia es extremadamente heterogénea en sus presentaciones, y muchos autores consideran que no puede hablarse de un trastorno único, sino de diferentes tipos de enfermedad, posiblemente debidas a diferentes causas subyacentes (Murray y cols., 1985).

La esquizofrenia se caracteriza por una amplia variedad de cambios en el pensamiento y la percepción como los delirios, alucinaciones, trastornos del pensamiento y el discurso, además de cambios en el comportamiento, que incluyen acciones extrañas, estupor y excitación, así como el deterioro de los diferentes aspectos del funcionamiento social y emocional. Estos se agrupan convencionalmente en tres grandes categorías, los síntomas positivos, los síntomas negativos y el síndrome de desorganización (ver las revisiones de Schultz y Andreasen (1999); Tandon y cols.

(2009)). Como veremos más adelante, hay también evidencia de que estos representan dimensiones independientes de la psicopatología.

Los síntomas negativos y cognitivos tienden a ser crónicos y están asociados con efectos a largo plazo sobre la función social. El primer episodio de psicosis suele ocurrir a finales de la adolescencia o al inicio de la edad adulta, pero frecuentemente es precedido por una fase prodrómica o estado mental de riesgo (*'at-risk mental state'*) (Lieberman, Perkins, y cols., 2001; Addington y Heinssen, 2012). En algunos casos, las deficiencias premórbidas en la cognición o el funcionamiento social, o ambas, pueden manifestarse muchos años antes del primer episodio psicótico (Lewandowski y cols., 2011). Sin embargo, en otros casos, el inicio es repentino en individuos con un buen funcionamiento premórbido (Owen y cols., 2016).

Los síntomas positivos y los síntomas negativos son rasgos comunes de la esquizofrenia, aunque no siempre están presentes al mismo tiempo. En particular, los síntomas positivos suelen ser intermitentes, empeorando con recaídas de la enfermedad y mejorando o desapareciendo entre episodios. En contraste, los síntomas negativos no se observan en todos los pacientes, pero cuando están presentes son generalmente inmutables.

Diversos estudios de los años 1970 y 1980 encontraron de forma consistente que los síntomas positivos y negativos no están significativamente correlacionados entre sí, lo que sugiere que tienen diferentes causas subyacentes (Andreasen y Olsen, 1982; Lewine y cols., 1983; Rosen y cols., 1984; Kay y cols., 1986). Un estudio de factores analíticos llevado a cabo por Liddle (1987) sugirió que hay una agrupación más complicada de los síntomas, en distorsión de la realidad (delirios y alucinaciones), desorganización (trastorno formal del pensamiento, afecto inapropiado y conducta bizarra) y síntomas negativos. La mayoría de los estudios posteriores han apoyado esta división (Thompson

y Meltzer, 1993; Andreasen y cols., 1995; Mckenna y Oh, 2005) y ahora se considera una forma establecida de subdividir los síntomas de la esquizofrenia.

Además de los síntomas positivos y negativos, la esquizofrenia puede presentar otras manifestaciones, algunas de ellas muy características, entre las que cabe destacar las alteraciones formales del curso del pensamiento y del habla, la falta de *insight* y las alteraciones de la psicomotricidad. Respecto a estas últimas, por razones desconocidas, las presentaciones en forma de catatonía son hoy por hoy muy raras.

Su evolución puede variar desde la recuperación completa hasta la discapacidad grave permanente que requiere atención institucional. Alrededor del 20% de los pacientes mostrarán una recuperación completa o casi total entre episodios de enfermedad aguda. En el otro extremo del espectro, entre un tercio y la mitad de los pacientes tendrá finalmente un mal resultado, mostrando síntomas positivos moderados o graves continuos, acompañados de un deterioro en el funcionamiento social y ocupacional, comportando no puedan vivir de forma independiente. A pesar de esto, el resultado más común incluye una presencia atenuada de síntomas positivos y más prominente de síntomas negativos, así como necesidad de un cierto apoyo y supervisión para realizar las actividades diarias cotidianas.

La esquizofrenia es generalmente un trastorno psiquiátrico grave y debilitante. Es uno de los diez trastornos médicos más discapacitantes a largo plazo (Mueser y McGurk, 2004). También se asocia con importantes costes humanos y económicos: según la Organización Mundial de la Salud, es el tercero de los principales contribuyentes a la carga mundial de todos los trastornos mentales, neurológicos y por abuso de sustancias (Collins y cols., 2011). Los costes directos se derivan de la atención médica, incluyendo el tratamiento farmacológico e ingresos hospitalarios y tratamientos no farmacológicos, y los costes de la justicia penal. También hay numerosos costes indirectos, como los relacionados con la improductividad laboral y el desempleo (hasta un 80-90%) tan

frecuente entre las personas con este trastorno (Marwaha y Johnson, 2004; Marwaha y cols., 2007), o los costes derivados del aumento de los problemas comórbidos de salud (obesidad, enfermedades cardiovasculares, tabaquismo, abuso de sustancias, y algunos tipos de infecciones como el VIH o la hepatitis) (Goff y cols., 2005; Tandon y cols., 2009; Jeste y cols., 2011). La esperanza de vida de un paciente con esquizofrenia está reducida entre 10 y 20 años (Chesney y cols., 2014). En España, los costes directos e indirectos de la esquizofrenia se han estimado en 1 970,6 millones de euros, que representa aproximadamente el 2,7 % de la inversión pública de la atención sanitaria (Oliva-Moreno y cols., 2006).

Prevalencia e incidencia de la esquizofrenia

La incidencia de la esquizofrenia, a partir de estudios realizados entre los años 1930 y 1970, se ha calculado que es relativamente baja, en un rango que oscila entre el 0,17 y el 0,57 por 1 000 de la población (Jablensky, 1997). La prevalencia de la esquizofrenia se considera universalmente que está comprendida entre el 0,3 % y el 2 %, con un promedio del 0,7 % al 1 % en todo el mundo (Jablensky, 2010). Algunos autores consideran que los varones tienen un mayor riesgo que las mujeres de desarrollar esquizofrenia, con una proporción del 1,3 - 1,4 : 1 (Aleman y cols., 2003); sin embargo, otros autores no han encontrado diferencias por sexo (Mueser y McGurk, 2004). Si que parece bien establecido que los hombres con esquizofrenia muestran un peor pronóstico que las mujeres (Mueser y McGurk, 2004; Malla y Payne, 2005).

La esquizofrenia se desarrolla generalmente entre las edades de los 15 a los 45 años (Tandon y cols., 2008), más habitualmente en la adolescencia tardía o inicio de la edad adulta (DeLisi, 2008). Los varones tienen una edad media de inicio 5 - 7 años antes que las mujeres (Häfner y cols., 1998). Las mujeres también muestran un segundo pico de aparición más tarde, después de la menopausia (Stilo y Murray, 2010).

Diagnóstico

El diagnóstico de la esquizofrenia es eminentemente clínico y no existe ninguna prueba complementaria o test que permita establecerlo. El diagnóstico depende de la combinación de ciertos síntomas y la ausencia de otros característicos de otros trastornos, como por ejemplo el delirium, la demencia, la manía o la depresión. La información aportada por familiares y por su entorno académico o sociolaboral es a menudo importante para la instauración del diagnóstico.

Los criterios diagnósticos son los establecidos por las versiones actuales del Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) (APA, 2013) de la Asociación de Psiquiatría Americana (APA) y los de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (OMS, 1995) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ambos requieren la presencia de unos síntomas característicos, su permanencia en el tiempo, y el deterioro del nivel previo de funcionamiento. Ambos criterios son muy similares y si una persona es diagnosticada con uno de ellos prácticamente siempre lo será por el otro.

Con el fin de clasificar a los pacientes en distintos grupos, se habían propuesto diversos subtipos de esquizofrenia, comenzando con las formas clásicas descritas por Kraepelin y Bleuler: *paranoide* (donde el cuadro clínico está dominado por los delirios y alucinaciones), *hebefrénica* (donde es prominente la incoherencia en discurso, la alteración del afecto y el deterioro), *catatónica* (donde predominan las alteraciones motoras) y *simple* (en la que la enfermedad progresa de forma lenta e insidiosa, sin que se lleguen a manifestar claramente síntomas activos). Sin embargo, se acepta que los subtipos no ocurren generalmente en forma pura, y que los pacientes a veces cambian de un subtipo a otro con el transcurso del tiempo.

El DSM-IV (APA, 1994) (Tabla 2) utilizaba una clasificación que posibilitaba la diferenciación entre los subtipos *paranoide* (donde predominan los delirios y las

alucinaciones), *desorganizada* (predomina el lenguaje o la conducta desorganizada, y/o el afecto aplanado), *catatónica* (predominio de síntomas motores, con excitación o inmovilidad, negativismo o movimientos peculiares), *no diferenciada* (no se cumplen los criterios de los otros subtipos) y *residual* (no hay síntomas psicóticos positivos pero hay evidencia de una sintomatología persistente de tipo negativo u otros síntomas atenuados).

En el nuevo DSM-5 (APA, 2013) se han realizado varios cambios relevantes respecto a la versión previa. De acuerdo con la APA, (APA, 2013) *"el primer cambio es la eliminación del atributo de delirios bizarros y del síntoma de primer rango de Schneider sobre las alucinaciones auditivas (por ej., dos o más voces conversando)"*. En el DSM-IV, con uno sólo de estos dos síntomas ya se cumplía el criterio A, en lugar de tener que cumplir como mínimo dos de todos los síntomas listados. Esta especial atribución se ha eliminado debido a la no especificidad de los síntomas schneiderianos y la escasa fiabilidad para distinguir entre delirios bizarros y no bizarros. *"Por lo tanto, en el DSM-5, se requieren dos síntomas del criterio A para cualquier diagnóstico de la esquizofrenia"*.

El segundo cambio fue la necesidad de que esté presente al menos uno de los tres síntomas 'positivos' de la esquizofrenia: (i) alucinaciones, (ii) delirios o (iii) lenguaje desorganizado. La APA cree que esto ayuda a aumentar la fiabilidad de un diagnóstico de esquizofrenia (APA, 2013).

En tercer lugar, en el DSM-5 (APA, 2013) se eliminan los subtipos de esquizofrenia debido a su limitada estabilidad diagnóstica, la baja fiabilidad y la poca validez. Estos subtipos tampoco han demostrado tener relación con la respuesta al tratamiento o con un curso longitudinal diferenciado. En vez de los subtipos, se incluye en la Sección III una aproximación dimensional para puntuar la gravedad de los síntomas, así como para captar la heterogeneidad e intensidad de los síntomas que pueden presentar los individuos con trastornos psicóticos.

Tabla 2 Criterios diagnósticos DSM-IV para esquizofrenia

DSM-IV	Criterios diagnósticos para esquizofrenia
---------------	--

A. Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito):

1. ideas delirantes
2. alucinaciones
3. lenguaje desorganizado (p.ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)
4. comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
5. síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia

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

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

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

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

E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: el trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

Etiología de la esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno cuya causa o causas permanecen esencialmente desconocidas (Macher, 2010). Sin embargo, existe un consenso sobre la importancia de diferentes factores genéticos, neuroquímicos y del desarrollo neurológico. La relevancia de un o unos factores medioambientales es ampliamente sospechada, pero hasta la fecha no se ha comprobado de forma consistente.

a) Factores genéticos

La esquizofrenia es una enfermedad altamente hereditaria (Sullivan y cols., 2003). La predisposición genética es el factor de riesgo más bien establecido para la esquizofrenia, mucho más que para muchas enfermedades consideradas como transmisibles genéticamente.

Se han realizado numerosos estudios familiares y de gemelos (Gottesman, 1991; Cardno y Gottesman, 2000) y existe un consenso de que tener un gemelo monocigótico con esquizofrenia confiere un riesgo de aproximadamente un 50 %, y un riesgo similar cuando ambos padres tienen la enfermedad. Los porcentajes son incluso superiores si la esquizofrenia del familiar afecto es especialmente grave. La probabilidad de desarrollar la enfermedad disminuye progresivamente a medida que se aleja la relación de parentesco. En el metaanálisis de 12 estudios publicados sobre gemelos, Sullivan y cols. (2003) encuentran que la estimación de la heredabilidad de la esquizofrenia es del 81 % (IC del 95 %: 73 % - 90 %). Se han propuesto muchos genes que conferirían una mayor susceptibilidad para padecer una esquizofrenia, entre ellos DISC1, NRG1 o DTNBP1. La mayoría de los genes candidatos están involucrados en relevantes procesos neuroquímicos cerebrales y del neurodesarrollo. Sin embargo, de acuerdo con la evidencia actual el efecto de cada uno de estos y otros genes es, cuando menos, pequeño (St Clair, 2013). Recientemente, Farrell y cols. (2015) realizaron un metaanálisis con los 25 mejores genes históricamente vinculados provenientes de los estudios sobre genes candidatos, sin encontrar resultados concluyentes, resultados replicados por

Johnson y cols. (2017). Estos autores analizan estos 25 genes a los que añaden otros 86 genes que se han relacionado con la esquizofrenia en más de 5 estudios no GWAS, sin encontrar tampoco que ninguno de ellos se sustente en los estudios de asociación de todo el genoma.

Mientras que los primeros estudios de genes candidatos evaluaban decenas de marcadores genéticos en cientos de sujetos, los estudios más recientes llevan a cabo comparaciones genómicas de millones de marcadores genéticos en decenas de miles de sujetos (Genome Wide Association Studies, GWAS). Un estudio del Consorcio de Genómica Psiquiátrica con 36 989 casos y 113 075 controles, que identificó 108 loci significativos en todo el genoma (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, 2014). Más recientemente, un nuevo estudio de este mismo consorcio ha ampliado el número de loci de riesgo para esquizofrenia hasta 145 (Pardinas y cols., 2018). Estos estudios de asociación se han llevado a cabo principalmente sobre la base de un modelo *'common disease / common variants'* (CDCV), que propone que la enfermedad estaría causada por la herencia de múltiples variantes genéticas comunes en la población, y que la herencia del trastorno sería de tipo poligénico. De manera complementaria al modelo CVCD, actualmente se acepta también la participación de variantes raras en la etiología de la esquizofrenia (modelo *'rare variant / common disease'*) (RVCD) (Manolio y cols., 2009) (Manolio y cols., 2009). Estas variantes raras (es decir, variantes que son observadas con muy baja frecuencia en la población general) pueden implicar cambios de una única base (mutación puntual que afecta a un par de bases) o cambios (pérdida o ganancia) de fragmentos relativamente largos del genoma (variantes en número de copia o *'Copy Number Variants'*) (CNVs).

Algunas variantes de tipo CNV poco comunes han sido recientemente implicadas en el riesgo para esquizofrenia, es decir, en personas con esquizofrenia se observa una mayor tasa de CNV que en sujetos sanos y los CNVs identificados incluyen genes relacionados con procesos del neurodesarrollo, el funcionamiento sináptico y la neurotransmisión

(Wilson y cols., 2006; Kirov y cols., 2008; Walsh y cols., 2008). Así, en un estudio internacional (International Schizophrenia Consortium, 2008), en el que se estudió todo el genoma de 3391 pacientes con esquizofrenia y en 3 181 controles apareados reveló 6 753 CNVs raras sobrerrepresentadas en la esquizofrenia, pero no en los controles. Algunas de las asociaciones más consistentes incluyen duplicaciones recurrentes en 16p11.2, deleciones en 22q11.2 y deleciones en 3q29 (Malhotra y Sebat, 2012; Chen y cols., 2015).

A pesar de que se presentan en una proporción muy pequeña de casos y que la presencia de estas variantes raras no determina la presencia de la enfermedad (como en el caso de mutaciones muy penetrantes en enfermedades mendelianas de un solo gen), el tamaño del efecto (odds ratio) de estas variantes en número de copia es significativamente mayor que el de las variantes comunes identificadas en los GWAS (Tiwari y cols., 2010; Gershon y cols., 2011). Asimismo, estas variantes presentan poca especificidad diagnóstica ya que las CNVs implicadas en la esquizofrenia también aumentan la susceptibilidad a una variedad de trastornos del neurodesarrollo, incluyendo el autismo, el retraso mental, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y la epilepsia (Williams y cols., 2009; Malhotra y Sebat, 2012).

Debido a que los efectos de los genes individuales parecen ser pequeños, autores como Gottesman y Gould (2003) han argumentado que lo que se hereda no es la esquizofrenia, sino algún rasgo que predispone a la enfermedad. Esto se ha dado a conocer como el endofenotipo o fenotipo intermedio. Los endofenotipos pueden definirse como fenotipos asociados a enfermedades que son hereditarias, estado independiente, co-segregan la enfermedad en familias, y también se encuentran en miembros de la familia no afectados. El uso de fenotipos intermedios se considera una estrategia útil para avanzar en el conocimiento de las bases genéticas no sólo de la esquizofrenia sino de algunos rasgos neurobiológicos asociados a ésta.

b) Factores neuroquímicos

Dos de las hipótesis más influyentes en relación con la neurobiología subyacente del trastorno implican la dopamina y el glutamato. Ambas hipótesis se propusieron hace varias décadas, pero nuevas pruebas, sobre todo a partir de los estudios de imagen *in vivo* y hallazgos preclínicos sobre el papel de estos neurotransmisores, han refinado recientemente la comprensión de la naturaleza de la disfunción de la dopamina y el glutamato en la esquizofrenia (ver la revisión de Howes (2015)).

La **hipótesis dopaminérgica** se basa en un exceso de dopamina funcional. Tal como fue revisada por Howes y Kapur (2009) se basa principalmente en dos pruebas indirectas: a) que los fármacos neurolépticos ejercen su efecto terapéutico mediante el bloqueo de los receptores D₂ de la dopamina, y, correspondientemente, b) que los fármacos agonistas de la dopamina, incluyendo las anfetaminas, la cocaína y también la L-dopa, puede inducir un estado indistinguible de la esquizofrenia.

Sin embargo, la evidencia directa de la hipótesis de la dopamina es deficiente, con resultados a favor y en contra. En particular, los estudios que examinan la evidencia de un aumento de los receptores D₂ de la dopamina en el estriado en pacientes con esquizofrenia nunca tratados, tuvieron en su mayoría resultados negativos (Laruelle, 1998). Sin embargo, otros tres estudios (Laruelle *y cols.*, 1996; Breier *y cols.*, 1997; Laruelle *y cols.*, 1999) sí que encontraron pruebas de un aumento de la liberación de dopamina bajo la influencia de la anfetamina en los sujetos con esquizofrenia respecto a los sujetos sanos. Más recientemente, Howes *y cols.* (2009) encontraron un aumento de la actividad dopaminérgica estriatal en personas con síntomas psicóticos prodrómicos. Por el contrario, Shotbolt *y cols.* (2011) encontraron una capacidad de síntesis de dopamina estriatal normal en pacientes con esquizofrenia sin sintomatología marcada en ese momento, así como también en sus gemelos monocigóticos libres de enfermedad.

Las evidencias actuales apuntan que en la esquizofrenia hay una anomalía dopaminérgica subyacente, con una disfunción a nivel de la presinapsis y la relación con los síntomas del trastorno. Sin embargo, como recalcan Howes y cols. (2015) en su revisión hay hallazgos que permanecen sin resolver. Entre ellos, por ejemplo, que aproximadamente un tercio de las pacientes no responden a AP que no sean clozapina, a pesar de la alta ocupación de los receptores D₂, o que niveles supra-elevados de dopamina pueden mejorar síntomas negativos o cognitivos.

La **hipótesis de glutamato** postulaba inicialmente que en la esquizofrenia había una reducción en la transmisión del glutamato. La neurotransmisión excitatoria en el cerebro es principalmente glutamatérgica, y las neuronas glutamatérgicas suponen del 60 al 80 % de la actividad metabólica total del cerebro (Rothman y cols., 2003). Esta teoría se ha ido modificando y desarrollando con el paso del tiempo. Aunque se han implicado diversos receptores de glutamato, la hipótesis más defendida es que en la esquizofrenia habría una disfunción de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) (Stone y cols., 2007).

Esa teoría fue desarrollada inicialmente a partir del hallazgo de niveles de glutamato disminuidos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (Kim y cols., 1980), reforzada más tarde al ver que la fenilciclidina, un anestésico y droga de abuso, provocaba a menudo síntomas similares a los observados en la esquizofrenia (Javitt y Zukin, 1991). Estudios posteriores mostraron que un fármaco relacionado, la ketamina, podía inducir en voluntarios sanos síntomas semejantes a los que aparecían en la esquizofrenia. Sin embargo, la similitud de este estado inducido por la ketamina con la propia esquizofrenia ha sido cuestionada (Pomarol-Clotet y cols., 2006). Estos autores encontraron que mientras que los voluntarios en ocasiones presentaron ideación delirante bajo la influencia de la ketamina, ninguno desarrolló algo parecido a alucinaciones auditivas ni tampoco alteraciones formales del trastorno del pensamiento.

Por otra parte, aunque los primeros estudios con agonistas de glutamato afirmaron tener efectos terapéuticos en los síntomas negativos, pero no en los positivos, de la esquizofrenia (Tuominen y cols., 2005), estudios más recientes no lo han podido confirmar (Buchanan y cols., 2007).

Mientras que las pruebas de la implicación de la disfunción presináptica de dopamina en la mayoría de los casos de esquizofrenia es convincente, claramente relacionada con síntomas psicóticos positivos, la evidencia de su implicación en los síntomas negativos y cognitivos es mucho menos clara (Javitt y Zukin, 1991). En este sentido, los modelos de glutamato que incluyen el bloqueo del receptor NMDA parecen ser más capaces de explicar estos aspectos de la enfermedad (Javitt, 2010). Una combinación de la hipofunción del receptor del NMDA y de la disfunción presináptica de la dopamina, por tanto, puede proporcionar la mejor explicación de todos los aspectos clínicos de la esquizofrenia. Además, hay evidencias de que la disregulación de la dopamina en la esquizofrenia podría ser secundaria a la disfunción glutamatérgica, aunque no están identificados los circuitos o regiones cerebrales involucradas. La corteza prefrontal y el hipocampo se han sugerido como posibles localizaciones a través de las proyecciones glutamatérgicas en el cerebro medio (Christie y cols., 1985; Grace, 1991; Sesack y Pickel, 1992).

Habría por tanto dos explicaciones sobre la participación tanto de la dopamina como del glutamato en la esquizofrenia (Howes y cols., 2015). Una es que hay distintos subtipos de enfermedad, de acuerdo con los hallazgos recientes respecto a la resistencia al tratamiento AP. La otra es una hipótesis integrativa, que explicaría los síntomas positivos en términos de dopamina presináptica y los síntomas negativos y cognitivos en términos de glutamato. Por supuesto, estas teorías no son mutuamente excluyentes y hay que tener presente que el glutamato también interactúa con la dopamina (Harrison y Weinberger, 2005; Stephan y cols., 2006).

c) Factores del neurodesarrollo

Según la **hipótesis del neurodesarrollo** de la esquizofrenia, una lesión o daño cerebral en el inicio temprano de la vida permanece inactivo inicialmente, pero produce síntomas cuando interactúa con procesos de la maduración normal del cerebro que ocurre más tarde, es decir, en la adolescencia. Las propuestas clave de esta teoría son: a) que los individuos que posteriormente van a desarrollar esquizofrenia muestran un exceso de eventos adversos durante el embarazo, el nacimiento o los primeros años de vida, y b) que la lesión cerebral no es totalmente silenciosa durante la vida temprana, sino que se muestra como retrasos en el desarrollo, cambios en el comportamiento o alteraciones neurológicas menores entre otros.

Una importante línea evidencia a favor de esta hipótesis es el hallazgo de una mayor tasa de complicaciones obstétricas en los recién nacidos que posteriormente desarrollan esquizofrenia (Jones y cols., 1998; Cannon y cols., 2000), aunque otros estudios no la han encontrado (Done y cols., 1991; Buka y cols., 1993). Un metaanálisis de Cannon, Jones, y cols. (2002) encontró evidencia general en apoyo de una mayor tasa de complicaciones en el parto.

Esta hipótesis ha recibido un apoyo consistente a partir los estudios de cohorte desde el nacimiento. Estos estudios, que han seguido a niños desde el nacimiento hasta el inicio de la edad adulta o más tarde, han encontrado que los niños que más tarde iban a desarrollar esquizofrenia tenían un coeficiente de inteligencia más bajo. También que mostraban más trastornos de la conducta y ansiedad en la infancia (Done y cols., 1994; Jones, Rodgers, y cols., 1994) y mayor frecuencia tanto de retraso en el habla como de otros problemas del habla (Jones, Rodgers, y cols., 1994). Algunos de estos estudios también han referido que los niños que más tarde desarrollaban el trastorno presentaban con mayor frecuencia tics y otros trastornos motores menores (Rosso y cols., 2000) así como de haber experimentado síntomas psicóticos menores a la edad de 11 años (Poulton y cols., 2000).

d) Otros factores etiológicos

El papel de los acontecimientos vitales estresantes (*'life events'*) en relación con la aparición de episodios de psicosis se ha examinado en varios estudios. El primer estudio se llevó a cabo por Brown y Birley (Brown y Birley, 1968; Birley y Brown, 1970). Estos autores examinaron a 50 pacientes ingresados en el hospital con un episodio agudo de esquizofrenia y a un grupo control de 325 individuos sanos, apareados por edad, sexo y nivel educativo. Evaluaron la presencia en los 3 meses anteriores de ocho clases de *'life events'*. Estos eventos fueron separados entre los que eran 'definitivamente independientes', por ejemplo, la enfermedad de un familiar grave o un robo, y los que eran 'posiblemente independientes'. Estos últimos eran acontecimientos que podrían estar relacionados con la propia enfermedad del paciente, por ejemplo, perder una novia o cambiar el puesto de trabajo. Encontraron que los pacientes con esquizofrenia habían experimentado significativamente más *'life events'* que los controles (1,74 vs 0,96). Sin embargo, los autores señalaron que la mayor parte de la diferencia se debió a una mayor tasa de acontecimientos 'posiblemente independientes' (0,72 vs 0,25); las diferencias en la tasa de acontecimientos 'definitivamente independientes' (1,02 vs 0,71) no fue significativa.

En su revisión McKenna (2007) encontró otros ocho estudios sobre *'life events'* en la esquizofrenia. Cinco estudios no encontraron un aumento general de *'life events'*. Otros dos tuvieron resultados contradictorios (es decir, un aumento significativo en 3 de 10 categorías de *'life events'*, o sólo en acontecimientos no independientes). Sin embargo, el estudio de Bebbington y cols. (1993) replica los hallazgos originales de Brown y Birley, y también encontró un aumento significativo de ambos acontecimientos ('posiblemente independientes' y 'definitivamente independientes').

Hay otros factores que pueden influir como por ejemplo la **urbanicidad**. Vivir en un entorno urbano se ha encontrado que aumenta el riesgo de desarrollar esquizofrenia, incluso después de controlar otros factores tales como el consumo de drogas, el grupo

étnico y el tamaño del grupo social (van Os y cols., 2004). Un estudio en 4,4 millones de hombres y mujeres en Suecia por Sundquist y cols. (2004) mostró entre un 68 % y un 77 % mayor riesgo de psicosis para las personas que vivían en los ambientes más urbanos. Es un factor controvertido, pues la mayoría de los estudios se han realizado en países con altos niveles de ingresos, y un estudio reciente (DeVylder y cols., 2018) ha mostrado que esta asociación podría no existir en países en vías de desarrollo.

Una cuestión de gran actualidad es el posible papel del **cannabis** en la predisposición a la esquizofrenia. Esto ha sido examinado en numerosos estudios, algunos basados en grandes estudios poblacionales. Moore y cols. (2007) llevaron a cabo un metaanálisis de 35 estudios de este tipo en el que encontraron que había un mayor riesgo de presentar algún síntoma psicótico en aquellos individuos que habían consumido cannabis alguna vez (odds ratio = 1,41; IC del 95 %: 1,20 - 1,65), y que el riesgo era mayor en las personas que utilizaban el cannabis con mayor frecuencia (OR = 2,09; IC del 95 %: 1,54 - 2,84). Los autores concluyeron que las pruebas eran consistentes con la opinión de que el cannabis aumenta el riesgo de psicosis, aunque pusieron de relevancia que la cuestión de la 'causalidad inversa', es decir, que las personas que son más propensas a desarrollar psicosis puedan ser más propensas al uso de cannabis, no había sido abordado de forma correcta en los estudios previos. Por su parte, Di Forti y cols. (2009) mostraron que existía una relación positiva entre la frecuencia del uso de cannabis, así como la potencia del cannabis consumido, con el aumento del riesgo de una enfermedad psicótica.

Sobre la base de la evidencia anterior, hoy en día se sigue considerando que la esquizofrenia tiene una etiología multifactorial. La presencia de un conjunto de genes que incrementan la susceptibilidad, junto con los factores ambientales, tales como eventos adversos pre y perinatales, podrían producir cambios sutiles en el desarrollo neurológico. Estos, posiblemente en conjunción con la maduración cerebral alterada y alteraciones en las vías dopaminérgicas y glutamatérgicas, conducirían al posterior desarrollo de la enfermedad.

Tratamiento de la esquizofrenia

El descubrimiento en la década de los años 50 del siglo pasado, de la clorpromazina por Laborit (Laborit y cols., 1952) y los primeros casos tratados con éxito por Delay y Deniker (Delay y cols., 1952) convirtieron la esquizofrenia en una enfermedad tratable. Desde entonces, el tratamiento más importante en la esquizofrenia es el farmacológico, específicamente con los denominados fármacos AP.

La eficacia de la clorpromazina favoreció el desarrollo de nuevas moléculas, empezando por el haloperidol, aunque ninguna tenía una efectividad significativamente superior a la propia clorpromazina (Davis, 1985) y sí el mismo perfil general de efectos secundarios. Estos fármacos se denominaron inicialmente tranquilizantes mayores o neurolépticos.

La revolución que representó disponer de fármacos efectivos para el tratamiento de la esquizofrenia pronto quedó ensombrecida por algunas realidades. Por un lado, se vio que su eficacia como tratamiento era limitada, constatándose su eficacia sobre los síntomas positivos pero sin ningún efecto sobre los síntomas negativos, y con alrededor de un 25 % de pacientes con poca o ninguna respuesta (Goldberg y cols., 1965; Brenner y cols., 1990). Además no estaban exentos de efectos secundarios significativos, especialmente los llamados efectos secundarios extrapiramidales, incluyendo la distonía aguda, la acatisia, el parkinsonismo y la discinesia tardía, entre muchos otros (Owens, 1999).

En 1990, la clozapina, una molécula descubierta en 1967, pero cuyo uso había quedado muy restringido por el riesgo de provocar leucopenia, emergió como un nuevo y revolucionario tratamiento. Ello fue a consecuencia de un ensayo clínico realizado por Kane y cols. (1988) donde demostraron que la clozapina tenía una eficacia superior a la clorpromazina en los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento. Además de esta mayor eficacia, también se demostró que la clozapina tenía un mínimo riesgo de producir efectos secundarios extrapiramidales.

La mayor eficacia y mejor tolerabilidad de la clozapina abrió nuevas líneas de investigación en la búsqueda de fármacos con un perfil similar. Ello culminó con la aparición de la risperidona, primero de los denominados 'antipsicóticos atípicos' o de 'segunda generación' (ASG) (frente a los 'típicos' o de 'primera generación'; APG) y a los que posteriormente se han ido añadiendo nuevas moléculas como la olanzapina, la quetiapina, el amisulpiride y el aripiprazol entre otros (Edlinger y cols., 2005).

A nivel farmacológico los AP funcionan como antagonistas de los receptores D₂ de la dopamina (Coyle y cols., 2010). Diferentes evidencias sugieren que la acción más importante es la reducción de la transmisión de dopamina en el sistema dopaminérgico mesolímbico y mesocortical (Seeman, 1987), y que el bloqueo de los receptores D₂ en los ganglios basales (GB) sería el responsable de los efectos secundarios extrapiramidales de los AP, es decir, parkinsonismo, acatisia, reacciones distónicas agudas y discinesia tardía (Owens, 1999). Los ASG también bloquean los receptores D₂ de la dopamina, pero algunos también tienen efectos sobre los receptores de serotonina y otros neurotransmisores (Waddington y cols., 2003).

Los AP son muy eficaces en el tratamiento de los síntomas positivos en las fases agudas (Edlinger y cols., 2005; Kane y Correll, 2010). Por el contrario, su efecto sobre los síntomas negativos es menos marcado o mínimo (Dixon y cols., 1995; Buchanan y cols., 2010; Kane y Correll, 2010). Sin embargo, la clozapina y algunos otros ASG podrían mostrar un discreto efecto en la sintomatología negativa respecto a otros antipsicóticos (Leucht y cols., 2009). Dos meta-análisis (Davis y cols., 2003; Leucht y cols., 2009) han descubierto que, algunos ASG, además de la clozapina, tienen una discreta superioridad terapéutica sobre la clorpromazina y el haloperidol (por ejemplo, risperidona, olanzapina, amisulpiride), mientras que otros no la tendrían (quetiapina, aripiprazol). Sin embargo, la causa subyacente a la sustancial superioridad terapéutica de la clozapina continúa siendo desconocida.

Si que hay más evidencia de que el riesgo y la magnitud de los efectos secundarios (aumento de peso, aumento de la prolactina, y prolongación del intervalo QTc en el ritmo cardíaco), que varían entre los diferentes fármacos, tienden a ser más importantes en los APG que en los ASG (Buchanan y cols., 2010; Kane y Correll, 2010), aunque estos tampoco estarían exentos.

Nuevas líneas de investigación farmacológica

El hecho de que los AP existentes mejoren los síntomas positivos, pero tengan poco efecto en los síntomas negativos y cognitivos ha dado lugar a la búsqueda de nuevos fármacos que actúen en receptores serotoninérgicos, GABAérgicos y de los sistemas colinérgicos. Sin embargo, hasta la fecha, ningún medicamento de este tipo ha demostrado evidencia de su eficacia (Coyle y cols., 2010).

En la última década el grupo de fármacos que más se ha investigado son los fármacos agonistas de glutamato, resultado de la hipótesis de glutamato de la esquizofrenia. Los ensayos iniciales de estos fármacos encontraron pruebas de efecto terapéutico sobre los síntomas negativos, pero no sobre los positivos (Tuominen y cols., 2005). Sin embargo, dos grandes ensayos tuvieron resultados negativos en todas las clases de síntomas (Buchanan y cols., 2007; Lieberman y cols., 2009). Otro fármaco con acciones glutamatérgicas, el LY2140023 (también conocido como pomaglutamed) se encontró que era casi tan eficaz como la olanzapina en un ensayo por Patil y cols. (2007) y fue efectivo tanto contra los síntomas positivos como negativos. Sin embargo, otros ensayos posteriores han obtenido resultados negativos (Kinon y cols., 2011).

1.1.2. Bases neuroanatómicas de la esquizofrenia

Los estudios con técnicas de neuroimagen están mostrando capacidad para generar conocimiento sobre las bases neuroanatómicas de la esquizofrenia. Los estudios iniciales emplearon la *tomografía computerizada* (TC) y el primer estudio publicado en Lancet por Eve Johnstone (Johnstone *y cols.*, 1976) reportando un incremento de los ventrículos laterales tuvo una gran repercusión. En la actualidad, los estudios emplean técnicas de *resonancia magnética* (RM). La RM tiene una resolución muy superior y permite la diferenciación de la sustancia gris (SG) y la sustancia blanca (SB), así como la reconstrucción del cerebro completo e incluso de regiones concretas. Además, permite analizar el volumen de estructuras subcorticales como el hipocampo, la amígdala y los ganglios basales. Los nuevos estudios con RM tienen asimismo mayor rigurosidad científica con el empleo de sujetos controles apareados por edad y sexo, e incluso controlando por otros factores como el nivel educacional, el estatus socioeconómico y la etnicidad. Las dos modalidades de análisis que mayoritariamente se emplean en la actualidad en los estudios con RM son el ‘análisis por región de interés’ (ROI) y el ‘*whole-brain analysis*’. En el primero, los estudios por ROI, se seleccionan *a priori* un grupo de vóxeles o región cerebral. Esto se puede hacer creando un espacio de búsqueda pequeño (normalmente una esfera con un radio de N vóxeles) o basándose en atlas anatómicos disponibles. En los análisis ‘*whole-brain*’ no hay una selección apriorística.

Otra fuente importante de conocimiento son los estudios empleando técnicas de *neuroimagen funcional*, que incluye las técnicas de la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT), la tomografía por emisión de positrones (PET), y la resonancia magnética funcional (fRM).

Tomografía computerizada

Como decíamos, el primer estudio de imagen estructural en esquizofrenia lo llevaron a cabo Johnstone y cols. (1976) informando que una muestra de 13 pacientes con esquizofrenia crónica tenía unos ventrículos laterales significativamente más grandes que un grupo de 8 controles normales. Este hallazgo se ha replicado en la mayoría de más de 50 estudios realizados con posterioridad, como reportó Andreasen y cols. (1990). Sin embargo, la trascendencia del incremento del tamaño de los ventrículos parecía cuando menos modesta en los estudios de replicación que emplearon mayores tamaños muestrales (Weinberger y cols., 1979). Además, algunos estudios y análisis posteriores han cuestionado estos primeros estudios. Sin embargo, estudios posteriores metodológicamente más robustos (Andreasen y cols., 1990; Jones, Harvey, y cols., 1994) han establecido definitivamente la existencia de un incremento pequeño pero significativo de los ventrículos laterales.

Resonancia Magnética – Sustancia Gris

- Estudios con pacientes con esquizofrenia crónica

Diversos metaanálisis han contrastado alteraciones volumétricas. Lawrie y Abukmeil (1998) analizaron 40 estudios y hallaron diferencias con reducciones en el porcentaje medio de volumen en todo el cerebro (3%), el lóbulo temporal (6% el izquierdo; 9,5% el derecho) y el complejo amígdala / hipocampo (6,5%; 5,5%); así como un aumento en los ventrículos laterales (44%; 36%).

Un metaanálisis de 58 estudios estructurales de RM que incluyeron 1 588 participantes (Wright y cols., 2000) encontró apoyo para los siguientes cambios estructurales en la esquizofrenia: una reducción del 2% en el volumen total del cerebro y un aumento de los ventrículos laterales de alrededor del 25%. Las reducciones de volumen fueron algo

más marcadas en el lóbulo frontal (5 %), el hipocampo (6 %), el tálamo (4 %) y la amígdala (7 %). Las reducciones de volumen en el lóbulo temporal (2 - 3 %) no fueron más marcadas que las del cerebro global.

Un estudio reciente del ENIGMA Schizophrenia Working Group (van Erp y cols., 2016) analizó 2 028 pacientes con esquizofrenia y 2 540 controles sanos, evaluados con métodos estandarizados en 15 centros de todo el mundo. Encontraron que, en comparación con controles sanos, los pacientes con esquizofrenia tenían menores volúmenes en el hipocampo, amígdala, tálamo, accumbens y menor volumen intracraneal, así como volúmenes mayores del pálido y del ventrículo lateral. Los aumentos de volumen del putamen y del pálido se asociaron positivamente con la duración de la enfermedad.

- Estudios con pacientes con esquizofrenia crónica no tratados

Hay pocos estudios con pacientes con esquizofrenia crónica que no hayan estado expuestos a los AP. Liu y cols. (2014) encontraron en una muestra de 17 pacientes con esquizofrenia crónica una reducción del volumen de la sustancia gris y el grosor cortical en el lóbulo temporal. Zhang y cols. (2015) estudiaron una muestra de 25 pacientes con esquizofrenia crónica comparados con 33 controles apareados. Encontraron una disminución acelerada relacionada con la edad en el espesor cortical prefrontal y temporal, y un incremento del volumen del putamen bilateral.

- Estudios en pacientes con un primer episodio

Steen y cols. (2006) realizaron un metaanálisis de 52 estudios de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia (PEP) que incluyó 1 424 pacientes y 1 315 controles sanos. Hubo una reducción del volumen cerebral total (2,7 %) y del volumen del hipocampo (9,3 %) además del incremento del volumen de los ventrículos (33,7 % para el ventrículo

derecho, 24,7 % para el ventrículo izquierdo y 25,3 % para el tercer ventrículo). Steen y cols. (2006) también encontraron soporte para una reducción de volumen en el giro de Heschl, parte de la corteza del lóbulo temporal superior y en otras partes del lóbulo temporal.

Haijma y cols. (2013) encontraron en su metaanálisis de 283 estudios volumétricos con RM (8 327 pacientes con esquizofrenia medicados y 8 292 controles) que el volumen intracraneal estaba disminuido un 2 % y el volumen total cerebral un 2,6 %. Las diferencias eran por una reducción marcada de la sustancia gris (un 4,3 %), porque la disminución en la sustancia blanca era equivalente a la disminución del volumen intracraneal. Encontraron diferencias en los volúmenes de 33 de las 38 regiones cerebrales examinadas en los pacientes respecto a los controles: una disminución en el tejido cerebral parenquimatoso (excepto del globo pálido, que mostró un aumento de volumen) y un aumento en las estructuras de líquido cefalorraquídeo (LCR total, ventrículo lateral y especialmente del tercer ventrículo). La circunvolución temporal superior, el núcleo caudado y los volúmenes del putamen no fueron significativamente diferentes en comparación con los controles. En el mismo metaanálisis, los pacientes con un PEP no medicados (771 pacientes con esquizofrenia no medicados y 939 controles) mostraron cambios cerebrales similares, aunque no tan marcados, excepto en el núcleo caudado y en el tálamo, donde las reducciones de volumen eran más pronunciadas. Este hallazgo corrobora la evidencia de que los AP aumentan el volumen de los ganglios basales, un efecto que parece más asociado con los AP de primera generación (Chakos y cols., 1995).

Brugger y Howes (2017) realizan un metaanálisis de 108 estudios en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia que incluía a 3 901 pacientes y 4 040 controles sobre la variabilidad interindividual de los cambios de volumen cerebrales respecto a los controles. Los volúmenes medios del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales fueron mayores, mientras que los volúmenes medios de amígdala, córtex cingulado

anterior, lóbulo frontal, hipocampo, lóbulo temporal y el tálamo fueron menores en los pacientes. No hubo evidencia de alteración del volumen medio en el núcleo caudado o putamen. En el mismo estudio encontraron una mayor variabilidad en los volúmenes de cuatro estructuras cerebrales de los pacientes con esquizofrenia respecto a los controles: putamen, tálamo, lóbulo temporal y tercer ventrículo. Encontraron la misma variabilidad en los volúmenes del lóbulo frontal y del núcleo caudado, y menor variabilidad en el volumen del córtex cingulado anterior. Según los autores, la ausencia de variabilidad en esta zona en conjunción con su menor volumen indicaría el papel central que tendría el córtex cingulado anterior en la neurobiología del trastorno.

Resonancia Magnética – Sustancia Blanca

Los cambios estructurales cerebrales en la esquizofrenia parece que involucrarían no solo a SG sino también a SB. Por ejemplo, Wright y cols. (2000) encontraron evidencia de una reducción del 4 % en el volumen de SG y una reducción del 2 % en el volumen de SB en todo el cerebro. Un metaanálisis posterior (Bora y cols., 2011) de 24 estudios de morfometría basada en vóxel (VBM) con 885 pacientes que examinaban el volumen de SB en la esquizofrenia, encontraron reducciones en el extremo anterior de la cápsula interna bilateralmente y en el lóbulo temporal derecho en comparación con 883 controles sanos. Sin embargo, estos resultados no se evidenciaron en el metaanálisis más reciente de Haijma y cols. (2013), que reportaron una pérdida de SB equivalente a la disminución del volumen intracraneal.

Efectos del tratamiento antipsicótico

Respecto al tratamiento antipsicótico se ha reportado repetidamente una disminución generalizada del volumen de materia gris asociada con la duración del tratamiento AP y con la dosis acumulada (Fusar-Poli y cols., 2013; Haijma y cols., 2013). Sin embargo, estos estudios están limitados por el hecho de que la duración y la dosis acumulada de AP

pueden ser un marcador de la gravedad o de la duración de la enfermedad, por lo que dificulta diferencias si la reducción es debida a la gravedad, a la duración de la enfermedad o a la exposición a los AP. En un metaanálisis de estudios longitudinales (Vita y cols., 2015), la disminución de la materia gris estuvo directamente relacionada con la dosis acumulada de APG durante el periodo de observación, mientras que lo opuesto fue cierto para los ASG. Este hallazgo es difícil de interpretar y, como reconocen los autores, puede deberse en parte a factores de confusión, como el aumento de peso asociado con algunos ASG (Vita y cols., 2015).

Otros trabajos no encuentran reducción de la materia gris asociada con los AP. Gur y cols. (1998) estudiaron un grupo de pacientes 'naive' y encontraron únicamente una disminución del volumen en el tálamo respecto al grupo de sujetos sanos. Un estudio del consorcio ENIGMA con 2 028 pacientes, encontró que los individuos sin AP tenían un menor volumen del hipocampo en comparación con los que recibían tratamiento (van Erp y cols., 2016), resultado similar al reportado anteriormente por Szeszko y cols. (2003). Un estudio longitudinal que comparó volúmenes de materia gris en pacientes con un primer episodio antes y después del inicio del tratamiento AP, encontró que los AP minimizaron estas disminuciones, particularmente en el cuerpo estriado (Leung y cols., 2011). Otro estudio de pacientes que se estabilizaron con el tratamiento AP y se asignaron al mantenimiento del tratamiento o a la retirada del mismo, encontró que transcurrido un año no había diferencias en los parámetros volumétricos entre los dos grupos (Boonstra y cols., 2011).

Resumen

Desde hace tiempo hay evidencias de que la estructura cerebral podría estar alterada en los pacientes con esquizofrenia. Las regiones con disminución de volumen más frecuentemente referenciadas son el córtex cingulado anterior, la ínsula, el hipocampo y el tálamo (Honea y cols., 2005; Crow y cols., 2013), aunque también se han informado

de otras regiones, con variabilidad entre los estudios probablemente debidas a diferencias metodológicas.

Además de la disminución de volumen, también se han encontrado anomalías en otros parámetros, como el grosor cortical (Kuperberg *y cols.*, 2003; van Erp *y cols.*, 2018), el área de superficie cerebral (van Erp *y cols.*, 2018), la girificación cortical (Kulynych *y cols.*, 1997; Vogeley *y cols.*, 2000), la forma del hipocampo (Casanova y Rothberg, 2002; Csernansky *y cols.*, 2002), o la asimetría cerebral (Luchins *y cols.*, 1979; Crow *y cols.*, 1989).

Sin embargo, la naturaleza y relevancia clínica de estos hallazgos todavía no está clara (Bakhshi y Chance, 2015) y aún menos el rol del tratamiento AP (Goff *y cols.*, 2017). Factores genéticos (Sharma *y cols.*, 1998; Baare *y cols.*, 2001; Cannon, Thompson, *y cols.*, 2002; Brans *y cols.*, 2008; van Haren *y cols.*, 2012), la gravedad de los síntomas (Lieberman *y cols.*, 2005; van Haren *y cols.*, 2008; Ho *y cols.*, 2011; Arango *y cols.*, 2012), la duración de las recaídas (Andreasen *y cols.*, 2013), el número de semanas de ingreso hospitalario (Lieberman, Chakos, *y cols.*, 2001) y el peor funcionamiento social (Lieberman, Chakos, *y cols.*, 2001; Cahn *y cols.*, 2002; van Haren *y cols.*, 2008) se han asociado con mayores disminuciones en el volumen cerebral o con aumento en el volumen de los ventrículos laterales.

1.2. DISCINESIA TARDÍA

1.2.1. Características generales de la discinesia tardía

La discinesia tardía es un trastorno de la psicomotricidad caracterizada por movimientos involuntarios simples o complejos, repetitivos y sin sentido que típicamente afectan la cara y las extremidades, aunque puede afectar cualquier grupo muscular del cuerpo. La discinesia tardía es una hipercinesia y puede ser un efecto extrapiramidal secundario al empleo de los AP.

El término discinesia tardía aparece por primera vez en la literatura en una publicación de Faurbye de 1964 (Faurbye y cols., 1964). Unos años antes, Schonecker (1957) había descrito un síndrome de anomalías motoras en tres pacientes psiquiátricos crónicos con arteriosclerosis cerebral. Presentaban movimientos orofaciales y los tres individuos habían recibido tratamiento con clorpromazina, desde hacía unos pocos días hasta un máximo de 8 semanas, por lo que más bien podrían tardarse de discinesias agudas o iniciales. En 1959 el Dr. Jean Sigwald y cols. (Sigwald y cols., 1959) describieron cuatro pacientes, todas ellas mujeres, que habían recibido medicación antipsicótica y que presentaron movimientos orofaciales persistentes. Sin duda, la publicación más influyente fue la de Uhrbrand y Faurbye (1960) en 33 pacientes psicóticos crónicos. Además de los síntomas buco-linguo-faciales, describieron manifestaciones en otras partes del cuerpo. Las descripciones iniciales fueron reconocidas y puestas en valor por Crane (Crane y Paulson, 1967) iniciando un periodo en el que la discinesia tardía fue un tema recurrente en la literatura científica especialmente en el ámbito norteamericano.

Inicialmente el concepto de discinesia tardía estuvo relacionado estrictamente con el empleo de fármacos AP (aunque también estaba descrita desde el inicio con la reserpina). Posteriormente se han ido ampliando los posibles agentes causales como antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina,

anticonvulsivantes, antihistamínicos, antieméticos e incluso benzodiazepinas (Kaplan y Murkofsky, 1978). La clozapina es el único AP sin prácticamente riesgo de provocar discinesia tardía, y sólo se ha relacionado con ella de forma anecdótica en muy pocos casos. Por este motivo es el principal tratamiento de elección para substituir al AP en aquellos pacientes con esquizofrenia en los que aparece la discinesia tardía.

No obstante, con anterioridad a la aparición de los primeros psicofármacos ya se habían descrito alteraciones motoras (como tics, estereotipias y manierismos) muy similares a la discinesia tardía. Además, autores como Kraepelin y Bleuler reconocieron la importancia de la alteración de la psicomotricidad en la esquizofrenia y por ejemplo ambos incluyeron la Catatonia descrita unos años antes por Kahlbaum (1874) como un subtipo de esquizofrenia.

Respecto a las hipercinesias, Bleuler (1911) ya describió pacientes *“realizando todo tipo de movimientos con su dentadura..., muecas de todo tipo, y extraordinarios movimientos de la lengua y los labios”*, gesticulaciones y muecas que recoge gráficamente en otra obra posterior (Ilustración 1) (Bleuler, 1930).

La descripción que realiza Kraepelin (1919) de alteraciones de la psicomotricidad son también muy evocadoras de movimientos discinéticos:

“Los fenómenos espasmódicos de la musculatura de la cara y del habla, que a menudo aparecen, son trastornos extremadamente peculiares. Algunos de ellos se asemejan a movimientos de expresión que podemos agrupar como ‘hacer muecas’; recuerdan uno de los trastornos correspondientes a los pacientes coreicos. El nistagmo también puede pertenecer a este grupo. Conectados con estos están otros más alejados, chasqueando y haciendo clic con la lengua... [y] observamos especialmente en los músculos del labio, finas sacudidas rítmicas o relampagueantes, que de ninguna manera llevan el sello de los movimientos

voluntarios... Los dedos extendidos muestran un temblor fino. Varios pacientes llevaron a cabo continuamente extraños movimientos irregulares extendidos, irregulares y coreiformes, que creo que puedo caracterizar mejor con la expresión 'ataxia atetoidea'." (Kraepelin (1919), página 83).

Ilustración 1 Fotografías de pacientes con gesticulaciones

Manifestaciones de discinesias recogidas en la época pre-farmacológica (Bleuler, 1930)



Por otra parte, se han ido acumulando algunas evidencias de que pacientes con esquizofrenia que no han recibido tratamiento AP presentan cuadros similares a la discinesia tardía. Es la denominada 'discinesia espontánea'. Diversos autores (Waddington, 1984; Rogers, 1992; Owens, 2014) han recogido descripciones convincentes de presencia de movimientos involuntarios similares en pacientes con esquizofrenia de la era previa a la aparición de los tratamientos AP.

Diversos estudios actuales han confirmado la existencia de las 'discinesias espontáneas'. Así, Owens y cols. (1982) encontraron en una población de 510 pacientes institucionalizados, 47 pacientes que nunca habían tomado tratamiento con AP y

describieron movimientos involuntarios del tipo discinesia tardía en un 43 % de ellos (Owens y cols., 1982). Por su parte, McCreddie y cols. (1996) encontraron una prevalencia del 38 % en una muestra de pacientes con esquizofrenia crónica en zonas rurales de India sin tratamiento previo. Asimismo, datos de estudios con primeros episodios psicóticos que no han estado expuestos a tratamiento AP también indican que las discinesias pueden estar presentes aunque con incidencias mucho menores, alrededor del 4 % (Fenton, 2000).

Prevalencia

Las estimaciones sobre la prevalencia de la discinesia tardía son muy dispares con estudios que reportan valores muy variables, que pueden oscilar desde un 0,5 % a un 41 % en unos, hasta un 72 % en otros. Kane y Smith (1982) revisaron los estudios existentes hasta esa fecha y estimaron una media del 20 %, y este valor fue posteriormente refrendado en otros dos grandes y rigurosos estudios (Woerner y cols., 1991; Muscettola y cols., 1993). El riesgo estimado para los APG es del 3 - 5 % por año de exposición (al menos para los primeros 5 años) (Kane y cols., 1982) siendo inferior para los ASG (Correll y cols., 2004).

El desarrollo de los ASG se esperaba que comportara una reducción de la incidencia de la discinesia tardía (Tarsy y cols., 2011; Cloud y cols., 2014; Lerner y cols., 2015). Sin embargo, la discinesia tardía sigue siendo un problema en los pacientes que requieren algún tipo de tratamiento AP. Un estudio prospectivo (Woods y cols., 2010) que involucró a 352 pacientes en tratamiento psiquiátrico ambulatorio encontró que la incidencia de la discinesia tardía de los APG versus los ASG encontró un mayor riesgo con los APG, pero que también existía con los ASG (ratio = 0,68; IC del 95 %: 0,29 - 1,64), y la incidencia de discinesia tardía permanece relativamente estable desde los años 1980. Una revisión (Correll y Schenk, 2008) de los 12 estudios que informaron de la prevalencia y la incidencia de discinesia tardía asociadas a los APG versus los ASG confirmaron que la discinesia tardía ocurre de manera significativamente menos

frecuente en los pacientes tratados con ASG. La tasa de prevalencia de discinesia tardía para ASG fue del 13,1 % en comparación con una tasa de prevalencia del 32,4 % para las APG ($p < 0,0001$). La tasa de incidencia anualizada de discinesia tardía en todos los estudios fue del 3,9 % para los ASG y del 5,5 % para los APG.

Más recientemente, Carbon *y cols.* (2017), encuentran en su metaanálisis de 41 estudios que involucran a 11 493 pacientes unas prevalencias de discinesia tardía significativamente superiores en los pacientes expuestos a APG (30 %; IC del 95 %: 26,4 % - 33,8 %; $p = 0,002$) que en los expuestos a los ASG (20,7 %; IC del 95 %: 16,6 % - 25,4 %). Sin embargo, en los 4 estudios que restringieron la muestra a pacientes con esquizofrenia que no habían recibido nunca tratamiento con APG, la prevalencia de la discinesia tardía fue del 7,2 %.

Un factor emergente que puede tener repercusiones sobre la aparición de la discinesia tardía es la expansión en el empleo de los ASG en otras indicaciones psiquiátricas más allá de la esquizofrenia, como puede ser el trastorno bipolar, el trastorno depresivo mayor refractario, el autismo o el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Strassnig *y cols.*, 2017; Kane *y cols.*, 2018).

De los diferentes factores de riesgo descritos por Jankelowitz (2013) (Tabla 3), la edad es el factor de riesgo sobre el que hay un mayor consenso, y parece el transcurso de los años no solo aumentaría su probabilidad sino también su gravedad (Owens, 2014). El riesgo también parece mayor con los APG que con los ASG (Correll *y cols.*, 2004). El sexo femenino (Merrill *y cols.*, 2013) y pertenecer a una etnia diferente a la caucásica (Tenback *y cols.*, 2009) se han relacionado asimismo con un mayor riesgo. La aparición de parkinsonismo o efectos extrapiramidales, la duración del tratamiento antipsicótico, la predominancia de los síntomas negativos, tener diabetes mellitus o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) podrían comportar también un mayor riesgo de

desarrollar discinesia tardía (Crane, 1972; Gerlach, 1979; Kane y cols., 1982; Tenback y cols., 2009).

Tabla 3 Factores de riesgo para el desarrollo de discinesia tardía (Jankelowitz, 2013)

Factores de riesgo para el desarrollo de discinesia tardía

- Edad avanzada
- Sexo femenino
- Etnia afroamericana
- Trastorno del estado de ánimo preexistente
- Trastorno cognitivo
- Abuso de alcohol o sustancias
- Mayor dosis / uso prolongado de antipsicóticos
- Tratamiento con agentes neurolépticos típicos
- Uso de litio o antiparkinsonianos
- Aparición temprana de síntomas extrapiramidales
- Diabetes
- Positividad del VIH

Los movimientos involuntarios que caracterizan a la discinesia tardía pueden aparecer en cualquier grupo muscular del organismo, aunque característicamente afectan con más frecuencia el tercio inferior de la cara y la lengua.

Las **discinesias orofaciales** son las más frecuentes, presentes entre un 60 - 80 % de los pacientes, y es especialmente frecuente en los mayores de 50 años, en quienes tienden a aparecer de forma relativamente aislada (Owens, 2014). Los síntomas nucleares son los movimientos de masticación y laterales de la mandíbula. Los movimientos tienden a aparecer rítmicamente, con una cadencia más o menos fija. Estos se pueden acompañar de movimientos de los labios y de la lengua, incluyendo la protusión de la misma, gesticulaciones de la cara, entrecejo o zonas periorbitarias. Las discinesias orolinguales

pueden afectar a la comunicación, la respiración e incluso la deglución y a la ingesta de comida (Strassnig y cols., 2017).

Ilustración 2 Enferma con gesticulaciones faciales

Manifestaciones de discinesias recogidas en la época pre-farmacológica (Kihn y Luxenburger, 1940)

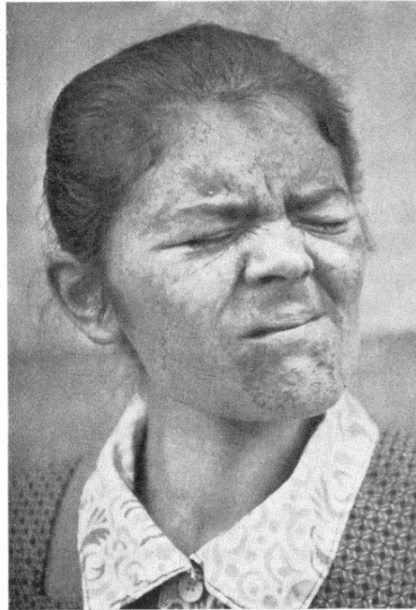


Abb. 15. Katatonie. Sperrung. Negativismus. Stereotypie. (Anstalt Stadtroda.)

Las **discinesias de las extremidades y del tronco** son más frecuentes en individuos jóvenes, y son especialmente características de la discinesia tardía en niños. Movimientos del tipo ‘tocar la guitarra’ o ‘tocar el piano’ son frecuentes, y pueden acompañarse de posturas distónicas de los dedos, así como movimientos de pronación y supinación de los antebrazos y las muñecas. Movimientos similares pueden aparecer en las piernas y en los pies. El tronco puede estar afectado en forma de balanceo, movimientos de torsión o empuje de la pelvis.

La discinesias de las extremidades superiores pueden afectar las capacidades del individuo para realizar las actividades del día a día. La disminución de la funcionalidad dificulta las habilidades motoras finas y complica la realización de tareas simples como

escribir, manejar dinero, usar el móvil, preparar alimentos o el cuidado personal. Las de las extremidades inferiores pueden interferir con la marcha o alterar el equilibrio (Strassnig y cols., 2017).

Tabla 4 Presentaciones frecuentes de la discinesia tardía

Presentaciones motoras frecuentes de la discinesia tardía

Discinesias orofaciales (síndrome buco-linguo-mandibular)

- Protrusión o torsión de la lengua
- Movimientos de golpeteos, fruncimiento o chupeteo de los labios
- Inflado de las mejillas
- Movimientos de masticación laterales de la mandíbula
- Muecas

Movimientos del tronco y las extremidades

- Movimientos estereotípicos coreo-atetoides, sin sentido
- Atetosis de las extremidades
- Distonías axiales y de extremidades
- Anormalidades de la marcha
- Lordosis
- Balanceo
- Encogimiento de hombros
- Movimientos rotatorios de la pelvis

Los pacientes con discinesia tardía a menudo tienen un bajo *insight* de los movimientos involuntarios asociados: hasta la mitad o dos tercios de los pacientes con discinesia tardía no son conscientes de sus movimientos involuntarios (Macpherson y Collis, 1992; Chong y cols., 2001; Emsley y cols., 2011). Tal vez sea una combinación debida al deterioro cognitivo que se ha asociado con la discinesia tardía y con la propia enfermedad mental grave en general (Emsley y cols., 2011).

La asociación entre la disfunción cognitiva y la discinesia tardía se ha evaluado en diferentes estudios. Waddington y cols. (1993) exploraron a 64 pacientes ambulatorios con esquizofrenia y encontraron una asociación significativa entre la discinesia tardía orofacial y la disfunción cognitiva medida por el Trail Making Test B ($p < 0,01$). En un pequeño estudio de pacientes con esquizofrenia, Baribeau y cols. (1993) encontraron que los pacientes que presentaban trastornos formales del pensamiento tenían discinesia orofacial más grave así como mayores déficits atencionales / cognitivos. En general, aunque estos estudios vinculan la discinesia tardía y el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia, se ven limitados por el empleo de muestras relativamente pequeñas y por las pruebas neuropsicológicas aplicadas, que solo abarcaron un número limitado de dominios cognitivos o eran relativamente insensibles. En un estudio más reciente, Wu y cols. (2013) evaluaron 206 pacientes con esquizofrenia crónica, 102 de los cuales tenían discinesia tardía, y 104 controles con una batería neuropsicológica más amplia, la batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico (RBANS; *'Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status'*) (Randolph y cols., 1998). Los participantes con discinesia tardía obtuvieron puntuaciones más bajas de forma significativa en los índices de la RBANS visoespaciales / construcción, atención y total ($p < 0,001$).

Diagnóstico de discinesia tardía: criterios operativos e instrumentos de evaluación

Los criterios diagnósticos del DSM-5 para la discinesia tardía (APA, 2013) (Tabla 5) establecen que para recibir este diagnóstico, un individuo debe exhibir movimientos atetoides o coreiformes involuntarios que duran al menos varias semanas y que hayan aparecido tras el empleo de AP de por lo menos algunos meses de duración.

Tabla 5 Criterios diagnósticos DSM-5 para discinesia tardía

333.85 (G24.01) Discinesia tardía

Movimientos atetoides o coreiformes involuntarios (que duran al menos unas semanas) generalmente de la lengua, la parte inferior de la cara y la mandíbula, y las extremidades (aunque en ocasiones afecta a los músculos de la faringe, el diafragma o el tronco) debidos al uso de un neuroléptico durante al menos unos meses.

En personas de edad avanzada, los síntomas pueden aparecer después de un período más corto de medicación. En algunos pacientes, pueden aparecer movimientos de este tipo tras la suspensión, o después del cambio o la reducción de la dosis de neurolépticos, en cuyo caso la afección se *denomina discinesia que aparece con la retirada de los neurolépticos*. Como esta discinesia suele ser limitada en el tiempo y dura menos de 4-8 semanas, la discinesia que persiste durante más tiempo se considera discinesia tardía

Sin embargo, los criterios más ampliamente utilizados son los desarrollados por John Kane y su colega Nina R. Schooler (Schooler y Kane, 1982), conocidos como los *criterios de Schooler-Kane* (Tabla 6), originalmente destinados a entornos de investigación, pero cuyo uso se ha consolidado ampliamente en la práctica clínica (Caroff y cols., 2011). Para recibir un diagnóstico de discinesia tardía de acuerdo con los criterios diagnósticos de Schooler-Kane un paciente debe presentar movimientos involuntarios ‘moderados’ en una o más áreas del cuerpo, o ‘leves’ en dos o más áreas del cuerpo.

Tabla 6 Criterios de Schooler-Kane

Criterios de Schooler-Kane

1. El paciente debe haber tomado durante al menos 3 meses medicación antipsicótica, de forma continua o discontinua.
 2. El paciente debe exhibir movimientos anormales e involuntarios de intensidad 'moderada' o mayor en una o más regiones del cuerpo, o de intensidad leve en 2 o más regiones del cuerpo, de acuerdo con una escala de calificación estandarizada.
 3. Ausencia de cualquier otra potencial causa del trastorno
-

Los criterios de Schooler-Kane además son útiles por que dividen el diagnóstico en las siguientes 6 categorías para reflejar la naturaleza progresiva de discinesia tardía: (1) discinesia tardía probable, (2) discinesia tardía probable enmascarada, (3) discinesia tardía transitoria, (4) discinesia tardía retirada, (5) discinesia tardía persistente y (6) discinesia tardía persistente enmascarada.

La presencia de estos movimientos debería determinarse mediante una exploración de los síntomas motores estandarizada (véase Anexo Exploración motora estandarizada) y puntuándolos en una escala adecuada. Entre los diferentes instrumentos existentes, las más ampliamente empleadas son la Escala de Evaluación de la Discinesia Tardía (TDRS; '*Tardive Dyskinesia Rating Scale*') (Simpson y cols., 1979), la Escala de Evaluación de Síntomas Extrapiramidales (ESRS; '*Extrapyramidal Symptoms Rating Scale*') (Chouinard y cols., 1980) y la Escala de Movimientos Involuntarios (AIMS; '*Abnormal Involuntary Movement Scale*') (Guy, 1976).

Estas escalas son herramientas de detección, pero no de diagnóstico. Son útiles para identificar los signos y síntomas del movimiento involuntario y evaluar la gravedad de

estos movimientos, pero deben usarse junto con los criterios de diagnóstico. Las escalas de calificación también son útiles para facilitar la comunicación entre los pacientes y los médicos con respecto a los síntomas y a los efectos adversos del tratamiento que experimentan los pacientes. Los pacientes pueden ser reacios o incapaces de compartir estos síntomas voluntariamente, y los médicos pueden subestimar su presencia en los pacientes. El uso regular de escalas de evaluación podría ayudar a resolver estos problemas al brindar información sobre la gravedad, frecuencia e impacto de los trastornos del movimiento involuntario y ayudar a los pacientes reconocer y describir sus síntomas.

La **TDRS** (Simpson y cols., 1979), específica para discinesia tardía, se desarrolló tanto en versión larga (34 ítems) como abreviada (13 ítems) para ayudar a los médicos a describir la amplitud del síndrome discinesia tardía y cuantificar el trastorno. Los 34 ítems se distribuyen por áreas (cara, extremidades superiores, extremidades inferiores, cuello y tronco, todo el cuerpo) en una escala de 6 puntos (de 0 = Ausente a 5 = Grave)

La **ESRS** (Chouinard y Margolese, 2005) consta de 41 ítems agrupados en 4 subescalas. Ello incluye los 7 ítems de la Subescala I (cuestionario de síntomas extrapiramidales), 17 ítems de la subescala II (Parkinsonismo/Acatisia), 10 ítems de la parte III (disonía) y 7 ítems de la parte IV (discinesia). Hay además 4 preguntas de impresión global para evaluar los tipos de trastornos del movimiento inducidos por fármacos. El cuestionario de evaluación subjetiva de los síntomas extrapiramidales se puntúa en una escala de 4 puntos (0 = Ausente; 1 = Leve, 2 = Moderado, 3 = Grave), mientras que los restantes 34 se puntúan en una escala de 7 puntos (de 0 = Ausente a 6 = Grave). Los autores publicaron años después un manual para su correcta administración (Chouinard y Margolese, 2005).

La **AIMS** (Guy, 1976) fue desarrollada por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) estadounidense como una herramienta de investigación, pero debido a su utilidad para

identificar los movimientos anormales e involuntarios característicos de la discinesia tardía, se ha recomendado ampliamente su uso en la práctica clínica para detectar los movimientos involuntarios necesarios para el diagnóstico de discinesia tardía usando los criterios de Schooler-Kane. La AIMS evalúa 10 ítems en una escala de 5 puntos (0-4: Ninguno, Mínimo, Leve, Moderado, Severo): los ítems 1 a 4 evalúan los movimientos orofaciales, los ítems 5 a 7 los presentes en las extremidades y el tronco, mientras que los ítems 8 a 10 miran la gravedad general, la repercusión que comportan y el distress que genera en el paciente. Hay además 2 preguntas adicionales (de respuesta sí/no) que revisan problemas con los dientes o las dentaduras postizas. Los 7 primeros ítems que evalúan los movimientos anormales en la cara, las extremidades y el tronco, generalmente se suman para formar una puntuación total de discinesia.

Tratamiento de la discinesia tardía

Sobre la base de las diferentes teorías de la patogénesis de la discinesia tardía se han probado numerosos fármacos, por ejemplo, amantadina, clonazepam, ginkgo Biloba, propranolol, piracetam y vitaminas no reguladas entre muchos otros (Witter y cols., 2017). En muchos de ellos las limitaciones metodológicas han dificultado contrastar adecuadamente su eficacia (Kazamatsuri y cols., 1972). Algunos de estos agentes posiblemente tengan efectos positivos sobre la discinesia tardía, especialmente la amantadina (nivel C, posiblemente efectivo), el clonazepam (nivel B, probablemente efectivo) y el Ginkgo Biloba (nivel B) (Bhidayasiri y cols., 2013), aunque todavía no se han llevado a cabo ensayos adecuadamente controlados y replicados para la mayoría de ellos y los niveles de evidencia son bajos para la mayoría de ellos (Bhidayasiri y cols., 2013; Alabed y cols., 2018; Essali y cols., 2018; Soares-Weiser y cols., 2018; Tammenmaa-Aho y cols., 2018).

Otros tratamientos que se han reportado en series de casos son el tratamiento con toxina botulínica, terapia electroconvulsiva y estimulación cerebral profunda con target

en el GPI, está última la única con un cierto nivel de evidencia (nivel de recomendación C) (Bhidayasiri y cols., 2013; Niemann y Jankovic, 2018).

El primer fármaco específico empleado para el tratamiento de la discinesia tardía fue la tetrabenazina (Kobayashi, 1977), un fármaco desarrollado en la década de 1950 e inicialmente usado como AP. Sin que tuviera la aprobación para esta indicación se empleaba fuera de ficha técnica como tratamiento de la discinesia tardía (Kaur y cols., 2016).

En el año 2017, dos moléculas relacionadas, la valbenazina y la deutetrabenazina demostraron una eficacia moderada o alta en diferentes ensayos clínicos (Fernandez y cols., 2017; Kane y cols., 2017) y fueron aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*'Food and drug Administration'*; FDA) con la indicación para el tratamiento de la discinesia tardía.

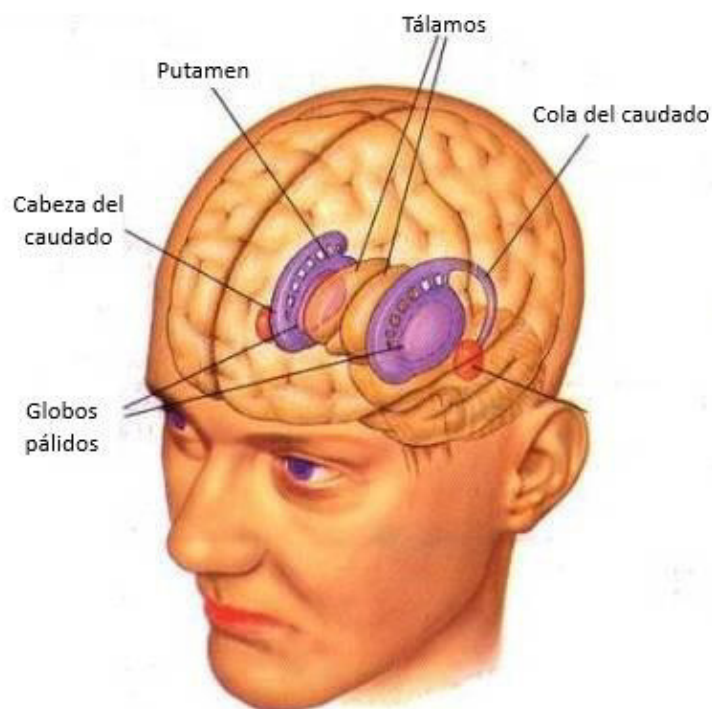
El mecanismo de acción de estas moléculas tiene que ver con los transportadores vesiculares de monoaminas (VMAT). Las VMAT son proteínas intracelulares de la membrana presináptica que tienen un papel fundamental en el empaquetado, almacenamiento y liberación de DA y otras monoaminas (Eiden, 2000). Tanto la valbenazina y la deutetrabenazina, así como la tetrabenazina, son inhibidores reversibles de la VMAT2. La VMAT2 facilita la incorporación presináptica de monoaminas en las vesículas sinápticas. Cuando la DA no se absorbe en la vesícula presináptica debido al bloqueo por un inhibidor de la VMAT2, es degradada por la enzima monoaminoxidasa, lo que resulta en una disminución de su disponibilidad para la liberación fásica. De hecho, los inhibidores de la VMAT2 han mostrado resultados prometedores para el tratamiento de los trastornos por movimientos hiperkinéticos y, por ejemplo, la tetrabenazina y la deutetrabenazina están aprobados en los Estados Unidos para el tratamiento de la corea de Huntington.

1.2.2. Sustratos neurofisiológicos de la discinesia tardía

Estructura anatómica de los ganglios basales

Desde un punto de vista anatómico, el término ganglios basales (GB) se refiere a los núcleos de sustancia gris situados en la base de los hemisferios cerebrales, pero se aplica preferentemente a un grupo de núcleos subcorticales interconectados que comprenden el estriado (caudado y putamen), el núcleo subtalámico (NST), el globo pálido (segmento interno, segmento externo y pálido ventral) y la sustancia negra (SN) (subdividida en una pars compacta y una pars reticulada)

Ilustración 3 Representación esquemática de la localización cerebral de los GB

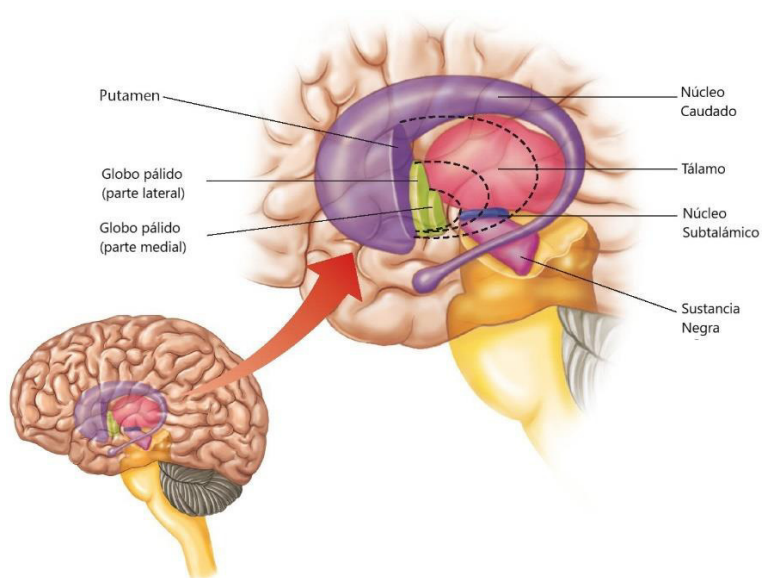


Como el NST y la SN no han desempeñado un papel en los estudios de los ganglios basales psiquiátricos hasta ahora, esta revisión se centrará en el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido. El núcleo lenticular, también llamado núcleo lentiforme, se compone de putamen y globo pálido, que son difíciles de separar debido a su estrecha

relación anatómica. El término 'estriado' incluye el núcleo caudado y el putamen, que tienen una estrecha relación funcional siendo los dos principales núcleos de entrada.

El estriado recibe, junto con el NST, la mayor parte de las aferencias extrínsecas a los ganglios basales, la mayor parte provenientes de la corteza cerebral. El 95 % de las neuronas del estriado proyectan sobre otros núcleos de los ganglios de la base mediante el neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA). También contiene interneuronas, no proyectadoras, que contienen otros neurotransmisores como la acetilcolina.

Ilustración 4 Ganglios basales

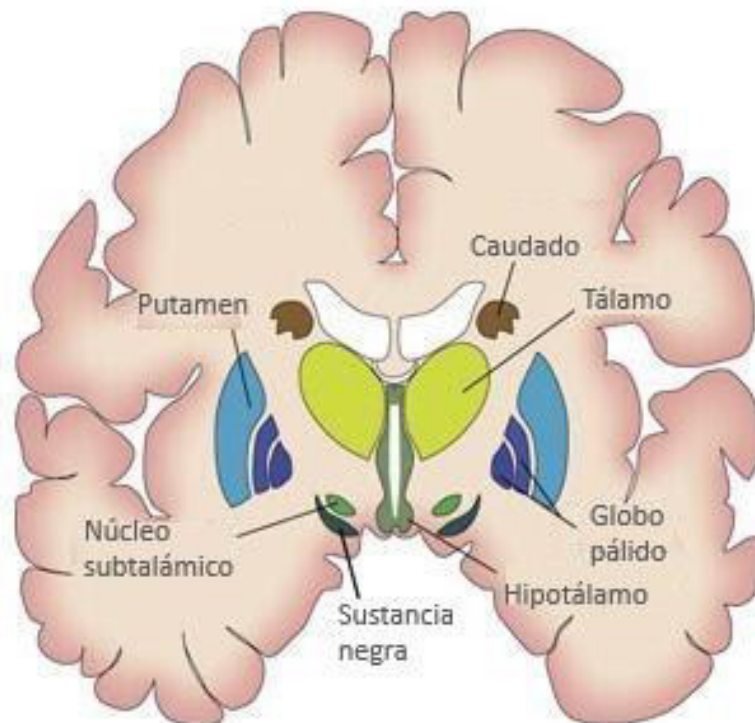


El globo pálido tiene una porción ventral y otra dorsal. La porción dorsal se divide en en los segmentos interno (GPi) y externo (GPe). El GPi es junto con la sustancia negra reticulada una de las principales fuentes de eferencias de los ganglios basales.

El modelo clásico de la estructura funcional de los ganglios de la base se ha fundamentado en los siguientes principios (Rodríguez-Oroz y cols., 2007):

- El estriado dorsolateral es la puerta de entrada del circuito motor recibiendo aferencias glutamatérgicas desde áreas motoras corticales. El origen del circuito motor tiene lugar en áreas motoras precentrales y áreas sensitivas postcentrales que proyectan de manera somatotópicamente organizada al putamen dorsolateral y al NST.
- La modulación dopaminérgica tiene lugar en el estriado. Mediante poblaciones neuronales diferentes del estriado el circuito se subdivide en una 'vía directa' que expresa sustancia P, dinorfina y receptores dopaminérgicos de la familia D₁ que proyectan directamente al GPi y SN reticulata. Las neuronas de la 'vía indirecta' coexpresan encefalina y receptores dopaminérgicos de la familia D₂ y proyectan al GPe, que a su vez actúa directamente sobre el GPi mediante acción inhibitoria e indirectamente a través de una sinapsis interpuesta con el NST que excita al GPi.
- Estas vías son funcionalmente opuestas en los núcleos de salida de los GB (inhibición a través de la vía directa y excitación a través de la vía indirecta). La dopamina modula la acción glutamatérgica de las proyecciones corticoestriatales de forma dual, excitando las neuronas D₁ de la vía directa e inhibiendo las neuronas D₂ de la vía indirecta.
- Los núcleos de salida inhiben tónicamente los núcleos ventral anterior y lateral del tálamo, reduciendo la acción excitadora de las proyecciones talamocorticales y espinales.
- La reducción de la actividad de los núcleos de salida de los GB conduce a la facilitación del movimiento, mientras que el aumento en la misma produce inhibición del movimiento.

Ilustración 5 Representación de los ganglios basales en un corte cerebral coronal



Patofisiología de la discinesia tardía

Aunque se han propuesto numerosas teorías, el mecanismo exacto por el que se produce la discinesia tardía sigue siendo desconocido. El bloqueo de la dopamina es el factor instigador subyacente más reconocido, los efectos posteriores son inciertos. Se cree que los efectos deletéreos principalmente involucran directa o indirectamente a las neuronas motoras de la vía nigroestriatal (Shireen, 2016). Siguiendo a Witter y cols. (2017) mencionaremos cuatro mecanismos teóricos específicos: (a) supersensibilidad del receptor de dopamina postsináptico; (b) neuronas estriatales GABAérgicas poco activas; (c) plasticidad sináptica maladaptativa; y (d) neurodegeneración de sistemas de neurotransmisores dentro de la vía motora. Si bien existe cierta superposición entre ellos, cada una de estas teorías aborda un mecanismo específico y único con diferentes grados de evidencia y valor explicativo. Ninguna de estas teorías ofrece una explicación

completa, y probablemente la discinesia tardía es el resultado de una combinación de algunas o todas estas teorías.

- a) **Supersensibilidad del receptor postsináptico de la DA.** Esta teoría está respaldada por el hecho de que la supresión abrupta de los AP puede causar discinesia tardía. Además, cuando los síntomas de la discinesia tardía se desarrollan durante el curso del tratamiento con una dosis establecida de un AP, el aumento de la dosis del propio AP en ocasiones puede mejorar los síntomas de discinesia tardía, aunque por un período corto (Waln y Jankovic, 2013). Si bien esta teoría tiene un valor explicativo significativo, no explica el hecho de que los síntomas pueden persistir durante años después de que se hayan interrumpido los bloqueadores de la DA, ya que se esperaría que la eliminación del bloqueo de la DA produjera una disminución compensatoria en la densidad del receptor postsináptico y, por lo tanto, una atenuación de los síntomas.

- b) **Neuronas GABAérgicas disfuncionales.** Otra teoría es que el bloqueo de la DA reduce la actividad de las neuronas GABAérgicas nigroestriatales que regulan las vías directas e indirectas de los ganglios basales (Gunn y cols., 1984; Margolese y cols., 2005; Albed y cols., 2018). Los estudios que informaron la mejoría de los síntomas de la discinesia tardía con el uso de clonazepam (Thaker y cols., 1990) otorgan plausibilidad a esta teoría.

- c) **Plasticidad sináptica inadaptada.** La combinación de la sensibilidad alterada del receptor de DA junto con el estrés oxidativo relacionado con el bloqueo de la DA causa una plasticidad sináptica inadaptada dentro de las neuronas nigroestriatales, y como con la teoría GABAérgica, las vías motoras directas e indirectas de los ganglios basales se desequilibran (Teo y cols., 2012). Esta teoría podría explicar la persistencia prolongada de la discinesia tardía a pesar de la eliminación de los agentes bloqueadores de la DA.

- d) **Neurodegeneración de sistemas de neurotransmisores.** Finalmente, la teoría de la neurodegeneración sugiere que el aumento del metabolismo de la DA como resultado del bloqueo de los receptores de DA aumenta el estrés oxidativo y la formación de radicales libres, lo que a su vez causa peroxidación lipídica y daña directamente las neuronas dentro de los ganglios basales (Kiriakakis y cols., 1998; Shi y cols., 2016).

Las discinesias espontáneas en pacientes con esquizofrenia sin exposición a los AP (pacientes 'naive') sugiere que existe una vulnerabilidad inherente (posiblemente hereditaria) en los mecanismos de plasticidad sináptica dependientes de NMDA de los sistemas motores cortico y subcorticales de los pacientes con esquizofrenia; los antipsicóticos simplemente interactúan con esta vulnerabilidad. Esta idea sería complementaria a la 'hipótesis del neurodesarrollo' de la esquizofrenia (Murray y Lewis, 1987; Owen y cols., 2011). Esta hipótesis propone que la anomalía en una etapa temprana del desarrollo neurológico pone al individuo en riesgo de desarrollar psicosis. Los signos neurológicos menores ('*neurological soft signs*') (Dazzan y cols., 2006; Whitty y cols., 2009; Peralta y cols., 2011), las discinesias espontáneas (Whitty y cols., 2009; Peralta y cols., 2010) y un bajo coeficiente intelectual (CI) (Peralta y cols., 2011) son evidencias circunstanciales de las anomalías difusas de la función cerebral en pacientes con esquizofrenia. Algunas CNVs raras asociadas con la esquizofrenia también muestran la relevancia de los genes implicados en la función postsináptica y la plasticidad (Kirov y cols., 2012; Lips y cols., 2012), proporcionando un vínculo entre la teorías del neurodesarrollo y las teorías glutamatérgicas de la esquizofrenia (Deakin y cols., 1989; Krystal y cols., 1994; Abi-Saab y cols., 1998; Moghaddam y Adams, 1998; Moghaddam, 2003; Pitcher y cols., 2011), así como con la 'hipótesis de la plasticidad sináptica de las discinesias tardías' (Teo y cols., 2012).

La teoría sobre la alteración de la plasticidad cerebral propuesta por Teo y cols. (2012) sostiene que la plasticidad sináptica mediada por una NMDA inadaptada (en el

neocórtex y/o en el cuerpo estriado) proporcionaría el eslabón perdido sobre cómo la hipersensibilización dopaminérgica y la disfunción interneuronal estriatal debida a la exposición crónica a los AP podrían conducir a discinesia tardía. Una posible secuencia de eventos es que el uso crónico de AP produce una hipersensibilización de los receptores D₂ en las interneuronas del cuerpo estriado. Esto comporta secundariamente efectos sobre la plasticidad sináptica de las sinapsis glutamatérgicas en las interneuronas estriatales, dando como resultado un desequilibrio de la vía directa e indirecta, que, a su vez, produce una salida anormal hacia la corteza sensitivo-motora. Paralelamente, en el neocórtex, el uso crónico de AP también provoca una desadaptación de plasticidad sináptica. Esta plasticidad sináptica desadaptada en el neocórtex, combinada con una producción anormal de los ganglios basales, causa alteraciones en la integración sensoriomotora, produciendo una codificación errónea de los programas motores y los movimientos anormales.

Aportaciones de la neuroimagen

Desde su aparición, la neuroimagen se incorporó como una herramienta para intentar localizar las posibles alteraciones estructurales que subyacen a la discinesia tardía, habiéndose empleado tanto la TC en los primeros estudios como posteriormente la RM.

Ilustración 6 *Resonancia magnética: cortes sagitales y corte coronales*

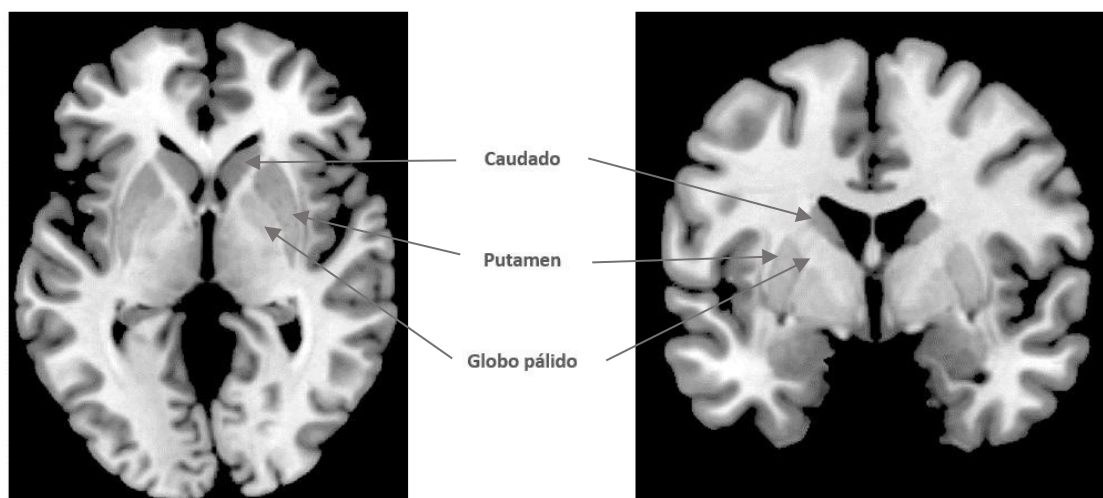
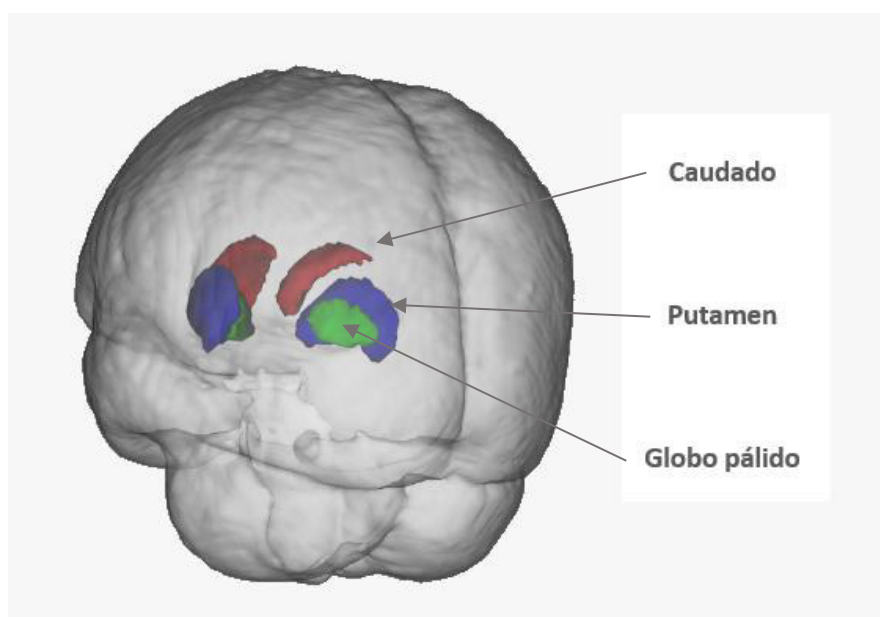


Ilustración 7 *Resonancia magnética: reconstrucción volumétrica de los GB*



Estudios de pacientes con discinesia tardía en tratamiento con AP

El primer estudio referenciado con TC es el de Gelenberg (1976) que estudió ocho pacientes con discinesia tardía sin referir alteraciones estructurales. Sin embargo, el estudio más significativo de esta primera época es el de Bartels y Themelis (1983) que estudiaron a 29 pacientes con esquizofrenia y discinesia tardía en tratamiento AP de larga duración apareados por edad y sexo con sujetos sanos. Encontraron diferencias significativas en el ancho del tercer ventrículo (DT mayor que C), la distancia bicaudada (DT mayor que C), el área calculada de la cabeza del núcleo caudado (DT menor que C) y el área del núcleo lenticular (DT menor que C). Sin embargo, estudios posteriores (Hoffman y Casey, 1991) no confirmaron estos hallazgos. En resumen, los estudios con TC no han contribuido significativamente al estudio de la discinesia tardía.

Con resonancia magnética, el estudio más importante empleando medidas de volumen convencional (análisis por zonas de interés, ROI) es el de Mion y cols. (1991), quienes reportaron un menor volumen del caudado en los pacientes con discinesia tardía respecto a los controles. Sin embargo, otros dos estudios posteriores no encontraron diferencias. Elkashef y cols. (1994) emplearon RM para medir los volúmenes del caudado, putamen y globo pálido de 25 pacientes con esquizofrenia (17 hombres y 8 mujeres) y 26 sujetos sanos emparejados por edad y sexo (18 hombres y 8 mujeres). Los pacientes con esquizofrenia tenían volúmenes del pálido bilateral y el putamen derecho significativamente mayores que los sujetos del grupo control. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los subgrupos de pacientes con esquizofrenia con y sin discinesia tardía en el volumen de cualquiera de las tres estructuras. Waddington y cols. (1995) determinaron la atrofia cortical, las hiperintensidades de señal y el volumen ventricular lateral mediante resonancia magnética en 47 pacientes con esquizofrenia, sin encontrar diferencias entre los pacientes que tenían discinesia tardía respecto a los que no tenían discinesia tardía.

Estudios de pacientes con discinesia tardía sin tratamiento

Sólo hay un par de trabajos que han estudiado a pacientes con esquizofrenia y discinesia tardía y que previamente no hubieran recibido tratamiento AP, los dos realizados con medidas de volumen convencionales con RM. McCreddie y cols. (2002) reportaron un incremento del 11 % en el tamaño del núcleo lenticular (que incluye el putamen y el pálido) en los pacientes con discinesia tardía respecto al grupo control. Concluyeron que los pacientes con discinesia tardía podían tener unas alteraciones estriatales que representaran un subgrupo de los pacientes con esquizofrenia. Mittal y cols. (2010) evaluaron con RM a 30 pacientes con un síndrome prodrómico de psicosis y encontraron una correlación negativa significativa exclusivamente entre la puntuación de la discinesia y el volumen del putamen. Estos resultados fueron similares cuando se excluyeron seis sujetos que habían recibido tratamiento AP.

Hasta nuestro conocimiento, no existen estudios previos realizados con las técnicas más actuales de '*whole brain voxel-based morphometry*'.

2. Objetivos e Hipótesis

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1. Objetivos

El objetivo general era profundizar en el conocimiento de los correlatos neuroanatómicos estructurales de la discinesia tardía en la esquizofrenia.

Específicamente el estudio quería comparar si existían cambios estructurales cerebrales asociados a la discinesia tardía, utilizando imágenes estructurales basadas en vóxeles de todo el cerebro. Empleamos una muestra relativamente amplia de pacientes para maximizar las probabilidades de detectar diferencias entre los dos grupos de pacientes. A modo de referencia, incluimos también un grupo control con un número similar de sujetos sanos bien apareados por edad, sexo y nivel intelectual premórbido.

El objetivo del estudio fue examinar el cambio de volumen de la sustancia gris, examinada usando métodos de análisis cerebral global por morfometría basada en vóxel (*'whole brain voxel-based morphometry'*), complementados por mediciones volumétricas convencionales de estructuras subcorticales relevantes, como los ganglios basales, que se han implicado en la discinesia tardía. También se realizó el análisis de la forma de las estructuras subcorticales afectadas.

2.2. Hipótesis

1. Los pacientes con esquizofrenia mostrarán un patrón de cambios en el volumen de materia gris en comparación con los controles sanos apareados. De acuerdo con la literatura existente, se plantea la hipótesis de que estas reducciones de volumen incluirán zonas corticales y subcorticales. No se formulan hipótesis concretas respecto a los cambios en los ganglios basales, ya que el tamaño de estos núcleos en la esquizofrenia se ha hallado disminuido, no modificado o aumentado.
2. Los pacientes con esquizofrenia con discinesia tardía presentarán alteraciones estructurales comparados con los pacientes sin discinesia tardía.
3. Entre las regiones que tengan diferencias de volumen entre los pacientes con y sin discinesia tardía en el análisis basado en vóxel de todo el cerebro, estarán los ganglios de la base.
4. No se formulan hipótesis sobre la presencia de diferencias de forma en los ganglios basales y/u otras estructuras subcorticales entre pacientes con y sin discinesia tardía.

3. Métodos

3. MÉTODOS

3.1. Diseño del Estudio

El estudio contempló el reclutamiento y evaluación transversal de pacientes con esquizofrenia crónica (superior a dos años de evolución), así como a un grupo de sujetos sanos como grupo control. Tras el reclutamiento los sujetos eran sometidos a:

- a) Una exploración clínico-psicopatológica
- b) Una exploración neuropsicológica
- c) Una exploración motora
- d) Una prueba de neuroimagen con resonancia magnética

3.2. Participantes

Los **pacientes** debían cumplir criterios de esquizofrenia según el DSM-IV basados en una entrevista psiquiátrica diagnóstica y la revisión del historial clínico. En la Tabla 7 se detallan los criterios de inclusión y exclusión de los casos.

Se reclutó asimismo un **grupo control** de sujetos sanos, con los mismos criterios de exclusión que los sujetos con esquizofrenia. Se les realizó una detallada anamnesis y se excluían si tenían familiares de primer rango con historia de enfermedad mental y/o estaban en tratamiento con medicación psicotrópica. Estos fueron apareados con el grupo de pacientes por edad, sexo y nivel de inteligencia premórbido, medido por la escala TAP (Test de Acentuación de Palabras, TAP) (Gomar y cols., 2011).

Tabla 7 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

1. Diagnóstico de esquizofrenia según criterios DSM-IV
2. Edad comprendida entre los 18 y los 65 años
3. Diestros, para homogeneizar las pruebas de neuroimagen

Criterios de exclusión

1. Historia de traumatismo cerebral o enfermedades neurológicas
 2. Presencia de condiciones médicas que afecten la cognición
 3. Abuso y/o dependencia de alcohol y drogas en los últimos 6 meses
-

Para que los sujetos recibieran el **diagnóstico de discinesia tardía** debían cumplir los criterios de Schooler-Kane (Schooler y Kane, 1982) (Tabla 6): presencia de movimientos en grado 'leve' en por lo menos 2 de las 7 áreas individuales, o en grado 'moderado' en por lo menos 1 área.

Los pacientes estaban siguiendo su medicación habitual y ninguno estaba recibiendo terapia electroconvulsiva (TEC). Se recogió la medicación antipsicótica (convertida a equivalentes de clorpromazina (Rey y cols., 1989; Schulz y cols., 1989; Woods, 2003), así como la medicación concomitante.

La investigación se realizó siguiendo la última versión de la Declaración de Helsinki, y fue aprobado por el Comité de Ética en la investigación Clínica (CEIC) de Hermanas Hospitalarias. A todos los sujetos se les explicaron los objetivos del estudio y firmaron el consentimiento informado.

3.3. Reclutamiento

Se reclutaron a 81 pacientes con esquizofrenia que eran atendidos en unidades de hospitalización de Benito Menni Complejo Asistencial en Salud Mental o en sus dispositivos comunitarios: Centros de Salud Mental de Adultos, Hospitales de Día y Centros de Rehabilitación, así como en unidades de hospitalización de Parc Sanitari Sant Joan de Dèu. Treinta y dos de estos sujetos presentaban discinesia tardía y fueron apareados por edad, sexo y nivel de CI premórbido con un grupo de 49 sujetos con esquizofrenia crónica sin presencia de discinesia tardía.

Asimismo, se reclutó un grupo de 61 sujetos sanos bien apareado por los mismos criterios con los dos grupos de pacientes y se les realizó las mismas pruebas neuropsicológicas y de neuroimagen.

3.4. Procedimientos

3.4.1. Exploración clínico-psicopatológica

- la **sintomatología psicopatológica** se recogió con la versión española de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) (Kay y cols., 1987; Peralta y Cuesta, 1994). La PANSS es una entrevista semiestructurada que consta de 30 ítems, puntuados de 1 a 7, que evalúan las áreas de síntomas positivos, negativos y psicopatología general. Permite una puntuación por las 3 áreas, así como una puntuación global. Se calculó la puntuación global de la escala, así como las puntuaciones para los 3 síndromes (Wallwork y cols., 2012): síndrome positivo (suma de la puntuación de los ítems de las subescalas: positiva 1, positiva 3, positiva 5, positiva 6, psicopatología general 9), síndrome negativo (ídem para los ítems negativa 1, negativa 2, negativa 3, negativa 4, negativa 6, psicopatología general 7) y síndrome desorganizado (ídem para los ítems

positiva 2, negativa 5, psicopatología general 5 y psicopatología general 11).

- La **gravedad** fue recogida mediante la versión española (García-Portilla y cols., 2011) de la Escala de Severidad Global ('Clinical Global Overall severity of illness'; CGI) (Guy, 1976). La CGI gradúa la severidad en 7 niveles, desde el 1 ('Normal') al 7 ('Enfermedad muy grave')
- El **funcionamiento psicosocial** se evaluó con la escala 'General Assessment of Functioning' (GAF) (Spitzer y cols., 1996), que considera el funcionamiento psicológico, social y ocupacional en un continuo hipotético de la salud mental salud-enfermedad, sin incluir el deterioro de la actividad debido a limitaciones físicas (o ambientales). La puntuación puede oscilar entre 0 y 100.

3.4.2. Exploración neuropsicológica

- **Estimación del CI actual:** se empleó un prorrateo de cuatro subtests de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS III) (Wechsler, 1997, 2001): vocabulario, semejanzas, matrices y cubos
- **Estimación de rendimiento cognitivo premórbido:** estimamos el coeficiente intelectual premórbido mediante el Test de Acentuación de Palabras (TAP) (Gomar y cols., 2011), un test que solicita al sujeto que pronuncie de forma correcta en español una serie de 30 palabras poco frecuentes cuyos signos de acentuación se han eliminado.

3.4.3. Exploración Motora

El trastorno motor fue evaluado en los pacientes utilizando un examen estándar exhaustivo (ver Anexo 'Exploración motora estandarizada'), que fue grabado en vídeo. Los pacientes fueron examinados mientras permanecían sentados, de pie y caminando, y se emplearon diferentes procedimientos de 'activación' diseñados para provocarlos (tocarse alternativamente el pulgar con el resto de los dedos de cada mano; recitar los meses del año a la inversa, empezando por diciembre e ir recitándolos consecutivamente hasta enero), mientras permanecían con los brazos extendidos hacia adelante con las muñecas flexionadas o con la boca abierta. Las calificaciones de los movimientos en la escala TDRS de Simpson (Simpson y cols., 1979) fueron realizadas por dos evaluadores de forma conjunta (Dra. Edith Pomarol-Clotet y el autor) que habían sido previamente entrenados en la evaluación de los efectos secundarios extrapiramidales. Un tercer evaluador (Dr. Peter McKenna), con una amplia experiencia en la evaluación de la discinesia tardía, reevaluó directamente o en video muchos de los pacientes y específicamente a todos aquellos que mostraron alguna evidencia de movimientos anómalos. Las puntuaciones finales se tomaron por consenso decidiendo si cumplían o no los criterios de Schooler-Kane (Schooler y Kane, 1982) (Tabla 6).

De forma complementaria, para evitar la contaminación de las puntuaciones por síntomas de parkinsonismo, requerimos que los pacientes tuvieran puntuaciones positivas en los síntomas 'nucleares' de la escala de Simpson; cualquiera que sólo puntuara en los ítems: parpadeo aumentado, temblor de los párpados, temblor del labio superior, temblor en la lengua, acariciarse/frotarse la cara, el pelo o los muslos, las piernas inquietas, el cruzar/descruzar las piernas, o la acatisia no fueron considerados como

discinesia tardía. Los pacientes sin discinesia tardía no puntuaban como 'más de 1' (cuestionable) en cualquiera de los ítems en la escala de Simpson.

3.5. Adquisición de la imagen de resonancia magnética

A todos los participantes se les realizó una resonancia magnética estructural en el mismo escáner Signa (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.) situado en el Hospital de Sant Joan Déu en Barcelona (España) de 1,5 Teslas. Se adquirieron datos de resonancia magnética T1 de alta resolución con los siguientes parámetros de adquisición: tamaño de la matriz de 512 * 512; 180 cortes axiales contiguos; resolución de vóxel 0,47 * 0,47 mm³; tiempo echo de 3,93 ms, tiempo de repetición de 2 000 ms y tiempo de inversión de 710 ms; el ángulo de rotación era de 15°.

Los datos estructurales se analizaron con FSL-VBM, un análisis basado en vóxel (Good y cols., 2001) que se ejecuta con herramientas de FSL (Smith y cols., 2004); esto da una medida de la diferencia de volumen en la materia gris local. En un primer paso, las imágenes estructurales fueron extraídas del cerebro utilizando BET (Smith, 2002). A continuación, se realizó la segmentación según el tipo de tejido y las imágenes del volumen de materia gris parciales resultantes fueron alineados al espacio normativo Montreal Neurological Institute (MNI) utilizando las herramientas del FSL FLIRT y FNIRT. Las imágenes resultantes fueron promediadas para crear una plantilla específica del estudio, a la que las imágenes originales de la materia gris fueron entonces vueltas a registrar de forma no lineal. Las imágenes de volúmenes parciales registradas fueron moduladas (para corregir para la expansión local o contracción) dividiendo por el Jacobiano del campo de deformación. Las imágenes segmentadas moduladas eran alisadas con un kernel de Gauss isotrópico con una sigma de 4 mm.

3.6. Análisis estadístico

Variables demográficas y clínicas

Para comparar la edad y el coeficiente intelectual premórbido empleamos un análisis ANOVA y para la variable sexo una prueba chi cuadrada. Para comparar las puntuaciones de la PANSS (puntuación de la escala PANSS total, y de los síndromes positivo, negativo y desorganizado), la duración de la enfermedad, la puntuación de la escala Simpson y las variables relacionadas con el tratamiento (porcentaje de APG, porcentaje de ASG, porcentajes de ambos, dosis equivalentes de mg de clorpromazina, duración del tratamiento) empleamos una t - test pareada. Los niveles de significación estadística se establecieron con una $p < 0,005$ bilateral. Los análisis se realizaron empleando el programa IBM SPSS Statitics (versión 17.0 para Windows).

Neuroimagen

Las comparaciones de grupo se llevaron a cabo utilizando un modelo lineal general (GLM) de vóxeles y pruebas no paramétricas basadas en permutación (para conocer más detalles técnicos, véase www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslvbm/index.html), corrigiendo por comparaciones múltiples. Estas se hicieron con el programa de asignación al azar implementado en FSL, utilizando un método de umbralización basado en clústeres con 10 000 iteraciones y un umbral inicial de formación de clúster $z \geq 52,3$. El GLM fue diseñado para dar cuenta de la variabilidad relacionada con el género entre participantes. Los conglomerados se evaluaron para significancia con una $p \geq 0,05$, completamente corregida para comparaciones múltiples en el espacio.

Las ubicaciones anatómicas de los clústeres significativos se determinaron por referencia al atlas estructural cortical Harvard-Oxford integrado en FSL (parte de FSL) y el atlas AAL de 116 estructuras segmentadas dentro del software MRICron (para más detalles, ver www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/index.html).

4. Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Características demográficas y clínicas de los casos

Reclutamos un grupo de 49 sujetos con esquizofrenia sin discinesia tardía (15 mujeres y 34 hombres) y 32 pacientes con esquizofrenia que tenían discinesia tardía (7 mujeres y 25 hombres), así como un grupo control de 61 sujetos sanos (17 mujeres y 44 hombres). En la Tabla 8 se detallan las características clínicas y sociodemográficas de todos los sujetos reclutados.

Los controles estaban bien apareados tanto respecto a todo el grupo de pacientes conjuntos (edad: $t(140) = -1,34$; $p = 0,18$; sexo: $X^2(1) = 0,01$; $p = 0,92$; CI premórbido estimado: $t(127) = 1,52$; $p = 0,13$) como para los grupos de pacientes con y sin discinesia tardía de forma individual. Los grupos 'con discinesia tardía' y 'sin discinesia tardía' fueron similares en edad, y aunque había diferencias respecto al género (23 % vs 30 % mujeres respectivamente), no lo eran de forma significativa. Sin embargo, dado que en algunos estudios se ha comprobado que la frecuencia de la discinesia tardía puede variar según el sexo (Merrill y cols., 2013; Owens, 2014), el género fue covariado en la comparación entre pacientes con y sin discinesia tardía.

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes en duración de la enfermedad, gravedad (medido con la ICG), funcionamiento global (medido con la GAF), o dosis de los fármacos AP (convertido a mg equivalentes de clorpromazina), aunque los pacientes con discinesia tardía tomaban una dosis superior. A nivel clínico las muestras de pacientes eran muy similares, como reflejan las puntuaciones de la escala PANSS en los síndromes positivo y negativo. Sin embargo, los pacientes con discinesia tardía tenían puntuaciones significativamente más altas en el síndrome desorganizado extraído de la PANSS respecto a los pacientes sin discinesia tardía.

Tabla 8 Características sociodemográficas y clínicas

	Controles (n = 61)	Pacientes con esquizofrenia (n = 81)		p
		Con discinesia tardía (n = 32)	Sin discinesia tardía (n = 49)	
Edad (años)	40,69 (10,11)	43,09 (10,27)	42,82 (9,43)	0,41
Sexo (Mujer/Varón)	17/44	7/25	15/34	0,69
CI premórbido estimado (TAP)	100,63 (18,59)	95,74 (12,5)	98,89 (9,86)	0,15
CI actual (WAIS-III)	104,60 (18,59)	93,44 (12,45)	92,92 (10,73)	< 0,001
				Con > DT
				Con > No DT
Duración enfermedad (años)		22,36 (10,89)	20,81 (8,00)	0,52
PANSS total		76,07 (16,04)	73,57 (15,84)	0,73
Síndrome Positivo		14,45 (5,08)	16,00 (5,30)	0,21
Síndrome Negativo		17,10 (6,34)	16,94 (5,25)	0,90
Síndrome Desorganización		10,86 (4,10)	9,14 (2,87)	0,03
GAF		41,70 (11,71)	41,98 (10,69)	0,92
ICG		4,74 (1,163)	4,75 (0,967)	0,97
Discinesia tardía		10,13 (7,92)	0,51 (1,00)	0,00

CI: Coeficiente intelectual; DT: discinesia tardía; GAF: Escala de funcionamiento general; ICG: Índice de Severidad Global; PANSS: Escala de los Síndromes Positivo y Negativo para la esquizofrenia; TAP: Test de Acentuación de Palabras; WAIS: Escala Wechsler de inteligencia para adultos

La duración del tratamiento AP en los pacientes con y sin discinesia tardía se muestra en la Tabla 9. La mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento tanto con AP típicos como atípicos; sólo 1 paciente (sin discinesia tardía) había sido tratado exclusivamente con AP de primera generación, y 5 (ninguno de ellos con discinesia tardía) habían sido tratados sólo con AP de segunda generación. La mayoría de los pacientes habían recibido más de cinco años de tratamiento AP, tanto con APG (con discinesia tardía 80,8 %, sin discinesia tardía 65,9 %) como con ASG (con discinesia tardía 79,1 %, sin discinesia tardía 80,8 %).

Tabla 9 Tratamiento antipsicótico de los grupos de pacientes

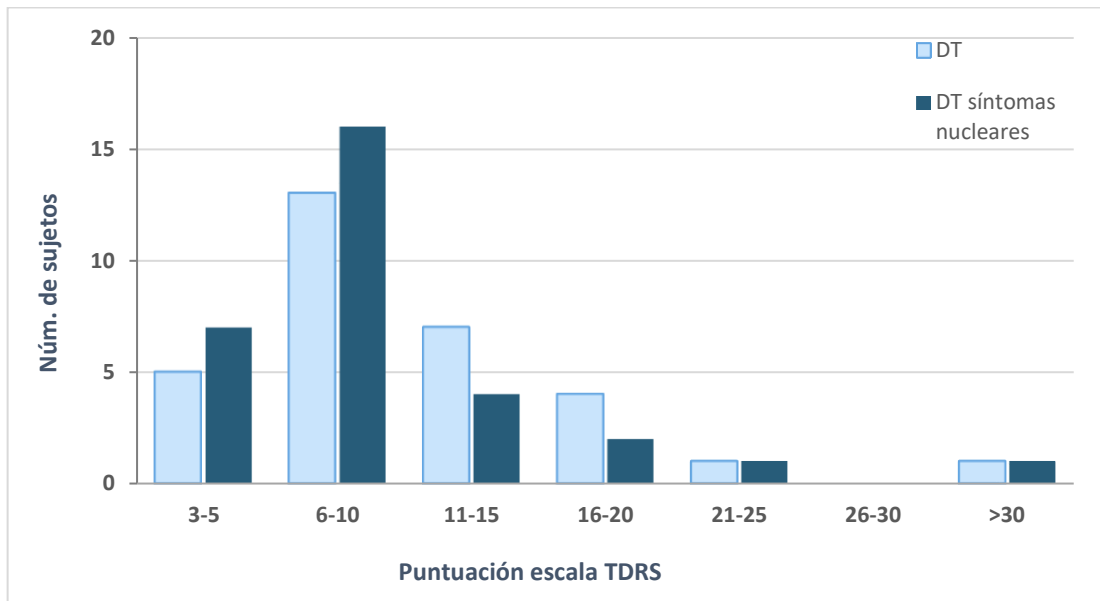
	Pacientes con esquizofrenia (n = 81)		p
	Con discinesia tardía (n = 32)	Sin discinesia tardía (n = 49)	
Tratamiento antipsicótico actual ^a			
Primera generación (%)	6,3	10,2	0,54
Segunda generación (%)	56,3	55,1	0,92
Primera y segunda generación (%)	34,4	34,7	0,98
Dosis de antipsicótico en CPZE (mg) ^a	1 035,07 (761,16)	791,18 (440,16)	0,14
Duración de tratamiento ^a			0,37
< 1 año	0	2	
1 - 5 años	0	1	
> 5 años	26	38	
Desconocido	5	8	

CPZE: Equivalentes de clorpromazina

^aDatos perdidos para un sujeto del grupo de discinesia tardía

Siete de los pacientes con discinesia tardía mostraron sólo movimientos orofaciales (basado en una puntuación de ≥ 2 en cualquier región facial), 10 mostraron movimientos exclusivamente en el tronco y/o movimientos de las extremidades (basado en una puntuación de ≥ 2 en cualquier región corporal) y 15 mostraron ambos tipos de movimientos. La muestra también incluyó 2 pacientes que tenían una presentación caracterizada por múltiples tics, coherente con el síndrome de Gilles de la Tourette Tardío; sin embargo, ambos pacientes mostraron también movimientos discinéticos típicos en más de un área del cuerpo ≥ 2 . Como se muestra en la Tabla 8, los pacientes mostraron un grado moderado de trastorno motor, aunque con una amplia gama (puntuación total media en la TDRS de Simpson de $10,13 \pm 7,92$; rango 3 - 48). El desglose de las puntuaciones en el grupo con discinesia tardía se muestra en la Ilustración 8.

Ilustración 8 Desglose de las puntuaciones de la escala TDRS de Simpson



DT: Discinesia tardía; TDRS: escala de discinesia tardía de Simpson

4.2. Comparación VBM de todo el grupo de pacientes versus el grupo de controles

Los pacientes mostraron una **reducción significativa de volumen** en comparación con los controles en tres clústeres (véase Ilustración 9):

- El mayor clúster se encontraba en la corteza prefrontal medial y abarcaba el gyrus rectus, la corteza cingulada anterior y partes de la corteza frontal medial superior, y se extendía bilateralmente por las regiones frontales corticales inferiores, la corteza dorsolateral prefrontal, y las circunvoluciones pre y pos-centrales. Este clúster también incluía la ínsula bilateral, ambos polos temporales, el córtex temporal inferior derecho, el córtex temporal medio y superior bilateral, el angular inferior derecho y el córtex parietal superior derecho (41 554 vóxeles, pico en BA 11, puntuación $z = 6,28$, MNI (10, 36, - 14)).
- Un segundo clúster se localizaba en los hemisferios cerebelosos bilateralmente (6 128 vóxeles, puntuación $z = 7,17$, MNI (- 24, - 62, - 42)).

- Un tercer clúster estaba en el córtex cingulado medio y en la área motora suplementaria (2 634 vóxeles, pico en BA 23 / 6, puntuación $z = 5,09$, MNI (- 6, - 12, 48)).

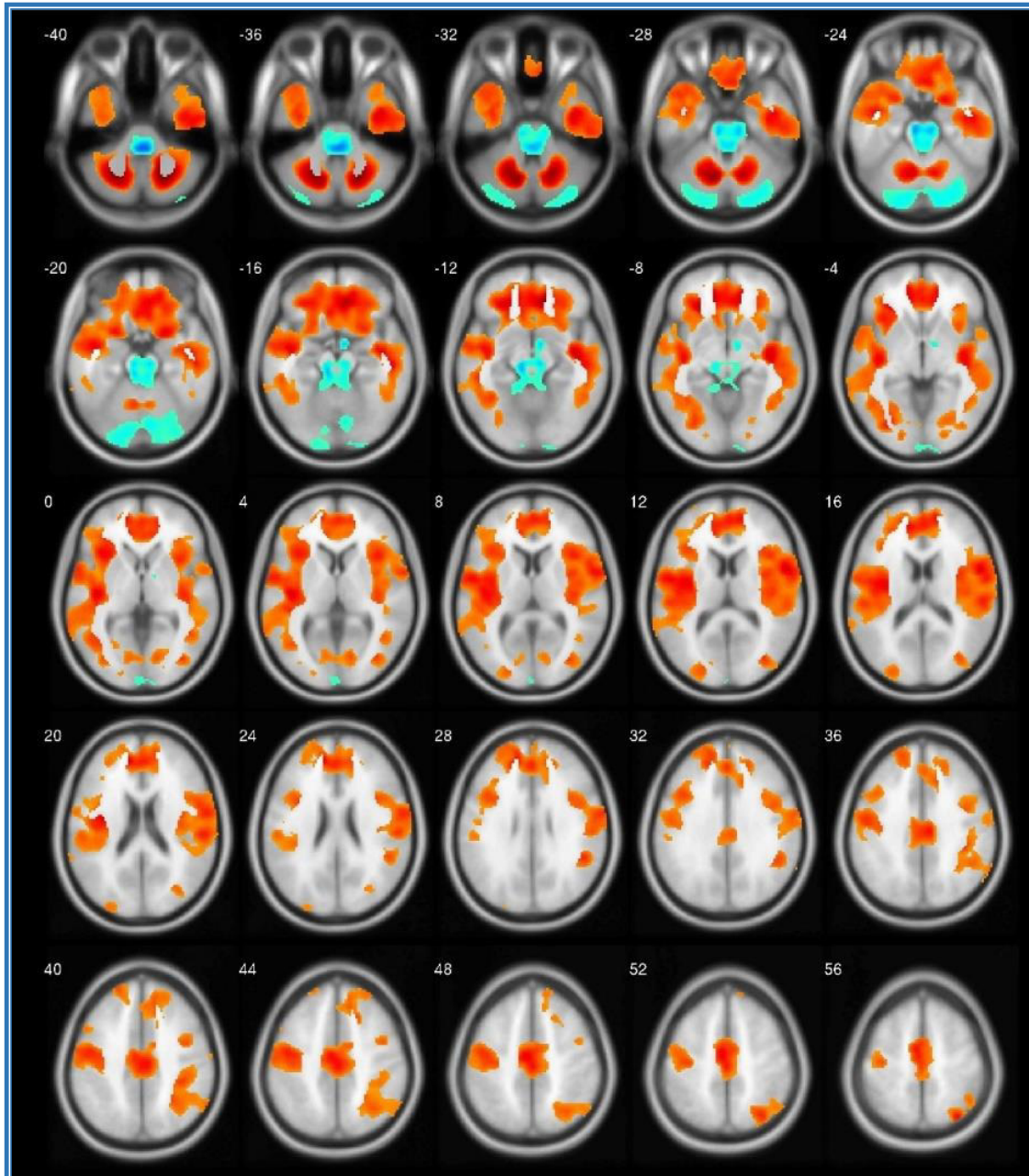
Los pacientes mostraron **volúmenes significativamente mayores** en dos clústeres:

- Uno de ellos fue en el cerebelo, que llegaba también a la corteza occipital, la circunvolución lingual y el giro fusiforme (2 585 vóxeles, puntuación $z = 3,57$, MNI (- 20, - 88, - 22)).
- El segundo fue en el tronco cerebral y partes del cerebro medio y también se veía afectado parte del cerebelo (3 833 vóxeles, puntuación $z = 6,32$, MNI (2, - 38, - 44)).

Ilustración 9 Mapa de clústeres del análisis VBM entre controles y pacientes

Mapa de clústeres de diferencias significativas en la comparación VBM entre los controles (n = 61) y todo el grupo de pacientes con esquizofrenia (n = 81).

Las agrupaciones fueron significativas a $p < 0,05$, corregido para comparaciones múltiples a través del espacio. El color rojo indica un menor volumen en los pacientes, azul indica un mayor volumen en los pacientes.



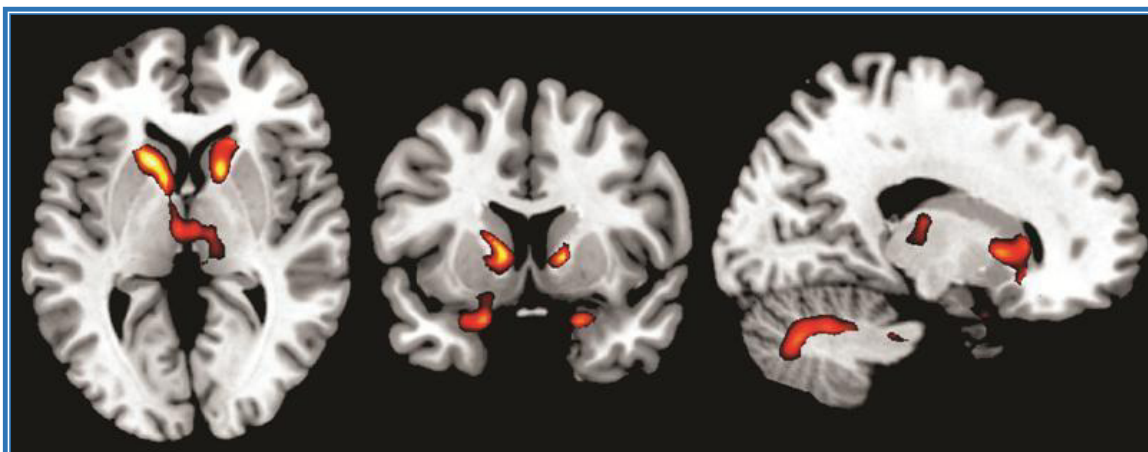
4.3. Comparación VBM de los pacientes con y sin discinesia tardía

Esta comparación reveló un patrón de **reducción de volumen** en mayor medida subcortical en los pacientes con discinesia tardía (véase la Ilustración 10 y la Ilustración 11) localizándose en cuatro clústeres:

Ilustración 10 Mapa de clústeres del análisis VBM entre pacientes con y sin discinesia tardía

Mapa de clústeres de diferencias significativas en la comparación VBM entre los pacientes con discinesia tardía (n = 32) y pacientes sin discinesia tardía (n = 49).

Las agrupaciones fueron significativas a $p < 0,05$, corregido para comparaciones múltiples a través del espacio. El color rojo indica un menor volumen en los pacientes con discinesia tardía.



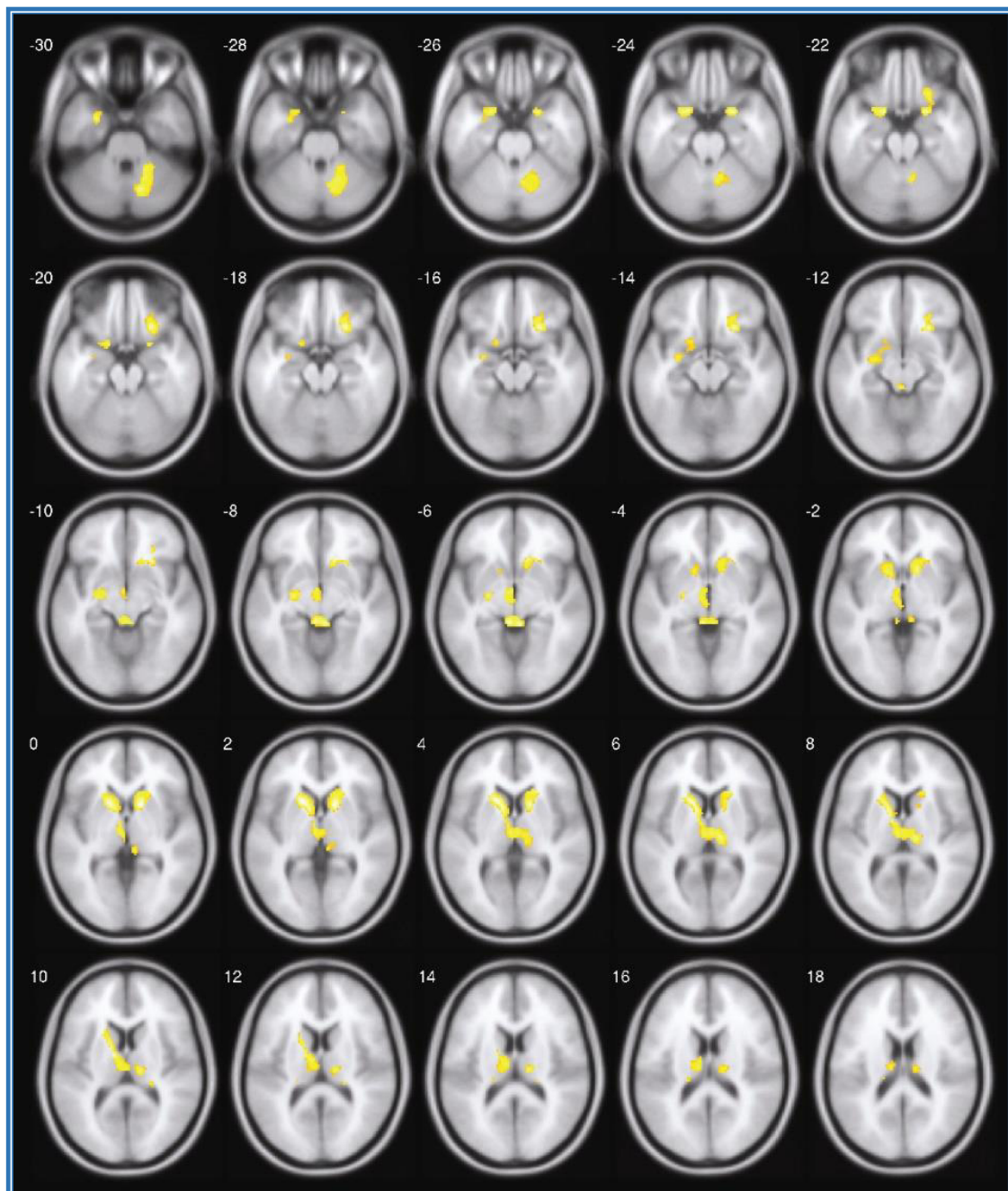
- Núcleo caudado izquierdo y ambos tálamos (1 200 vóxeles, pico MNI (-16, 16, 4), puntuación $z = 4,01$).
- El clúster del lado derecho se extendió además del caudado al para-hipocampo, al polo temporal y a la corteza ínfero-frontal derechos (641 vóxeles, pico MNI (14, 12, 2), puntuación $z = 4,16$).
- Un tercer grupo de reducción de volumen afectó al parahipocampo izquierdo, a la amígdala, al polo temporal izquierdo y marginalmente a la corteza frontal inferior izquierda (323 vóxeles, pico MNI (- 18, 8, - 22), la puntuación $z = 3,57$).
- Un cuarto grupo se observó en el cerebelo derecho (546 vóxeles, pico MNI (14, - 68, - 32), la puntuación $z = 3,38$).

No hubo clústeres donde los pacientes con discinesia tardía mostraran significativamente un mayor volumen que los que no tenían discinesia tardía.

Ilustración 11 Mapa de clústeres del análisis VBM entre pacientes con y sin discinesia tardía

Mapa de clústeres de diferencias significativas en la comparación VBM entre los pacientes con discinesia tardía (n = 32) y pacientes sin discinesia tardía (n = 49).

Las agrupaciones fueron significativas a $p < 0,05$, corregido para comparaciones múltiples a través del espacio. El color amarillo indica menor volumen en los pacientes con discinesia tardía.



Las figuras de la Ilustración 12 muestran las localizaciones de las reducciones de volumen dentro de los ganglios basales y el tálamo. Se puede observar que el núcleo caudado (Ilustración 12-A) fue el más afectado, el putamen (Ilustración 12-B), en menor medida, y el globo pálido (Ilustración 12-C) sólo de forma marginal. En ambos tálamos (Ilustración 12-D) el área afectada se encontraba predominantemente en la zona medial.

Ilustración 12 Representación tridimensional comparación VBM

Representación tridimensional que muestra la localización espacial de las reducciones de volumen en los ganglios de la base y el tálamo.

Las estructura se muestra en rojo, y las regiones que muestran una reducción de volumen dentro de ellas en azul.

Ilustración 12-A Núcleo caudado



Ilustración 12-B Núcleo putamen

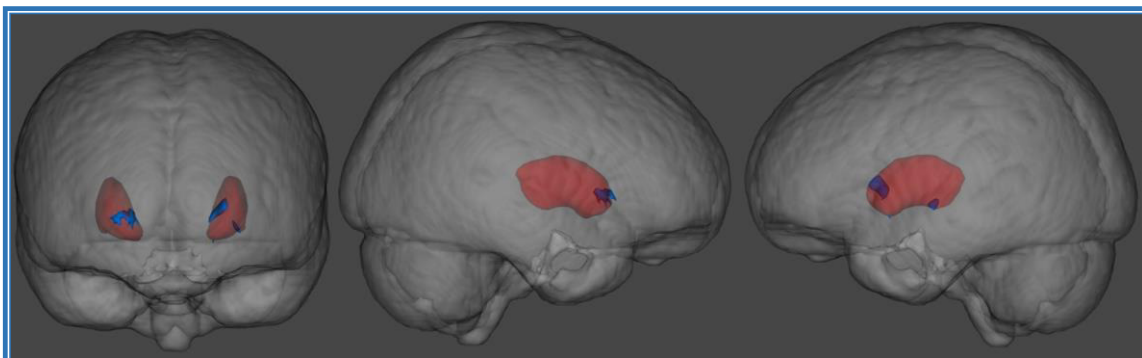


Ilustración 12-C Globo pálido

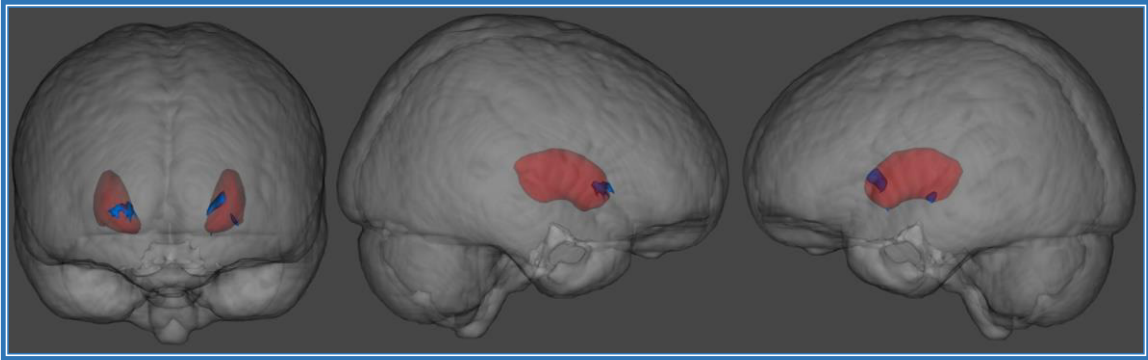
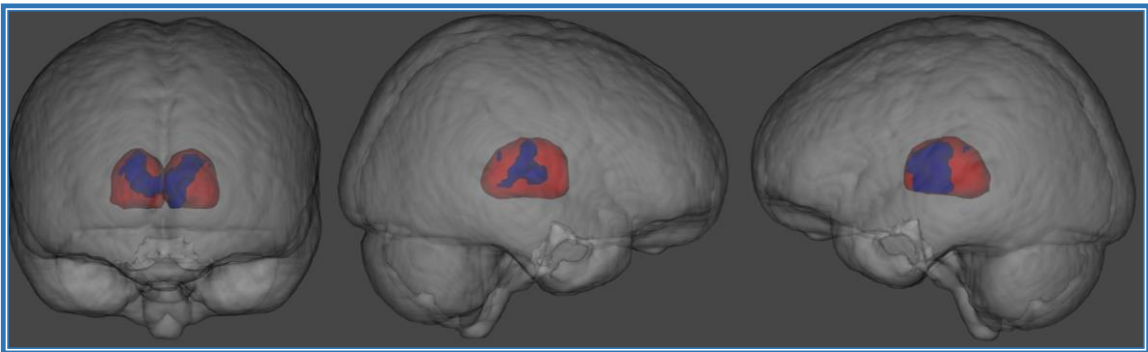


Ilustración 12-D Tálamo



4.4. Cambios de volumen en los pacientes con y sin discinesia tardía en comparación con los controles

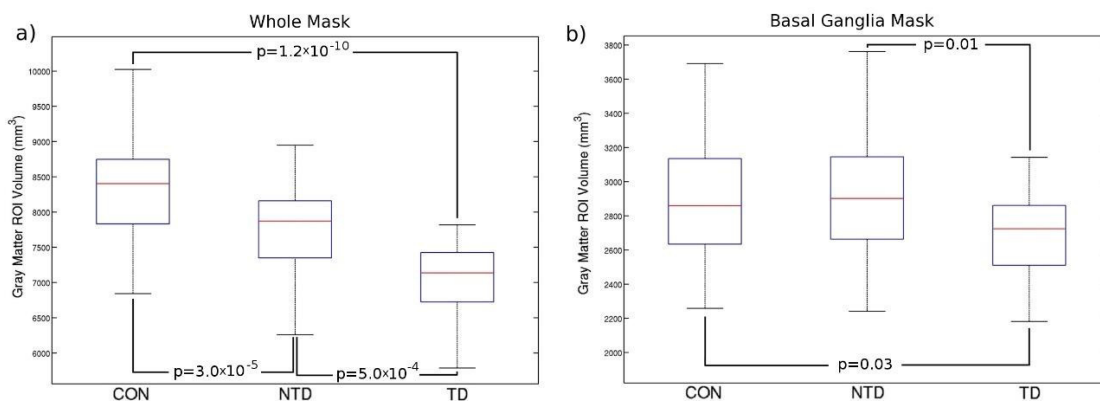
Para comparar los hallazgos observados en la comparación entre grupos de pacientes en el análisis VBM respecto al grupo control, creamos una máscara que cubría todos los vóxeles donde se encontraron estas diferencias significativas. A continuación, se usó esta máscara para generar una ROI para el volumen de materia gris tanto en ambos grupos de pacientes como en los controles sanos.

Ilustración 13 Diagramas de caja de los volúmenes de SG en análisis ROI

Diagramas de caja de los volúmenes de materia gris en análisis ROI de las áreas en las que los pacientes con DT mostraron diferencias significativas respecto a los que no tenían DT en el análisis VBM:

a) usando una máscara basada en todas las regiones donde había diferencias significativas

b) usando una máscara basada únicamente en los componentes de la ROI de los ganglios basales



Los controles tenían un mayor volumen de materia gris en comparación tanto con los pacientes sin discinesia tardía como con aquellos con discinesia tardía (controles = $8\,336 \pm 706$ mm³; pacientes sin discinesia tardía = $7\,736 \pm 734$ mm³; pacientes con discinesia tardía = $7\,144 \pm 733$ mm³). Las diferencias entre los controles y los pacientes sin discinesia tardía fueron significativas ($t(108) = 4,4$, $p = 3 \times 10^{-5}$; tamaño del efecto = 0,8), así como las diferencias entre los controles y de los pacientes con discinesia tardía

($t(91) = 7,3$, $p = 1,2 * 10^{-10}$; tamaño del efecto = 1,6). (Los valores de significación para la diferencia entre los pacientes con y sin discinesia tardía en esta región no se calcularon, ya que esta zona ya había sido identificada previamente en el análisis VBM que mostraba diferencias significativas). Los resultados se muestran en la Ilustración 13a.

También investigamos las diferencias de volumen de los controles dentro de los ganglios basales. Para ello, creamos una segunda máscara basada únicamente en los componentes de los ganglios basales de la máscara original (es decir, áreas de caudado + putamen + globo pálido contenidas en la máscara anterior para las diferencias entre los pacientes con y sin discinesia tardía). Estos componentes fueron identificados con los atlas estándar proporcionados por el software FSL (Smith y cols., 2004).

Dentro de esta nueva máscara, los pacientes sin discinesia tardía mostraron volúmenes similares ($t(108) = 0,6$; $p = 0,6$; tamaño del efecto = - 0,1), aunque ligeramente más grandes, que los controles, pero continuó habiendo una diferencia significativa ($t(91) = 2,3$; $p = 0,03$; tamaño del efecto = 0,5) entre los pacientes con discinesia tardía y los controles (controles = $2\ 880 \pm 350\ \text{mm}^3$; pacientes sin discinesia tardía = $2\ 920 \pm 442\ \text{mm}^3$; pacientes con discinesia tardía $2\ 704 \pm 290\ \text{mm}^3$) (véase la Ilustración 13b.).

4.5. Morfometría

En el análisis del volumen de las estructuras subcorticales, los pacientes con discinesia tardía presentaron una disminución del volumen en el núcleo caudado, especialmente en el caudado izquierdo ($p = 0,0003$), corregido por comparaciones múltiples. El lado derecho también mostraba un menor tamaño, aunque sin corregir ($p = 0,0091$). No encontramos diferencias en las otras 6 estructuras que analiza el programa FSL de forma automatizada (ver Tabla 10).

Tabla 10 Volumen de las estructuras cerebrales
(cuantificado en vóxeles)

Estructuras	DT Volumen medio	DT Desviación estándar	No DT Volumen medio	No DT Desviación estándar	p
Núcleo accumbens - I	589,166	130,730	600,623	161,577	0,738
Núcleo accumbens - D	503,608	133,445	507,746	127,879	0,889
Amígdala - I	1 561,330	284,697	1 602,854	230,355	0,472
Amígdala - D	1 468,191	299,826	1 440,617	279,927	0,674
Caudado - I	4 212,657	492,673	4 615,709	447,243	0,000274*
Caudado - D	4 392,832	640,940	4 744,387	533,422	0,009054
Hipocampo - I	4 797,637	600,504	4 990,696	534,306	0,134
Hipocampo - D	4 885,207	678,395	5 063,235	601,898	0,219
Globo pálido - I	2 242,695	247,682	2 273,882	227,620	0,562
Globo pálido - D	2 294,268	278,702	2 282,902	190,076	0,827
Putamen - I	6 535,644	803,106	6 628,081	566,943	0,545
Putamen - D	6 441,508	762,881	6 390,726	544,397	0,727
Tálamo - I	9 773,274	1 076,019	9 965,470	683,539	0,328
Tálamo - D	9 439,348	956,806	9 660,024	704,578	0,235

DT: discinesia tardía; No DT: sin discinesia tardía; I: Izquierdo; D: Derecho
*Nivel de significación estadística $p < 0,005$

Por su parte, de forma consistente, el análisis vertex de la forma (*'shape-volume vertex analysis'*) que permite detectar alteraciones en la superficie de las estructuras, únicamente encontró diferencias significativas en el caudado izquierdo ($p = 0,0072614$) (Ilustración 14 e Ilustración 15). El caudado derecho también mostró diferencias, pero sin corregir por el número de vértices.

Ilustración 14 Análisis de la forma del caudado izquierdo

Análisis de la forma del caudado izquierdo: áreas donde en el grupo de pacientes con discinesia tardía eran menores que en el grupo de pacientes sin discinesia tardía

(figura izquierda: vista medial; figura derecha: vista lateral)

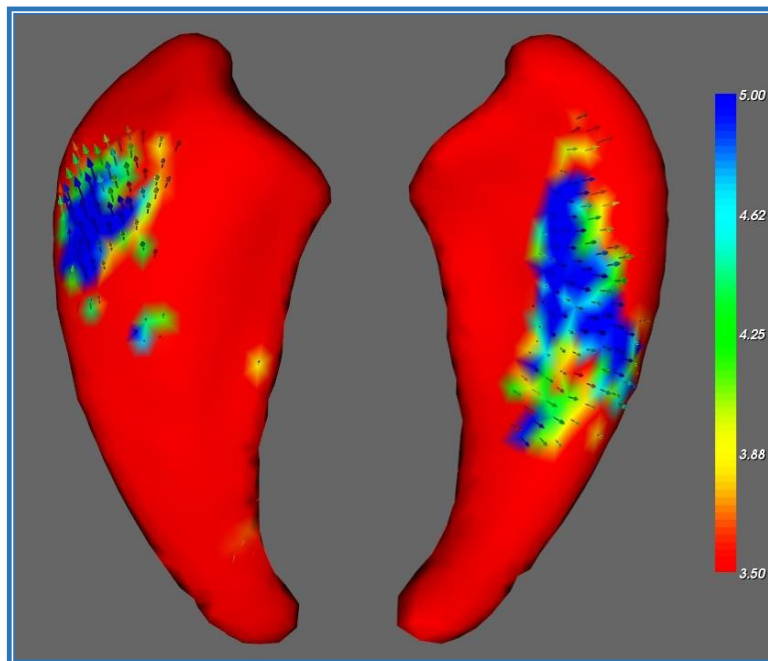
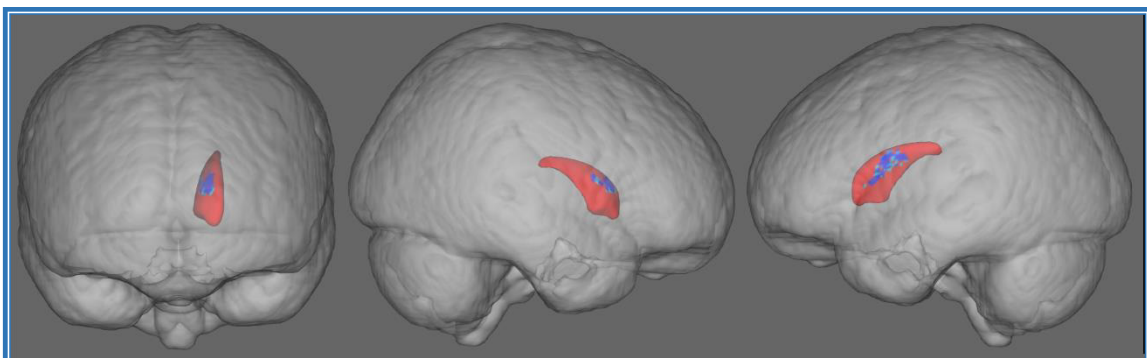


Ilustración 15 Representación cerebral del análisis morfométrico del caudado izquierdo



5. Discusión

5. DISCUSIÓN

El estudio presentado en esta tesis examinó si la discinesia tardía en los pacientes con esquizofrenia se asocia con cambios estructurales cerebrales más allá de los que caracterizan globalmente al propio trastorno, utilizando la metodología de VBM con RM de todo el cerebro.

Se encontró que los pacientes con discinesia tardía mostraron reducciones en el volumen de sustancia gris en comparación con los pacientes sin discinesia tardía. En línea con algunos, pero no con todos, los trabajos realizados en una generación anterior de estudios que empleaban TC, estas reducciones afectaban a los ganglios basales, aunque también a otra estructura subcortical, el tálamo, y también a las regiones corticales medial temporal e inferior frontal. Dentro de los ganglios basales, los cambios se localizaron principalmente en el núcleo caudado en lugar del putamen, un núcleo predominantemente con funciones motoras.

Otro estudio, publicado poco después del presente estudio, utilizó una metodología muy similar. Li y cols. (2013) compararon 25 pacientes con esquizofrenia con discinesia tardía, 25 pacientes apareados sin discinesia tardía, y 25 controles sanos también apareados usando VBM de todo el cerebro. En un umbral de $p < 0,05$ corregido, ambos grupos de pacientes mostraron reducciones de volumen en comparación con los controles sanos en regiones que incluyen córtex frontal, temporal, parietal y occipital, ínsula, tálamo, parahipocampo y cerebelo. En comparación con los pacientes sin discinesia tardía, los pacientes con discinesia tardía mostraron un volumen significativamente menor en la corteza frontal lateral bilateral inferior que se extendía a la corteza del lóbulo temporal inferior, y a una área pequeña de la corteza frontal superior lateral derecha. Sin embargo, no se observaron diferencias de volumen en los ganglios basales, incluso después de reducir los umbrales estadísticos a un valor p no corregido de $p < 0,001$.

El patrón de reducción de volumen de la sustancia gris asociada a la discinesia tardía encontrado por Li y cols. (2013) mostró algunas similitudes con el encontrado en el estudio reportado en esta tesis, en que afectaron la corteza frontal inferior y la corteza temporal en ambos casos. Sin embargo, los hallazgos negativos de Li y cols. (2013) para los ganglios basales no replican el presente estudio. Los posibles factores que contribuyen a esta discrepancia podrían ser las muestras más pequeñas empleadas en su estudio (25 pacientes con DT y 25 sin TD) en comparación con el presente estudio (32 pacientes con TD y 49 sin TD). Además, las características clínicas de ambas muestras también fueron algo diferentes; en particular la muestra empleada por Li y cols. (2013) tenía una menor duración media de la enfermedad (15,2 años en los pacientes con discinesia tardía y 10,7 en los pacientes sin discinesia tardía) que en el presente estudio (22,36 años en los pacientes con discinesia tardía y 20,81 en los pacientes sin discinesia tardía), y además está formada mayoritariamente por mujeres (17 de 25 en cada grupo, un 68 %) mientras que en presente estudio predominaban los varones (7 mujeres de 32 en el grupo de pacientes con discinesia tardía (21,8 %) y 15 de 49 en el grupo de pacientes sin discinesia tardía (30,6 %).

Otro hallazgo del presente estudio que requiere algún comentario es que, dentro de los ganglios basales, la reducción del volumen en los pacientes con discinesia tardía afectaba principalmente al núcleo caudado y solo en menor medida al putamen. Siguiendo el trabajo de Alexander y cols. (1986), es ampliamente aceptado que diferentes regiones de los ganglios basales están relacionadas con una serie de diferentes bucles córtico-subcortical-corticales, que llevan tanto información motora como no motora. De acuerdo con Alexander y cols. (1986), el bucle motor pasa predominantemente a través del putamen. Se considera que los circuitos que pasan a través del núcleo caudado están involucrados en el control a más alto nivel del comportamiento. De acuerdo con esto, lesiones del núcleo caudado pueden reproducir la apatía, la perseverancia, el deterioro ejecutivo y cambios emocionales observados después de lesiones del lóbulo frontal (Alexander y cols., 1986; Cummings, 1995).

Además, cabe señalar que el núcleo caudado está severamente afectado en trastornos coreiformes como la enfermedad de Huntington (Quinn y Schrag, 1998), trastorno que está asociado con cambios motores y de comportamiento. También puede ser relevante que los movimientos característicos de la discinesia tardía difieren de los observados en otros trastornos de los movimientos involuntarios, siendo más complejos, rítmicos y repetitivos, sobre todo cuando afectan a la región orofacial; además los tics y los movimientos estereotipados también se reconocen como característicos del síndrome (Owens, 2014).

El presente estudio encontró adicionalmente que los pacientes con discinesia tardía mostraron una reducción en el volumen del tálamo. En este caso los cambios se localizaban en la zona medial y central, por lo que parece que afectaban al núcleo dorsal medio. Junto con el complejo ventroanterior / ventrolateral (VA - VL), este núcleo forma el relé talámico final en los sistemas de bucle córtex – ganglios basales – córtex descritos anteriormente. Posiblemente en consonancia con nuestros hallazgos en los ganglios basales, el núcleo mediodorsal reciba parte de sus entradas de los circuitos que pasan a través del núcleo caudado, mientras que el bucle de motor pasa a través de los del putamen para proyectarse de forma predominante o exclusiva en el complejo VA - VL (Alexander y cols., 1986).

En el análisis ROI abarcando todas las áreas donde había diferencias entre los pacientes con y sin discinesia tardía encontramos que estas regiones eran más pequeñas en ambos grupos de pacientes respecto a los controles sanos. Esto sugiere que la discinesia tardía se asocia con cambios estructurales del cerebro más allá de los que se producen en los pacientes que no tienen discinesia tardía. Sin embargo, este patrón no se mantiene en los ganglios basales. En estos, no hubo diferencia significativa entre el volumen de los controles y los pacientes sin discinesia tardía, aunque se mantenía una diferencia significativa entre los controles y los pacientes con discinesia tardía. La interpretación más probable de este último hallazgo es que reflejara un aumento de volumen de los

ganglios basales debido al tratamiento con fármacos AP en ambos grupos de pacientes. La presencia de aumento del volumen de los ganglios basales en pacientes con esquizofrenia en tratamiento AP es un hallazgo bien documentado en la literatura (Brandt y Bonelli, 2008).

En resumen, los hallazgos del estudio reportados en esta tesis implican que la discinesia tardía es la manifestación de un proceso o procesos que implican cambios estructurales del cerebro, y no es sólo una función de los cambios neuroquímicos, como los cambios en el número de receptores D₂ postsinápticos, como se había hipotetizado previamente. Hay razones para sospechar que estos cambios involucran los ganglios basales y la corteza del lóbulo frontal y temporal, aunque el primer hallazgo no puede considerarse definitivo dados los hallazgos negativos para esta estructura en el estudio reciente de Li y cols. (2013).

Parece que hay dos posibles razones para este hallazgo. La primera es que la discinesia tardía es, al menos en parte, el resultado de un proceso atrófico estructural cerebral. El hecho de que las reducciones del volumen cerebral encontradas en el presente estudio – aunque no en el estudio similar de Li y cols. (2013) – apoya esta interpretación. Que los AP puedan tener efectos a largo plazo sobre la estructura del cerebro es controvertido, pero hay afirmaciones al respecto en estudios con animales (Dorph-Petersen y cols., 2005). También hay evidencia de reducciones progresivas del volumen cerebral en pacientes con esquizofrenia (Hulshoff Pol y Kahn, 2008), y un gran estudio encontró evidencia de que estos cambios estaban significativamente asociados con mayores dosis de tratamiento AP (Ho y cols., 2011). La segunda razón posible para el hallazgo de volúmenes cerebrales más pequeños en los ganglios basales y regiones corticales restringidas asociadas con la presencia de discinesia tardía, es que los volúmenes premórbidos más pequeños en estas regiones representan simplemente un mayor riesgo de desarrollar discinesia tardía después de enfermar y de recibir tratamiento con AP.

Limitaciones

Aunque el presente estudio empleó la muestra de mayor tamaño de los estudios que han examinado los correlatos estructurales cerebrales de la discinesia tardía hasta la fecha, 32 individuos con discinesia tardía y 49 sin discinesia tardía, todavía son muestras relativamente pequeñas y es posible que los grupos no fueran lo suficientemente grandes como para producir diferencias sólidas. Particularmente esto es relevante cuando se buscan diferencias entre dos grupos de pacientes, no entre un grupo de pacientes y controles sanos, y además en pacientes con un trastorno como la esquizofrenia, que ya se sabe que está asociado con una reducción del volumen cerebral.

Otra limitación es que es que los pacientes del estudio fueron escaneados en un aparato de 1,5 Tesla. En la década de los 90 se desarrollaron escáneres con imanes operativos a 3 Tesla, y estos se vienen utilizando cada vez más en la investigación en los últimos años. Los imanes de mayor campo de fuerza ofrecen importantes ventajas, ya que el uso de imanes más potentes aumenta la calidad de la imagen, ofrece una mayor resolución espacial y una mayor precisión. Además, las exploraciones se realizan en menor tiempo.

Finalmente, algunos pacientes, especialmente aquellos con formas de presentación más severas, no han podido participar en el estudio por la imposibilidad de mantener el reposo necesario para obtener una imagen de resonancia válida. Es plausible suponer que tales pacientes mostrarían los grados más marcados de cambio estructural asociados con la discinesia tardía, por lo que la inclusión de tales pacientes, tal vez después de la sedación, hubiera sido deseable.

Direcciones futuras

Teniendo en cuenta los hallazgos contradictorios de los dos estudios recientes que examinaron los correlatos de materia gris de la discinesia tardía utilizando RM y VBM, claramente hay una necesidad de más estudios en esta área. Estos se beneficiarían de tener una muestra de tamaño sustancialmente mayor que las de los dos estudios realizados hasta la fecha.

También podría ser de interés examinar la sustancia blanca en pacientes con discinesia tardía. Hasta la fecha, existe un estudio de este tipo. Bai y cols. (2009) examinaron la integridad de la materia blanca en 20 pacientes con esquizofrenia con discinesia tardía y 20 pacientes sin discinesia tardía empleando técnicas de imágenes de tensor de difusión (DTI) y de análisis basado en vóxel. Ellos encontraron una disminución de la anisotropía fraccional en dos áreas que estaban adyacentes a los ganglios basales, la sustancia blanca de la circunvolución frontal inferior izquierda y el lóbulo temporal, aunque también observaron cambios en otras regiones.

Por otra parte, como se describe en la introducción de esta tesis, un aspecto importante en la literatura sobre la discinesia tardía en la esquizofrenia es su aparición en pacientes que no han recibido tratamiento AP. Sería muy interesante conocer si esta 'discinesia espontánea' se asocia también con cambios estructurales cerebrales. Hasta el momento se han llevado a cabo dos estudios de este tipo. McCreddie y cols. (2002) consiguieron una muestra de 62 pacientes con esquizofrenia crónica que vivían en zonas rurales de India que nunca habían recibido tratamiento AP. Encontraron que 28 de ellos tenían discinesia espontánea y los compararon con un grupo de 30 pacientes sin discinesia. No encontraron diferencias ni en el volumen del núcleo caudado ni en el del núcleo lenticular (putamen y pálido). Sin embargo, el núcleo caudado era, de forma no significativa, algo menor en ambos grupos de pacientes que en los controles, y el núcleo lentiforme mayor (especialmente el izquierdo). Mittal y cols. (2010) valoraron los

movimientos involuntarios en 30 pacientes no tratados en su mayoría con un diagnóstico de síndrome prodrómico (niveles moderados de síntomas positivos atenuados y/o disminución en el funcionamiento en presencia del trastorno esquizotípico de la personalidad y/o antecedentes familiares de esquizofrenia). Ellos encontraron una correlación negativa significativa entre la puntuación de la discinesia y el volumen del putamen, pero no hubo correlación con el volumen del núcleo caudado.

También se ha encontrado que una pequeña proporción de pacientes con primer episodio de esquizofrenia presentan 'discinesia espontánea' (Whitty y cols., 2009; Peralta y cols., 2010). Dado que el primer episodio de psicosis es actualmente un tema de gran interés de investigación, sería factible un estudio de los correlatos estructurales cerebrales de la 'discinesia espontánea'.

Finalmente, el diseño transversal de los estudios de los correlatos estructurales cerebrales de la discinesia tardía comporta que permanezca sin resolver un tema importante: si es el resultado de un proceso estructural degenerativo, al menos parcialmente debido al efecto de los fármacos antipsicóticos, o si refleja que los pacientes con esquizofrenia que tienen unos ganglios basales (y quizás otras estructuras cerebrales) más pequeños antes de enfermar tienen un mayor riesgo de desarrollar discinesia tardía. Este problema solo puede investigarse por medio de estudios prospectivos, en los que los pacientes con esquizofrenia se exploran en el primer episodio (preferiblemente antes de comenzar a tomar el tratamiento AP) y nuevamente en los períodos de seguimiento que duran varios años.

6. Conclusiones

6. CONCLUSIONES

El estudio muestra que los pacientes con esquizofrenia y discinesia tardía tienen cambios estructurales cerebrales más allá de los que caracterizan globalmente al propio trastorno, utilizando la metodología de VBM con RM de todo el cerebro.

Los cambios estructurales en el cerebro involucran a regiones corticales medial temporal e inferior frontal, al tálamo y a los ganglios basales.

Las reducciones de materia gris subcortical en los pacientes con discinesia tardía son relevantes en los ganglios basales, especialmente en el núcleo caudado, algo menos en el putamen y sólo marginalmente en el globo pálido, respecto a los pacientes sin discinesia tardía.

Además, el análisis de los volúmenes de las estructuras subcorticales muestra que los pacientes con discinesia tardía tienen un volumen significativamente menor en los ganglios de la base tanto respecto a los controles como respecto a los pacientes con discinesia tardía.

El estudio aporta evidencia de que el proceso fisiopatológico intrínseco de la esquizofrenia, actuando en las regiones del cerebro que participan en la actividad motora compleja, predispone a la discinesia tardía. No se puede excluir la posibilidad de que el tratamiento AP desempeñe un papel causal directo en el déficit de sustancia gris hallado en los pacientes con discinesia tardía, pero actualmente la evidencia sobre dicho papel es débil.

7. Referencias

7. REFERENCIAS

- Abi-Saab, W.M., D'Souza, D.C., Moghaddam, B., Krystal, J.H. (1998). The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. *Pharmacopsychiatry* 31 Suppl 2, 104-109.
- Addington, J., Heinssen, R. (2012). Prediction and prevention of psychosis in youth at clinical high risk. *Annual Review of Clinical Psychology* 8, 269-289.
- Alabed, S., Latifeh, Y., Mohammad, H.A., Bergman, H. (2018). Gamma-aminobutyric acid agonists for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *The Cochrane database of systematic reviews* 4, CD000203.
- Aleman, A., Kahn, R.S., Selten, J.P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 60, 565-571.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience* 9, 357-381.
- Andreasen, N.C., Arndt, S., Alliger, R., Miller, D., Flaum, M. (1995). Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Archives of General Psychiatry* 52, 341-351.
- Andreasen, N.C., Liu, D., Ziebell, S., Vora, A., Ho, B.C. (2013). Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *American Journal of Psychiatry* 170, 609-615.
- Andreasen, N.C., Olsen, S. (1982). Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Archives of General Psychiatry* 39, 789-794.
- Andreasen, N.C., Swayze, V.W., 2nd, Flaum, M., Yates, W.R., Arndt, S., McChesney, C. (1990). Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning. Effects of gender, age, and stage of illness. *Archives of General Psychiatry* 47, 1008-1015.
- APA. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington DC.
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*, 5th ed. American Psychiatric Association, Whashington, DC.
- Arango, C., Rapado-Castro, M., Reig, S., Castro-Fornieles, J., Gonzalez-Pinto, A., Otero, S., . . . Desco, M. (2012). Progressive brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis. *Archives of General Psychiatry* 69, 16-26.

- Baare, W.F., van Oel, C.J., Hulshoff Pol, H.E., Schnack, H.G., Durston, S., Sitskoorn, M.M., Kahn, R.S. (2001). Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 58, 33-40.
- Bai, Y.M., Chou, K.H., Lin, C.P., Chen, I.Y., Li, C.T., Yang, K.C., . . . Su, T.P. (2009). White matter abnormalities in schizophrenia patients with tardive dyskinesia: a diffusion tensor image study. *Schizophrenia Research* 109, 167-181.
- Bakhshi, K., Chance, S.A. (2015). The neuropathology of schizophrenia: A selective review of past studies and emerging themes in brain structure and cytoarchitecture. *Neuroscience* 303, 82-102.
- Baribeau, J., Laurent, J.P., Decary, A. (1993). Tardive dyskinesia and associated cognitive disorders: a convergent neuropsychological and neurophysiological approach. *Brain and Cognition* 23, 40-55.
- Bartels, M., Themelis, J. (1983). Computerized tomography in tardive dyskinesia. Evidence of structural abnormalities in the basal ganglia system. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 233, 371-379.
- Bebbington, P., Wilkins, S., Jones, P., Foerster, A., Murray, R., Toone, B., Lewis, S. (1993). Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *British Journal of Psychiatry* 162, 72-79.
- Bhidayasiri, R., Fahn, S., Weiner, W.J., Gronseth, G.S., Sullivan, K.L., Zesiewicz, T.A., American Academy of, N. (2013). Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 81, 463-469.
- Birley, J.L., Brown, G.W. (1970). Crises and life changes preceding the onset or relapse of acute schizophrenia: clinical aspects. *British Journal of Psychiatry* 116, 327-333.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox oder gruppe der schizophrenien*. Franz Deuticke, Leipzig.
- Bleuler, E. (1930). *Lehrbuch der Psychiatrie*. Verlag von Julius Springer, Berlin.
- Boonstra, G., van Haren, N.E., Schnack, H.G., Cahn, W., Burger, H., Boersma, M., . . . Kahn, R.S. (2011). Brain volume changes after withdrawal of atypical antipsychotics in patients with first-episode schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 31, 146-153.

- Bora, E., Fornito, A., Radua, J., Walterfang, M., Seal, M., Wood, S.J., . . . Pantelis, C. (2011). Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophrenia Research* 127, 46-57.
- Brandt, G.N., Bonelli, R.M. (2008). Structural neuroimaging of the basal ganglia in schizophrenic patients: a review. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 158, 84-90.
- Brans, R.G., van Haren, N.E., van Baal, G.C., Schnack, H.G., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E. (2008). Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 65, 1259-1268.
- Breier, A., Su, T.P., Saunders, R., Carson, R.E., Kolachana, B.S., de Bartolomeis, A., . . . Pickar, D. (1997). Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94, 2569-2574.
- Brenner, H.D., Dencker, S.J., Goldstein, M.J., Hubbard, J.W., Keegan, D.L., Kruger, G., . . . Midha, K.K. (1990). Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 16, 551-561.
- Brown, G.W., Birley, J.L. (1968). Crises and life changes and the onset of schizophrenia. *Journal of Health and Social Behavior* 9, 203-214.
- Brugger, S.P., Howes, O.D. (2017). Heterogeneity and Homogeneity of Regional Brain Structure in Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 74, 1104-1111.
- Buchanan, R.W., Javitt, D.C., Marder, S.R., Schooler, N.R., Gold, J.M., McMahon, R.P., . . . Carpenter, W.T. (2007). The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *American Journal of Psychiatry* 164, 1593-1602.
- Buchanan, R.W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D.L., Noel, J.M., Boggs, D.L., Fischer, B.A., . . . Schizophrenia Patient Outcomes Research, T. (2010). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia Bulletin* 36, 71-93.
- Buka, S.L., Tsuang, M.T., Lipsitt, L.P. (1993). Pregnancy/delivery complications and psychiatric diagnosis. A prospective study. *Archives of General Psychiatry* 50, 151-156.
- Cahn, W., Hulshoff Pol, H.E., Lems, E.B., van Haren, N.E., Schnack, H.G., van der Linden, J.A., . . . Kahn, R.S. (2002). Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Archives of General Psychiatry* 59, 1002-1010.

- Cannon, M., Jones, P.B., Murray, R.M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry* 159, 1080-1092.
- Cannon, T.D., Bearden, C.E., Hollister, J.M., Rosso, I.M., Sanchez, L.E., Hadley, T. (2000). Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophrenia Bulletin* 26, 379-393.
- Cannon, T.D., Thompson, P.M., van Erp, T.G., Toga, A.W., Poutanen, V.P., Huttunen, M., . . . Kaprio, J. (2002). Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99, 3228-3233.
- Carbon, M., Hsieh, C.H., Kane, J.M., Correll, C.U. (2017). Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 78, e264-e278.
- Cardno, A.G., Gottesman, II. (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics* 97, 12-17.
- Caroff, S.N., Hurford, I., Lybrand, J., Campbell, E.C. (2011). Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial. *Neurologic Clinics* 29, 127-148.
- Casanova, M.F., Rothberg, B. (2002). Shape distortion of the hippocampus: a possible explanation of the pyramidal cell disarray reported in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 55, 19-24.
- Cloud, L.J., Zutshi, D., Factor, S.A. (2014). Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics* 11, 166-176.
- Collins, P.Y., Patel, V., Joestl, S.S., March, D., Insel, T.R., Daar, A.S., . . . Stein, D.J. (2011). Grand challenges in global mental health. *Nature* 475, 27-30.
- 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, 414-425.
- Correll, C.U., Schenk, E.M. (2008). Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Current Opinion in Psychiatry* 21, 151-156.
- Coyle, J.T., Balu, D., Benneyworth, M., Basu, A., Roseman, A. (2010). Beyond the dopamine receptor: novel therapeutic targets for treating schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 12, 359-382.

- Crane, G.E. (1972). Pseudoparkinsonism and tardive dyskinesia. *Archives of Neurology* 27, 426-430.
- Crane, G.E., Paulson, G. (1967). Involuntary movements in a sample of chronic mental patients and their relation to the treatment with neuroleptics. *International Journal of Neuropsychiatry* 3, 286-291.
- Crow, T.J., Ball, J., Bloom, S.R., Brown, R., Bruton, C.J., Colter, N., . . . Roberts, G.W. (1989). Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Archives of General Psychiatry* 46, 1145-1150.
- Crow, T.J., Chance, S.A., Priddle, T.H., Radua, J., James, A.C. (2013). Laterality interacts with sex across the schizophrenia/bipolarity continuum: an interpretation of meta-analyses of structural MRI. *Psychiatry Research* 210, 1232-1244.
- Csernansky, J.G., Wang, L., Jones, D., Rastogi-Cruz, D., Posener, J.A., Heydebrand, G., . . . Miller, M.I. (2002). Hippocampal deformities in schizophrenia characterized by high dimensional brain mapping. *American Journal of Psychiatry* 159, 2000-2006.
- Cummings, J.L. (1995). Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Annals of the New York Academy of Sciences* 769, 1-13.
- Chakos, M.H., Lieberman, J.A., Alvir, J., Bilder, R., Ashtari, M. (1995). Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine. *Lancet* 345, 456-457.
- Chen, J., Cao, F., Liu, L., Wang, L., Chen, X. (2015). Genetic studies of schizophrenia: an update. *Neuroscience Bulletin* 31, 87-98.
- Chesney, E., Goodwin, G.M., Fazel, S. (2014). Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry* 13, 153-160.
- Chong, S.A., Remington, G., Mahendran, R., Chua, H.C. (2001). Awareness of tardive dyskinesia in Asian patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 21, 235-237.
- Chouinard, G., Margolese, H.C. (2005). Manual for the Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale (ESRS). *Schizophrenia Research* 76, 247-265.
- Chouinard, G., Ross-Chouinard, A.A., Annable, L., Jones, B. (1980). Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 7, 233.
- Christie, M.J., Bridge, S., James, L.B., Beart, P.M. (1985). Excitotoxin lesions suggest an aspartatergic projection from rat medial prefrontal cortex to ventral tegmental area. *Brain Research* 333, 169-172.

- Davis, J.M. (1985). Antipsychotic drugs. In: Kaplan, H.I., Sadok, B.J. (Eds.), *Comprehensive textbook of psychiatry*. Williams and Wilkins, Baltimore, MD, pp. 1481-1512.
- Davis, J.M., Chen, N., Glick, I.D. (2003). A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Archives of General Psychiatry* 60, 553-564.
- Dazzan, P., Morgan, K.D., Chitnis, X., Suckling, J., Morgan, C., Fearon, P., . . . Murray, R.M. (2006). The structural brain correlates of neurological soft signs in healthy individuals. *Cerebral Cortex* 16, 1225-1231.
- Deakin, J.F., Slater, P., Simpson, M.D., Gilchrist, A.C., Skan, W.J., Royston, M.C., . . . Cross, A.J. (1989). Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia. *Journal of Neurochemistry* 52, 1781-1786.
- Delay, J., Deniker, P., Harl, J. (1952). Therapeutic method derived from hiberno-therapy in excitation and agitation states. *Annales médico-psychologiques*, p. 267.
- DeLisi, L.E. (2008). Reviewing the "facts about schizophrenia": a possible or impossible task? *Schizophrenia Research* 102, 19-20.
- DeVylder, J.E., Kelleher, I., Lalane, M., Oh, H., Link, B.G., Koyanagi, A. (2018). Association of Urbanicity With Psychosis in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA Psychiatry* 75, 678-686.
- Di Forti, M., Morgan, C., Dazzan, P., Pariante, C., Mondelli, V., Marques, T.R., . . . Murray, R.M. (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. *British Journal of Psychiatry* 195, 488-491.
- Dixon, L.B., Lehman, A.F., Levine, J. (1995). Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 21, 567-577.
- Done, D.J., Crow, T.J., Johnstone, E.C., Sacker, A. (1994). Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *BMJ* 309, 699-703.
- Done, D.J., Johnstone, E.C., Frith, C.D., Golding, J., Shepherd, P.M., Crow, T.J. (1991). Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample. *BMJ* 302, 1576-1580.
- Dorph-Petersen, K.A., Pierri, J.N., Perel, J.M., Sun, Z., Sampson, A.R., Lewis, D.A. (2005). The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 30, 1649-1661.

- Edlinger, M., Baumgartner, S., Eltanaihi-Furtmuller, N., Hummer, M., Fleischhacker, W.W. (2005). Switching between second-generation antipsychotics: why and how? *CNS Drugs* 19, 27-42.
- Eiden, L.E. (2000). The vesicular neurotransmitter transporters: current perspectives and future prospects. *FASEB Journal* 14, 2396-2400.
- Elkashef, A.M., Buchanan, R.W., Gellad, F., Munson, R.C., Breier, A. (1994). Basal ganglia pathology in schizophrenia and tardive dyskinesia: an MRI quantitative study. *American Journal of Psychiatry* 151, 752-755.
- Emsley, R., Niehaus, D.J., Oosthuizen, P.P., Koen, L., Chiliza, B., Fincham, D. (2011). Subjective awareness of tardive dyskinesia and insight in schizophrenia. *European Psychiatry* 26, 293-296.
- Essali, A., Soares-Weiser, K., Bergman, H., Adams, C.E. (2018). Calcium channel blockers for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *The Cochrane database of systematic reviews* 3, CD000206.
- Farrell, M.S., Werge, T., Sklar, P., Owen, M.J., Ophoff, R.A., O'Donovan, M.C., . . . Sullivan, P.F. (2015). Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 20, 555-562.
- Faurbye, A., Rasch, P.J., Petersen, P.B., Brandborg, G., Pakkenberg, H. (1964). Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 40, 10-27.
- Fenton, W.S. (2000). Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 61 Suppl 4, 10-14.
- Fernandez, H.H., Factor, S.A., Hauser, R.A., Jimenez-Shahed, J., Ondo, W.G., Jarskog, L.F., . . . Anderson, K.E. (2017). Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: The ARM-TD study. *Neurology* 88, 2003-2010.
- Fusar-Poli, P., Smieskova, R., Kempton, M.J., Ho, B.C., Andreasen, N.C., Borgwardt, S. (2013). Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37, 1680-1691.
- Garcia-Portilla, M.P., Saiz, P.A., Bousoño, M., Bascaran, M.T., Guzman-Quilo, C., Bobes, J., en nombre del grupo de validacion de la version española de la escala de Funcionamiento Personal y, S. (2011). Validation of the Spanish Personal and Social Performance scale (PSP) in outpatients with stable and unstable schizophrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* 4, 9-18.

- Gelenberg, A.J. (1976). Computerized tomography in patients with tardive dyskinesia. *American Journal of Psychiatry* 133, 578-579.
- Gerlach, J. (1979). Tardive dyskinesia. *Danish Medical Bulletin* 26, 209-245.
- Gershon, E.S., Alliey-Rodriguez, N., Liu, C. (2011). After GWAS: searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 168, 253-256.
- Goff, D.C., Cather, C., Evins, A.E., Henderson, D.C., Freudenreich, O., Copeland, P.M., . . . Sacks, F.M. (2005). Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *Journal of Clinical Psychiatry* 66, 183-194; quiz 147, 273-274.
- Goff, D.C., Falkai, P., Fleischhacker, W.W., Girgis, R.R., Kahn, R.M., Uchida, H., . . . Lieberman, J.A. (2017). The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 174, 840-849.
- Goldberg, S.C., Klerman, G.L., Cole, J.O. (1965). Changes in Schizophrenic Psychopathology and Ward Behaviour as a Function of Phenothiazine Treatment. *British Journal of Psychiatry* 111, 120-133.
- Gomar, J.J., Ortiz-Gil, J., McKenna, P.J., Salvador, R., Sans-Sansa, B., Sarro, S., . . . Pomarol-Clotet, E. (2011). Validation of the Word Accentuation Test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophrenia Research* 128, 175-176.
- Good, C.D., Johnsrude, I.S., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J., Frackowiak, R.S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14, 21-36.
- Gottesman, I.I. (1991). Schizophrenia genesis: The origins of madness. Freeman, New York.
- Gottesman, I.I., Gould, T.D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry* 160, 636-645.
- Grace, A.A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 41, 1-24.
- Gunne, L.M., Haggstrom, J.E., Sjoquist, B. (1984). Association with persistent neuroleptic-induced dyskinesia of regional changes in brain GABA synthesis. *Nature* 309, 347-349.

- Gur, R.E., Maany, V., Mozley, P.D., Swanson, C., Bilker, W., Gur, R.C. (1998). Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 155, 1711-1717.
- Guy, W. (1976). Clinical Global Impressions. In: Guy, W. (Ed.), ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. National Institute of Mental Health, Rockville, MD.
- Häfner, H., an der Heiden, W., Behrens, S., Gattaz, W.F., Hambrecht, M., Löffler, W., . . . Stein, A. (1998). Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 24, 99-113.
- Haijma, S.V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P.C., Hulshoff Pol, H.E., Kahn, R.S. (2013). Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophrenia Bulletin* 39, 1129-1138.
- Harrison, P.J., Weinberger, D.R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry* 10, 40-68.
- Ho, B.C., Andreasen, N.C., Ziebell, S., Pierson, R., Magnotta, V. (2011). Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 68, 128-137.
- Hoffman, W.F., Casey, D.E. (1991). Computed tomographic evaluation of patients with tardive dyskinesia. *Schizophrenia Research* 5, 1-12.
- Honea, R., Crow, T.J., Passingham, D., Mackay, C.E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *American Journal of Psychiatry* 162, 2233-2245.
- Howes, O., McCutcheon, R., Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *Journal of Psychopharmacology* 29, 97-115.
- Howes, O.D., Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin* 35, 549-562.
- Howes, O.D., Montgomery, A.J., Asselin, M.C., Murray, R.M., Valli, I., Tabraham, P., . . . Grasby, P.M. (2009). Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 66, 13-20.
- Hulshoff Pol, H.E., Kahn, R.S. (2008). What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 34, 354-366.
- International Schizophrenia Consortium. (2008). Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 455, 237-241.

- Jablensky, A. (1997). The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 28, 111-125.
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 12, 271-287.
- Jankelowitz, S.K. (2013). Treatment of neurolept-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 9, 1371-1380.
- Javitt, D.C. (2010). Glutamatergic theories of schizophrenia. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 47, 4-16.
- Javitt, D.C., Zukin, S.R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 148, 1301-1308.
- Jeste, D.V., Wolkowitz, O.M., Palmer, B.W. (2011). Divergent trajectories of physical, cognitive, and psychosocial aging in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 37, 451-455.
- Johnson, E.C., Border, R., Melroy-Greif, W.E., de Leeuw, C.A., Ehringer, M.A., Keller, M.C. (2017). No Evidence That Schizophrenia Candidate Genes Are More Associated With Schizophrenia Than Noncandidate Genes. *Biological Psychiatry* 82, 702-708.
- Johnstone, E.C., Crow, T.J., Frith, C.D., Husband, J., Kreel, L. (1976). Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 2, 924-926.
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 344, 1398-1402.
- Jones, P.B., Harvey, I., Lewis, S.W., Toone, B.K., Van Os, J., Williams, M., Murray, R.M. (1994). Cerebral ventricle dimensions as risk factors for schizophrenia and affective psychosis: an epidemiological approach to analysis. *Psychological Medicine* 24, 995-1011.
- Jones, P.B., Rantakallio, P., Hartikainen, A.L., Isohanni, M., Sipila, P. (1998). Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *American Journal of Psychiatry* 155, 355-364.
- Kahlbaum, K.L. (1874). Catatonia. (Trans. Y. Levij & T. Pridan, 1973).
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry* 45, 789-796.

- Kane, J.M., Correll, C.U. (2010). Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 12, 345-357.
- Kane, J.M., Correll, C.U., Liang, G.S., Burke, J., O'Brien, C.F. (2017). Efficacy of Valbenazine (NBI-98854) in Treating Subjects with Tardive Dyskinesia and Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Psychopharmacology Bulletin* 47, 69-76.
- Kane, J.M., Correll, C.U., Nierenberg, A.A., Caroff, S.N., Sajatovic, M., Tardive Dyskinesia Assessment Working, G. (2018). Revisiting the Abnormal Involuntary Movement Scale: Proceedings From the Tardive Dyskinesia Assessment Workshop. *Journal of Clinical Psychiatry* 79.
- Kane, J.M., Smith, J.M. (1982). Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Archives of General Psychiatry* 39, 473-481.
- Kane, J.M., Woerner, M., Weinhold, P., Wegner, J., Kinon, B. (1982). A prospective study of tardive dyskinesia development: preliminary results. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2, 345-349.
- Kaplan, S.R., Murkofsky, C. (1978). Oral-buccal dyskinesia symptoms associated with low-dose benzodiazepine treatment. *American Journal of Psychiatry* 135, 1558-1559.
- Kaur, N., Kumar, P., Jamwal, S., Deshmukh, R., Gauttam, V. (2016). Tetrabenazine: Spotlight on Drug Review. *Annals of Neurosciences* 23, 176-185.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13, 261-276.
- Kay, S.R., Opler, L.A., Fiszbein, A. (1986). Significance of positive and negative syndromes in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 149, 439-448.
- Kazamatsuri, H., Chien, C., Cole, J.O. (1972). Therapeutic approaches to tardive dyskinesia. A review of the literature. *Archives of General Psychiatry* 27, 491-499.
- Kihn, B., Luxenburger, H. (1940). *Die Schizophrenie*. Thieme, Leipzig.
- Kim, J.S., Kornhuber, H.H., Schmid-Burgk, W., Holzmüller, B. (1980). Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience Letters* 20, 379-382.
- Kinon, B.J., Zhang, L., Millen, B.A., Osuntokun, O.O., Williams, J.E., Kollack-Walker, S., . . . Group, H.S. (2011). A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 31, 349-355.

- Kiriakakis, V., Bhatia, K.P., Quinn, N.P., Marsden, C.D. (1998). The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases. *Brain* 121 (Pt 11), 2053-2066.
- Kirov, G., Gumus, D., Chen, W., Norton, N., Georgieva, L., Sari, M., . . . Ullmann, R. (2008). Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia. *Human Molecular Genetics* 17, 458-465.
- Kirov, G., Pocklington, A.J., Holmans, P., Ivanov, D., Ikeda, M., Ruderfer, D., . . . Owen, M.J. (2012). De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 17, 142-153.
- Kobayashi, R.M. (1977). Drug therapy of tardive dyskinesia. *New England Journal of Medicine* 296, 257-260.
- Kraepelin, E. (1896). Dementia praecox. Trans. in. J. Cutting and M. Shepherd. The clinical roots of the schizophrenia concept. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 13-24.
- Kraepelin, E. (1919). Dementia Præcox and Paraphrenia. E. & S. Livingstone, Edinburgh, Scotland.
- Krystal, J.H., Karper, L.P., Seibyl, J.P., Freeman, G.K., Delaney, R., Bremner, J.D., . . . Charney, D.S. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry* 51, 199-214.
- Kulynych, J.J., Luevano, L.F., Jones, D.W., Weinberger, D.R. (1997). Cortical abnormality in schizophrenia: an in vivo application of the gyrification index. *Biological Psychiatry* 41, 995-999.
- Kuperberg, G.R., Broome, M.R., McGuire, P.K., David, A.S., Eddy, M., Ozawa, F., . . . Fischl, B. (2003). Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 60, 878-888.
- Laborit, H., Huguenard, P., Alluaume, R. (1952). Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP). *Presse médicale* 60, 206-208.
- Laruelle, M. (1998). Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine* 42, 211-221.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., Kegeles, L., Innis, R. (1999). Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biological Psychiatry* 46, 56-72.

- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., van Dyck, C.H., Gil, R., D'Souza, C.D., Erdos, J., . . . Innis, R.B. (1996). Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 93, 9235-9240.
- Lawrie, S.M., Abukmeil, S.S. (1998). Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry* 172, 110-120.
- Lerner, P.P., Miodownik, C., Lerner, V. (2015). Tardive dyskinesia (syndrome): Current concept and modern approaches to its management. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 69, 321-334.
- Leucht, S., Kissling, W., Davis, J.M. (2009). Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychological Medicine* 39, 1591-1602.
- Leung, M., Cheung, C., Yu, K., Yip, B., Sham, P., Li, Q., . . . McAlonan, G. (2011). Gray matter in first-episode schizophrenia before and after antipsychotic drug treatment. Anatomical likelihood estimation meta-analyses with sample size weighting. *Schizophrenia Bulletin* 37, 199-211.
- Lewandowski, K.E., Cohen, B.M., Ongur, D. (2011). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological Medicine* 41, 225-241.
- Lewine, R.R., Fogg, L., Meltzer, H.Y. (1983). Assessment of negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 9, 368-376.
- Li, C.T., Chou, K.H., Su, T.P., Huang, C.C., Chen, M.H., Bai, Y.M., Lin, C.P. (2013). Gray matter abnormalities in schizophrenia patients with tardive dyskinesia: a magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study. *PLoS One* 8, e71034.
- Liddle, P.F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry* 151, 145-151.
- Liddle, P.F. (2013). Tardive dyskinesia in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 203, 6-7.
- Lieberman, J., Chakos, M., Wu, H., Alvir, J., Hoffman, E., Robinson, D., Bilder, R. (2001). Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biological Psychiatry* 49, 487-499.

- Lieberman, J.A., Papadakis, K., Csernansky, J., Litman, R., Volavka, J., Jia, X.D., . . . Group, M.-M.-S. (2009). A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 34, 1322-1329.
- Lieberman, J.A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K., Gilmore, J. (2001). The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biological Psychiatry* 50, 884-897.
- Lieberman, J.A., Tollefson, G.D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R.S., . . . Group, H.S. (2005). Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Archives of General Psychiatry* 62, 361-370.
- Lips, E.S., Cornelisse, L.N., Toonen, R.F., Min, J.L., Hultman, C.M., International Schizophrenia, C., . . . Posthuma, D. (2012). Functional gene group analysis identifies synaptic gene groups as risk factor for schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 17, 996-1006.
- Liu, X., Lai, Y., Wang, X., Hao, C., Chen, L., Zhou, Z., . . . Hong, N. (2014). A combined DTI and structural MRI study in medicated-naive chronic schizophrenia. *Magnetic Resonance Imaging* 32, 1-8.
- Luchins, D.J., Weinberger, D.R., Wyatt, R.J. (1979). Schizophrenia: evidence of a subgroup with reversed cerebral asymmetry. *Archives of General Psychiatry* 36, 1309-1311.
- Macpherson, R., Collis, R. (1992). Tardive dyskinesia. Patients' lack of awareness of movement disorder. *British Journal of Psychiatry* 160, 110-112.
- Macher, J.P. (2010). Schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 12, 265.
- Malhotra, D., Sebat, J. (2012). CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell* 148, 1223-1241.
- Malla, A., Payne, J. (2005). First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophrenia Bulletin* 31, 650-671.
- Manolio, T.A., Collins, F.S., Cox, N.J., Goldstein, D.B., Hindorff, L.A., Hunter, D.J., . . . Visscher, P.M. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461, 747-753.
- Margolese, H.C., Chouinard, G., Kolivakis, T.T., Beauclair, L., Miller, R., Annable, L. (2005). Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 2: Incidence and management strategies in patients with schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry* 50, 703-714.

- Marwaha, S., Johnson, S. (2004). Schizophrenia and employment - a review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 39, 337-349.
- Marwaha, S., Johnson, S., Bebbington, P., Stafford, M., Angermeyer, M.C., Brugha, T., . . . Toumi, M. (2007). Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. *British Journal of Psychiatry* 191, 30-37.
- 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. *British Journal of Psychiatry* 168, 221-226.
- McCreadie, R.G., Thara, R., Padmavati, R., Srinivasan, T.N., Jaipurkar, S.D. (2002). Structural brain differences between never-treated patients with schizophrenia, with and without dyskinesia, and normal control subjects: a magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry* 59, 332-336.
- McKenna, P.J. (2007). Schizophrenia and related syndromes, 2nd ed. Taylor & Francis, Hove; New York.
- Mckenna, P.J., Oh, T.M. (2005). Thought disorder as a dysexecutive phenomenon. Schizophrenic Speech. Cambridge University Press, Cambridge, U.K.
- Merrill, R.M., Lyon, J.L., Matiaco, P.M. (2013). Tardive and spontaneous dyskinesia incidence in the general population. *BMC Psychiatry* 13, 152.
- Mion, C.C., Andreasen, N.C., Arndt, S., Swayze, V.W., 2nd, Cohen, G.A. (1991). MRI abnormalities in tardive dyskinesia. *Psychiatry Research* 40, 157-166.
- Mittal, V.A., Daley, M., Shiode, M.F., Bearden, C.E., O'Neill, J., Cannon, T.D. (2010). Striatal volumes and dyskinesic movements in youth at high-risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 123, 68-70.
- Moghaddam, B. (2003). Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron* 40, 881-884.
- Moghaddam, B., Adams, B.W. (1998). Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science* 281, 1349-1352.
- Moore, T.H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T.R., Jones, P.B., Burke, M., Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370, 319-328.
- Mueser, K.T., McGurk, S.R. (2004). Schizophrenia. *Lancet* 363, 2063-2072.

- Murray, R.M., Lewis, S.W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 295, 681-682.
- Murray, R.M., Lewis, S.W., Reveley, A.M. (1985). Towards an aetiological classification of schizophrenia. *Lancet* 1, 1023-1026.
- Muscettola, G., Pampallona, S., Barbato, G., Casiello, M., Bollini, P. (1993). Persistent tardive dyskinesia: demographic and pharmacological risk factors. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 87, 29-36.
- Niemann, N., Jankovic, J. (2018). Treatment of Tardive Dyskinesia: A General Overview with Focus on the Vesicular Monoamine Transporter 2 Inhibitors. *Drugs* 78, 525-541.
- Oliva-Moreno, J., López-Bastida, J., Osuna-Guerrero, R., Montejo-González, A.L., Duque-González, B. (2006). The costs of schizophrenia in Spain. *The European Journal of Health Economics* 7, 182-188.
- OMS. (1995). Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. (CIE-10). Organización Mundial de la Salud.
- Owen, M.J., O'Donovan, M.C., Thapar, A., Craddock, N. (2011). Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 198, 173-175.
- Owen, M.J., Sawa, A., Mortensen, P.B. (2016). Schizophrenia. *Lancet* 388, 86-97.
- Owens, D.C. (2014). A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs. 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, 452-461.
- Owens, D.G.C. (1999). A guide to the extrapyramidal side-effects of neuroleptic drugs. Cambridge University Press, Cambridge.
- Owens, D.G.C. (2014). A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs, 2nd ed. Cambridge University Press, New York.
- Pardinas, A.F., Holmans, P., Pocklington, A.J., Escott-Price, V., Ripke, S., Carrera, N., . . . Consortium, C. (2018). Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nature Genetics* 50, 381-389.

- Patil, S.T., Zhang, L., Martenyi, F., Lowe, S.L., Jackson, K.A., Andreev, B.V., . . . Schoepp, D.D. (2007). Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Medicine* 13, 1102-1107.
- Peralta, V., Campos, M.S., De Jalon, E.G., Cuesta, M.J. (2010). Motor behavior abnormalities in drug-naïve patients with schizophrenia spectrum disorders. *Movement Disorders* 25, 1068-1076.
- Peralta, V., Cuesta, M.J. (1994). [Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients]. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines* 22, 171-177.
- Peralta, V., de Jalon, E.G., Campos, M.S., Basterra, V., Sanchez-Torres, A., Cuesta, M.J. (2011). Risk factors, pre-morbid functioning and episode correlates of neurological soft signs in drug-naïve patients with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychological Medicine* 41, 1279-1289.
- Pitcher, G.M., Kalia, L.V., Ng, D., Goodfellow, N.M., Yee, K.T., Lambe, E.K., Salter, M.W. (2011). Schizophrenia susceptibility pathway neuregulin 1-ErbB4 suppresses Src upregulation of NMDA receptors. *Nature Medicine* 17, 470-478.
- Pomarol-Clotet, E., Honey, G.D., Murray, G.K., Corlett, P.R., Absalom, A.R., Lee, M., . . . Fletcher, P.C. (2006). Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study. *British Journal of Psychiatry* 189, 173-179.
- Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., Murray, R., Harrington, H. (2000). Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Archives of General Psychiatry* 57, 1053-1058.
- Quinn, N., Schrag, A. (1998). Huntington's disease and other choreas. *Journal of Neurology* 245, 709-716.
- Randolph, C., Tierney, M.C., Mohr, E., Chase, T.N. (1998). The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 20, 310-319.
- Rey, M.J., Schulz, P., Costa, C., Dick, P., Tissot, R. (1989). Guidelines for the dosage of neuroleptics. I: Chlorpromazine equivalents of orally administered neuroleptics. *International Clinical Psychopharmacology* 4, 95-104.
- Rodriguez-Oroz, M.C., Blesa, F.J., Benitez-Temino, B., Gurid, i.J., Rodriguez, M., Obeso, J.A. (2007). Denervación dopaminérgica y fisiopatología de los ganglios basales. *Neurología Suplementos* 3, 32-41.

- Rogers, D. (1992). *Motor disorder in psychiatry*. Wiley, Chichester.
- Rosen, W.G., Mohs, R.C., Johns, C.A., Small, N.S., Kendler, K.S., Horvath, T.B., Davis, K.L. (1984). Positive and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Research* 13, 277-284.
- Rosso, I.M., Bearden, C.E., Hollister, J.M., Gasperoni, T.L., Sanchez, L.E., Hadley, T., Cannon, T.D. (2000). Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophrenia Bulletin* 26, 367-378.
- Rothman, D.L., Behar, K.L., Hyder, F., Shulman, R.G. (2003). In vivo NMR studies of the glutamate neurotransmitter flux and neuroenergetics: implications for brain function. *Annual Review of Physiology* 65, 401-427.
- Sarró, S., Pomarol-Clotet, E., Canales-Rodríguez, E.J., Salvador, R., Gomar, J.J., Ortiz-Gil, J., . . . McKenna, P.J. (2013). Structural brain changes associated with tardive dyskinesia in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 203, 51-57.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511, 421-427.
- Schneider, K. (1950). *Klinische Psychopathologie*. Thieme, Stuttgart.
- Schonecker, M. (1957). Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen. *Der Nervenarzt* 28, 550-553.
- Schooler, N.R., Kane, J.M. (1982). Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Archives of General Psychiatry* 39, 486-487.
- Schultz, S.K., Andreasen, N.C. (1999). Schizophrenia. *Lancet* 353, 1425-1430.
- Schulz, P., Rey, M.J., Dick, P., Tissot, R. (1989). Guidelines for the dosage of neuroleptics. II: Changing from daily oral to long acting injectable neuroleptics. *International Clinical Psychopharmacology* 4, 105-114.
- Seeman, P. (1987). Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* 1, 133-152.
- Sesack, S.R., Pickel, V.M. (1992). Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Journal of Comparative Neurology* 320, 145-160.

- Sharma, T., Lancaster, E., Lee, D., Lewis, S., Sigmundsson, T., Takei, N., . . . Murray, R. (1998). Brain changes in schizophrenia. Volumetric MRI study of families multiply affected with schizophrenia--the Maudsley Family Study 5. *British Journal of Psychiatry* 173, 132-138.
- Shi, J., Tan, Y.L., Wang, Z.R., An, H.M., Li, J., Wang, Y.C., . . . Zhang, X.Y. (2016). Ginkgo biloba and vitamin E ameliorate haloperidol-induced vacuous chewing movement and brain-derived neurotrophic factor expression in a rat tardive dyskinesia model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 148, 53-58.
- Shireen, E. (2016). Experimental treatment of antipsychotic-induced movement disorders. *Journal of experimental pharmacology* 8, 1-10.
- Shotbolt, P., Stokes, P.R., Owens, S.F., Touloupoulou, T., Picchioni, M.M., Bose, S.K., . . . Howes, O.D. (2011). Striatal dopamine synthesis capacity in twins discordant for schizophrenia. *Psychological Medicine* 41, 2331-2338.
- Sigwald, J., Bouttier, D., Raymondeaud, C., Piot, C. (1959). 4 Cases of facio-bucco-linguo-masticatory dyskinesia of prolonged development following treatment with neuroleptics. *Revue Neurologique* 100, 751.
- Simpson, G.M., Lee, J.H., Zoubok, B., Gardos, G. (1979). A rating scale for tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 64, 171-179.
- Smith, S.M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping* 17, 143-155.
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T.E., Johansen-Berg, H., . . . Matthews, P.M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23 Suppl 1, S208-219.
- Soares-Weiser, K., Rathbone, J., Ogawa, Y., Shinohara, K., Bergman, H. (2018). Miscellaneous treatments for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *The Cochrane database of systematic reviews* 3, CD000208.
- Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J., Endicott, J. (1996). Global assessment of functioning (GAF) scale. *Outcome assessment in clinical practice*, 76-78.
- St Clair, D. (2013). Structural and copy number variants in the human genome: implications for psychiatry. *British Journal of Psychiatry* 202, 5-6.
- Steen, R.G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R.M., Lieberman, J.A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry* 188, 510-518.

- Stephan, K.E., Baldeweg, T., Friston, K.J. (2006). Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 59, 929-939.
- Stilo, S.A., Murray, R.M. (2010). The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 12, 305-315.
- Stone, J.M., Morrison, P.D., Pilowsky, L.S. (2007). Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia--a synthesis and selective review. *Journal of Psychopharmacology* 21, 440-452.
- Strassnig, M., Rosenfeld, A., Harvey, P.D. (2017). Tardive dyskinesia: motor system impairments, cognition and everyday functioning. *CNS Spectrums*, 1-8.
- Sullivan, P.F., Kendler, K.S., Neale, M.C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry* 60, 1187-1192.
- Sundquist, K., Frank, G., Sundquist, J. (2004). Urbanisation and incidence of psychosis and depression: follow-up study of 4.4 million women and men in Sweden. *British Journal of Psychiatry* 184, 293-298.
- Szeszko, P.R., Goldberg, E., Gunduz-Bruce, H., Ashtari, M., Robinson, D., Malhotra, A.K., . . . Bilder, R.M. (2003). Smaller anterior hippocampal formation volume in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 160, 2190-2197.
- Tammenmaa-Aho, I., Asher, R., Soares-Weiser, K., Bergman, H. (2018). Cholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *The Cochrane database of systematic reviews* 3, CD000207.
- Tandon, R., Keshavan, M.S., Nasrallah, H.A. (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research* 102, 1-18.
- Tandon, R., Nasrallah, H.A., Keshavan, M.S. (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research* 110, 1-23.
- Tarsy, D., Lungu, C., Baldessarini, R.J. (2011). Epidemiology of tardive dyskinesia before and during the era of modern antipsychotic drugs. *Handbook of Clinical Neurology* 100, 601-616.
- Tenback, D.E., van Harten, P.N., van Os, J. (2009). Non-therapeutic risk factors for onset of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Movement Disorders* 24, 2309-2315.

- Teo, J.T., Edwards, M.J., Bhatia, K. (2012). Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis. *Movement Disorders* 27, 1205-1215.
- Thaker, G.K., Nguyen, J.A., Strauss, M.E., Jacobson, R., Kaup, B.A., Tamminga, C.A. (1990). Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy. *American Journal of Psychiatry* 147, 445-451.
- Thompson, P.A., Meltzer, H.Y. (1993). Positive, negative, and disorganisation factors from the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia and the Present State Examination. A three-factor solution. *British Journal of Psychiatry* 163, 344-351.
- Tiwari, A.K., Zai, C.C., Muller, D.J., Kennedy, J.L. (2010). Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues in Clinical Neuroscience* 12, 289-303.
- Tuominen, H.J., Tiihonen, J., Wahlbeck, K. (2005). Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 72, 225-234.
- Uhrbrand, L., Faurbye, A. (1960). Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine and electroconvulsive therapy. *Psychopharmacologia* 1, 408-418.
- van Erp, T.G., Hibar, D.P., Rasmussen, J.M., Glahn, D.C., Pearlson, G.D., Andreassen, O.A., . . . Turner, J.A. (2016). Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Molecular Psychiatry* 21, 547-553.
- van Erp, T.G.M., Walton, E., Hibar, D.P., Schmaal, L., Jiang, W., Glahn, D.C., . . . Turner, J.A. (2018). Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biological Psychiatry*.
- van Haren, N.E., Hulshoff Pol, H.E., Schnack, H.G., Cahn, W., Brans, R., Carati, I., . . . Kahn, R.S. (2008). Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biological Psychiatry* 63, 106-113.
- van Haren, N.E., Rijdsdijk, F., Schnack, H.G., Picchioni, M.M., Toulopoulou, T., Weisbrod, M., . . . Kahn, R.S. (2012). The genetic and environmental determinants of the association between brain abnormalities and schizophrenia: the schizophrenia twins and relatives consortium. *Biological Psychiatry* 71, 915-921.
- van Os, J., Pedersen, C.B., Mortensen, P.B. (2004). Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *American Journal of Psychiatry* 161, 2312-2314.

- Vita, A., De Peri, L., Deste, G., Barlati, S., Sacchetti, E. (2015). The Effect of Antipsychotic Treatment on Cortical Gray Matter Changes in Schizophrenia: Does the Class Matter? A Meta-analysis and Meta-regression of Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biological Psychiatry* 78, 403-412.
- Vogeley, K., Schneider-Axmann, T., Pfeiffer, U., Tepest, R., Bayer, T.A., Bogerts, B., . . . Falkai, P. (2000). Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: A morphometric postmortem study. *American Journal of Psychiatry* 157, 34-39.
- Waddington, J.L. (1984). Tardive dyskinesia: a critical re-evaluation of the causal role of neuroleptics and of the dopamine receptor supersensitivity hypothesis. In: Callaghan, N., Galvin, R. (Eds.), *Recent research in neurology*. Pitman, London, pp. 34-48.
- Waddington, J.L., Kapur, S., Remington, G.J. (2003). The neuroscience and clinical psychopharmacology of first- and second-generation antipsychotic drugs. In: Hirsch, S.R., Weinberger, D. (Eds.), *Schizophrenia*. Blackwell Science, Oxford, pp. 421-441.
- Waddington, J.L., O'Callaghan, E., Buckley, P., Madigan, C., Redmond, O., Stack, J.P., . . . Ennis, J.T. (1995). Tardive dyskinesia in schizophrenia. Relationship to minor physical anomalies, frontal lobe dysfunction and cerebral structure on magnetic resonance imaging. *British Journal of Psychiatry* 167, 41-44.
- Waddington, J.L., O'Callaghan, E., Larkin, C., Kinsella, A. (1993). Cognitive dysfunction in schizophrenia: organic vulnerability factor or state marker for tardive dyskinesia? *Brain and Cognition* 23, 56-70.
- Waln, O., Jankovic, J. (2013). An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 3.
- Walsh, T., McClellan, J.M., McCarthy, S.E., Addington, A.M., Pierce, S.B., Cooper, G.M., . . . Sebat, J. (2008). Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* 320, 539-543.
- Wallwork, R.S., Fortgang, R., Hashimoto, R., Weinberger, D.R., Dickinson, D. (2012). Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 137, 246-250.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale - 3rd Edition*. Harcourt Assessment, San Antonio, TX.
- Wechsler, D. (2001). *Escala de inteligencia de Wechsler para adultos. WAIS-III*. TEA, Madrid.

- Weinberger, D.R., Torrey, E.F., Neophytides, A.N., Wyatt, R.J. (1979). Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 36, 735-739.
- Whitty, P.F., Owoeye, O., Waddington, J.L. (2009). Neurological signs and involuntary movements in schizophrenia: intrinsic to and informative on systems pathobiology. *Schizophrenia Bulletin* 35, 415-424.
- Wilson, G.M., Flibotte, S., Chopra, V., Melnyk, B.L., Honer, W.G., Holt, R.A. (2006). DNA copy-number analysis in bipolar disorder and schizophrenia reveals aberrations in genes involved in glutamate signaling. *Human Molecular Genetics* 15, 743-749.
- Williams, H.J., Owen, M.J., O'Donovan, M.C. (2009). Schizophrenia genetics: new insights from new approaches. *British Medical Bulletin* 91, 61-74.
- Witter, D.P., Holbert, R.C., Suryadevara, U. (2017). Pharmacotherapy for the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 18, 965-972.
- Woerner, M.G., Kane, J.M., Lieberman, J.A., Alvir, J., Bergmann, K.J., Borenstein, M., . . . Basavaraju, N. (1991). The prevalence of tardive dyskinesia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 11, 34-42.
- Woods, S.W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry* 64, 663-667.
- Woods, S.W., Morgenstern, H., Saks, J.R., Walsh, B.C., Sullivan, M.C., Money, R., . . . Glazer, W.M. (2010). Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *Journal of Clinical Psychiatry* 71, 463-474.
- Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W., David, A.S., Murray, R.M., Bullmore, E.T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157, 16-25.
- Wu, J.Q., Chen, D.C., Xiu, M.H., Tan, Y.L., Yang, F.D., Kosten, T.R., Zhang, X.Y. (2013). Tardive dyskinesia is associated with greater cognitive impairment in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 46, 71-77.
- Zhang, W., Deng, W., Yao, L., Xiao, Y., Li, F., Liu, J., . . . Gong, Q. (2015). Brain Structural Abnormalities in a Group of Never-Medicated Patients With Long-Term Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 172, 995-1003.

8. Anexos

8. ANEXOS

- 8.1 Exploración motora estandarizada
- 8.2 Artículo publicado en *The British Journal of Psychiatry*
- 8.3 Editorial publicada en *The British Journal of Psychiatry*

8.5. Exploración motora estandarizada

Para la detección de posibles alteraciones del movimiento, el evaluador no puede simplemente observar al paciente durante unos segundos o un minuto. Idealmente, el clínico debe intentar observar discretamente al paciente en reposo, tal vez mientras está en la sala de espera, y también debe buscar movimientos involuntarios al saludar al paciente por primera vez.

Una vez en despacho, se puede realizar un examen más sistemático y se necesitará una silla firme, preferiblemente que no tenga brazos o unos lo suficientemente cortos como para que las manos del paciente cuelguen de los extremos. El evaluador debe preguntarle al paciente si tiene algo en la boca (como un chicle) y, si es así, quitárselo, y sobre si existe cualquier problema con los dientes y si se usan dentaduras postizas. El evaluador también debe consultar sobre la conciencia del paciente de cualquier movimiento involuntario.

A medida que avanza el examen, el evaluador buscará continuamente cualquier movimiento anormal a medida que el paciente realiza una variedad de movimientos diferentes. El paciente debe sentarse en la silla con las manos sobre las rodillas, las piernas ligeramente separadas y los pies planos sobre el piso. Luego, el paciente debe sentarse con los brazos y las manos sin apoyo.

El clínico debe pedirle al paciente que abra la boca para que el médico pueda observar la lengua en reposo, y luego se le debe pedir al paciente que protruya la lengua y la mantenga extendida.

Se debe pedir al paciente que golpee rápidamente con el pulgar cada dedo de esa mano durante 10 a 15 segundos, y luego cambie a la otra mano, mientras que el evaluador observa todo el cuerpo en busca de cualquier movimiento involuntario anormal que

pueda provocarse. El clínico debe pedirle al paciente que se levante de la silla, camine y luego extienda sus brazos hacia adelante con las palmas hacia abajo, mientras observa continuamente todo el cuerpo del paciente.

También es conveniente observar al paciente mientras da un paseo, solicitándole que camine con naturalidad unos diez pasos, gire y camine de nuevo hacia nosotros paseando por el pasillo o varias veces por el despacho si es lo suficientemente espacioso. Se observarán su movilidad general, caminar, así como sus brazos, manos y dedos. Se repetirá dos veces la operación.

Al puntuar la escala, el evaluador debe registrar la incidencia de un movimiento independientemente de si el movimiento fue activado por las acciones solicitadas, y recibir la misma puntuación tanto si se ha observado espontáneamente o ha aparecido por las maniobras de potenciación.

8.6. Artículo publicado en *The British Journal of Psychiatry*

Structural brain changes associated with tardive dyskinesia in schizophrenia

Salvador Sarró, Edith Pomarol-Clotet, Erick Jorge Canales-Rodríguez, Raimon Salvador R, Jesús Joaquín Gomar, Jordi Ortiz-Gil, Ramón Landín-Romero, Fidel Vila-Rodríguez, Josep Blanch, Peter John McKenna.

The British Journal of Psychiatry (2013) Jul; 203(1): 51-57

PMID: 23222039

DOI: 10.1192/bjp.bp.112.114538

(Sarró y cols., 2013)

RESUMEN

Antecedentes:

La base patológica de la discinesia tardía es desconocida. Aunque sus características clínicas implican los ganglios basales, los estudios de neuroimagen no han encontrado pruebas claras de que esté asociado con cambios de volumen en estas u otras estructuras cerebrales.

Objetivos:

Determinar, utilizando imágenes estructurales basadas en vóxeles, si hay cambios en el volumen de materia gris en personas con esquizofrenia que también tienen discinesia tardía en comparación con aquellos sin discinesia tardía.

Método:

Un total de 81 personas con esquizofrenia crónica, 32 con discinesia tardía y 49 sin, fueron examinadas utilizando imágenes de resonancia magnética y morfometría optimizada basada en vóxeles para todo el cerebro. También se examinó un grupo de comparación de 61 controles sanos.

Resultados:

En comparación con aquellos sin discinesia tardía, los pacientes con discinesia tardía mostraron un patrón de reducción de volumen en regiones predominantemente subcorticales, incluidos los ganglios basales y el tálamo. Dentro de los ganglios basales, se observaron reducciones de volumen en el núcleo caudado, en menor medida en el putamen, y solo marginalmente en el globo pálido. Los pacientes con discinesia tardía, pero no los que no, mostraron reducciones de volumen significativas en los ganglios basales en comparación con los controles sanos, pero ambos grupos tenían volúmenes más pequeños que los controles en otras áreas afectadas.

Conclusiones:

El proceso o los procesos patológicos que subyacen al desarrollo de la discinesia tardía no son solo de naturaleza neuroquímica, sino que afectan la estructura del cerebro.

Structural brain changes associated with tardive dyskinesia in schizophrenia

Salvador Sarró, Edith Pomarol-Clotet, Erick J. Canales-Rodríguez, Raymond Salvador, Jesús J. Gomar, Jordi Ortiz-Gil, Ramón Landín-Romero, Fidel Vila-Rodríguez, Josep Blanch and Peter J. McKenna

Background

The pathological basis of tardive dyskinesia is unknown. Although its clinical features implicate the basal ganglia, imaging studies have not found clear evidence that it is associated with volume changes in these or other brain structures.

Aims

To determine, using voxel-based structural imaging, whether there are regions of grey matter volume change in people with schizophrenia who also have tardive dyskinesia compared with those without tardive dyskinesia.

Method

A total of 81 people with chronic schizophrenia, 32 with tardive dyskinesia and 49 without, were examined using magnetic resonance imaging (MRI) and whole-brain, optimised voxel-based morphometry. A comparison group of 61 healthy controls was also examined.

Results

Compared with those without tardive dyskinesia, patients with tardive dyskinesia showed a pattern of volume reductions in predominantly subcortical regions, including the basal ganglia and the thalamus. Within the basal ganglia, volume reductions were seen in the caudate nucleus, to a lesser extent in the putamen, and only marginally in the globus pallidus. The patients with tardive dyskinesia, but not those without, showed significant volume reductions in the basal ganglia compared with the healthy controls but both groups had smaller volumes than controls in other affected areas.

Conclusions

The pathological process or processes that underlie the development of tardive dyskinesia are not just neurochemical in nature, but affect brain structure.

Declaration of interest

None.

Tardive dyskinesia is a syndrome of involuntary movements affecting the face and/or the trunk and extremities, which is seen in 20–25% of patients with schizophrenia.¹ Once it appears it commonly becomes irreversible, and it may sometimes be disabling or in rare cases fatal.¹ It typically occurs in patients who have received months or years of antipsychotic treatment. As a result it is classified as a late-developing extrapyramidal side-effect of this class of drugs.

Considering tardive dyskinesia simply as a side-effect of antipsychotics may, however, not be entirely justified. This is because essentially similar involuntary movements can also be seen in people with schizophrenia who have not received treatment. According to current estimates, such spontaneous dyskinesias are present in around 4% of patients with first-episode schizophrenia² and the frequency may reach 40% in the (nowadays rare) populations of people with chronic schizophrenia who have never been exposed to antipsychotics.^{3,4} To account for this finding, it has been proposed that there is an intrinsic vulnerability to involuntary movements in schizophrenia and the role of antipsychotics is one of promotion or acceleration rather than causation.^{1,5} More radically, Crow *et al*⁶ have argued that, along with negative symptoms and cognitive impairment, tardive dyskinesia is part of the pattern of deterioration associated with the illness and antipsychotic treatment plays little or no part in its emergence.

Despite its clinical importance, little is known about the biological basis of tardive dyskinesia. The major hypothesis over the years has been that it reflects an increase in dopamine D₂ receptor numbers in the basal ganglia.⁷ This view was originally based on evidence implicating a functional dopamine excess in choreoathetoid movement disorders across a range of neurological disease states,⁸ and on observations that tardive dyskinesia can be

suppressed and exacerbated by dopamine antagonist and agonist drugs respectively.⁹ However, post-mortem^{10–12} and *in vivo* studies using radioligand imaging (for references see Alder *et al*¹³) have uniformly failed to demonstrate differences in dopamine D₂ receptor numbers in people with schizophrenia with and without tardive dyskinesia.

Another avenue of research in tardive dyskinesia has been to try and determine whether it is associated with structural brain changes. An early computed tomography (CT) study found that individuals with schizophrenia and tardive dyskinesia had larger lateral ventricles than those without,¹⁴ but further studies failed to confirm this finding.¹⁵ Using MRI, Mion *et al*¹⁶ found a smaller volume of the caudate nucleus, but not other basal ganglia nuclei, in people with schizophrenia with tardive dyskinesia compared with those without. However, this finding has again not been consistently replicated in subsequent studies.^{17,18} There are a number of obstacles to detecting brain structural differences between patients with and without tardive dyskinesia. One is that the changes in schizophrenia in comparison to the healthy population are small – for example, the overall reduction of brain volume is about 2%.¹⁹ Another is that treatment with antipsychotic drugs has been found to cause volume increases in the basal ganglia,²⁰ which could obscure volume reductions associated with tardive dyskinesia in this region. A final problem is that conventional brain imaging requires the selection of predetermined regions for study, which in the case of tardive dyskinesia has led to a focus on the basal ganglia; other components of the extrapyramidal system, such as the thalamus, substantia nigra, premotor cortex and prefrontal cortex, have not been investigated.

The development of structural imaging methods that map clusters of significant difference throughout the brain between

groups of participants, without the necessity of *a priori* selection of regions of interest, has obvious advantages for answering questions about brain changes associated with tardive dyskinesia. In this study we applied one such technique, voxel-based morphometry (VBM), to a group of people with schizophrenia with and without tardive dyskinesia. We also included a healthy control group in order to be able to determine the relationship of any changes found to the brain volume changes associated with schizophrenia itself.

Method

Participants

The patient sample consisted of 81 adult in- and out-patients with schizophrenia (age range 23–63) drawn from two psychiatric hospitals, Benito Menni CASM and Sant Joan de Déu SSM in Barcelona, Spain. The sample was made up of two subgroups of patients selected on the basis of whether they showed ($n=32$) or did not show ($n=49$) tardive dyskinesia. All patients met DSM-IV²¹ criteria for schizophrenia, based on interview by two psychiatrists plus review of case notes. Patients were excluded if: (a) they were younger than 18 or older than 65 years; (b) they had a history of brain trauma or neurological disease; and (c) they had shown alcohol/substance misuse within the 12 months prior to participation. Patients also needed to have a current IQ in the normal range (i.e. 70+). All patients were right handed. They were all on treatment with antipsychotics: atypical ($n=46$), typical ($n=7$), combined typical and atypical treatment ($n=27$) (detailed drug information was missing for one patient).

A group of 61 healthy controls was also employed. They were selected to be demographically matched to the whole group of patients, and to the patients with and without tardive dyskinesia. They met the same exclusion criteria as the patients. They were recruited from non-medical staff working in the hospital, their relatives and acquaintances, and also from independent sources in the community. They were questioned and excluded if they reported a history of mental illness and/or treatment with psychotropic medication. The study was approved by the local research ethics committee and all patients gave written informed consent after a detailed explanation of the study.

Evaluation of motor disorder

Motor disorder was rated in the patients using a standard examination, which was videotaped. Patients were examined while seated, standing and walking, and ‘activation’ procedures designed to elicit involuntary movements were employed (touching the thumb of each hand to each finger in turn, holding the arms out with the wrists flexed, reciting the months of the year backwards). Ratings on Simpson *et al*’s²² scale for tardive dyskinesia were made by two raters together (S.S. and E.P.-C.) who had been trained in the assessment of extrapyramidal side-effects. Videos of all patients who showed any evidence of involuntary movements were then reviewed by a third rater (P.J.M.) who had extensive experience in rating tardive dyskinesia; final ratings were made by consensus.

Presence of tardive dyskinesia was defined according to Schooler & Kane’s criteria.²³ These require moderate involuntary movements (rating of ≥ 3 on the Simpson scale) in at least one body area, or mild involuntary movements (rating of 2) in at least two different body areas. We additionally required that the patients show positive ratings on the core dyskinetic items on the Simpson scale; any who only scored on the items: increased blinking, tremor of eyelids, tremor of upper lip, tongue tremor, caressing/rubbing face, hair or thighs, restless legs, crossing/uncrossing legs or akathisia were not considered as having tardive

dyskinesia. Patients without tardive dyskinesia scored no more than 1 (questionable) on any of the dyskinesia items on the Simpson scale.

Other measures

Symptoms were scored using the Spanish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).²⁴ Premorbid IQ was estimated using the Word Accentuation Test (Test de Acentuación de Palabras, TAP),²⁵ a word reading test that requires pronunciation of Spanish words whose accents have been removed. Current IQ was prorated from four subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III)²⁶ (vocabulary, similarities, block design, and matrix reasoning).

MRI data acquisition

All participants underwent structural MRI scanning in the same 1.5 Tesla GE Signa scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) located at the Sant Joan de Déu Hospital in Barcelona (Spain). High resolution structural T_1 MRI data were acquired with the following acquisition parameters: matrix size 512×512 ; 180 contiguous axial slices; voxel resolution $0.47 \times 0.471 \text{ mm}^3$; echo (TE), repetition (TR) and inversion (TI) times 3.93 ms, 2000 ms and 710 ms respectively; flip angle 15° .

Structural data were analysed with FSL-VBM, an optimised voxel-based morphometry style analysis²⁷ carried out with FSL tools;²⁸ this yields a measure of difference in local grey matter volume. In a first step, structural images were brain-extracted using BET.²⁹ Next, tissue-type segmentation was carried out and the resulting grey matter partial volume images were then aligned to Montreal Neurological Institute (MNI 152) standard space using the FSL tools FLIRT and FNIRT. The resulting images were averaged to create a study-specific template, to which the native grey matter images were then non-linearly re-registered. The registered partial volume images were then modulated (to correct for local expansion or contraction) by dividing by the Jacobian of the warp field. The modulated segmented images were then smoothed with an isotropic Gaussian kernel with a sigma of 4 mm.

Data analysis

Group comparisons were carried out using a voxel-wise general linear model (GLM) and permutation-based non-parametric testing (for more technical details see www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslvbm/index.html), correcting for multiple comparisons. These were made with the randomise programme implemented in FSL, using a cluster-based thresholding method with 10 000 iterations and initial cluster-forming threshold $Z \geq 2.3$. The GLM was designed to account for the gender-related variability between participants. Clusters were assessed for significance at $P < 0.05$, fully corrected for multiple comparisons across space. Anatomical locations of the significant clusters were determined by reference to the Harvard–Oxford cortical structural atlas integrated into FSL view (part of FSL) and the AAL atlas of 116 segmented structures within MRICron software (for more details see www.mccauslandcenter.sc.edu/mricron/mricron/index.html).

Results

Demographic features of the patients and controls

The findings are shown in Table 1. The controls were well matched to the whole group of patients (age: $t = -1.34$, $P = 0.18$; gender:

Table 1 Demographic and clinical data on the patients

	Controls (<i>n</i> = 61)	Participants with schizophrenia (<i>n</i> = 81)		<i>P</i>
		Tardive dyskinesia group (<i>n</i> = 32)	Non-tardive dyskinesia group (<i>n</i> = 49)	
Age, years: mean (s.d.)	40.69 (10.11)	43.09 (10.27)	42.82 (9.43)	0.41
Female/male, <i>n</i>	17/44	7/25	15/34	0.69
Estimated premorbid IQ, TAP: mean (s.d.)	100.63 (18.59)	95.74 (12.5)	98.89 (9.86)	0.15
Current IQ, Wechsler Adult Intelligence Scale III: mean (s.d.)	104.60 (18.59)	93.44 (12.45)	92.92 (10.73)	<0.001 ^a
Illness duration, years: mean (s.d.)		22.36 (10.89)	20.81 (8.00)	0.52
Positive and Negative Syndrome Scale, total score: mean (s.d.)		76.07 (16.04)	73.57 (15.84)	0.73
Positive syndrome		14.45 (5.08)	16.00 (5.30)	0.21
Negative syndrome		17.10 (6.34)	16.94 (5.25)	0.90
Disorganisation syndrome		10.86 (4.10)	9.14 (2.87)	0.03
Global Assessment of Functioning Scale score, mean (s.d.)		41.70 (11.71)	41.98 (10.69)	0.92
Tardive dyskinesia score, mean (s.d.)		10.13 (7.92)	0.51 (1.00)	0.00
Current antipsychotic treatment, ^b <i>n</i> (%)				
Typical		2 (6.3)	5 (10.2)	0.54
Atypical		19 (56.3)	27 (55.1)	0.92
Typical and atypical		10 (34.4)	17 (34.7)	0.98
Antipsychotic dose in chlorpromazine equivalents, mg: ^b mean (s.d.)		1035.07 (761.16)	791.18 (440.16)	0.14
Duration of treatment, ^b <i>n</i>				0.37 ^c
< 1 year		0	2	
1–5 years		0	1	
> 5 years		26	38	
Uncertain		5	8	

TAP, Word Accentuation Test (Test de Acentuación de Palabras).
a. Controls > tardive dyskinesia group; controls > non-tardive dyskinesia group.
b. Missing data for one participant in the tardive dyskinesia group.
c. Analysis carried out excluding participants in 'uncertain' category.

$\chi^2 = 0.01$, $P = 0.92$; estimated premorbid IQ: $t = 1.52$, $P = 0.13$) and to the patients with and without tardive dyskinesia. The tardive dyskinesia and non-tardive dyskinesia groups were similar in age, but differed in gender distribution (22% *v.* 31% female), although not significantly. Since frequency of tardive dyskinesia has been found to vary according to gender in some studies,¹ this minor gender difference was covaried for in the comparison between patients with and without tardive dyskinesia. There were no significant differences between the two patient groups in duration of illness, global severity of illness or antipsychotic dosage in chlorpromazine equivalents (although this was numerically higher in the patients with tardive dyskinesia). They also showed similar levels of overall symptomatology as measured using the PANSS; however, the patients with tardive dyskinesia had significantly higher scores on the PANSS disorganisation factor compared with those without.

Length of antipsychotic treatment in the patients with and without tardive dyskinesia is also shown in Table 1. Most patients had received treatment with both typical and atypical antipsychotics; 1 patient (without tardive dyskinesia) had been treated only with typical antipsychotics, and 5 (all without tardive dyskinesia) had been treated only with atypicals. Most patients had received more than 5 years of antipsychotic treatment; this applied both to conventional antipsychotics (with tardive dyskinesia 80.8%, without tardive dyskinesia 65.9%) and atypicals (with tardive dyskinesia 79.1%, without tardive dyskinesia 80.8%).

Of the patients with tardive dyskinesia, 7 showed only orofacial movements (based on a score of ≥ 2 in any facial region), 10 showed only trunk and/or limb movements (based on a score of ≥ 2 in any bodily region) and 15 showed both types of movements. The sample also included two patients who had a presentation dominated by multiple tics consistent with tardive Tourette syndrome; however, both these patients also showed typical dyskinetic movements in more than one body area rated

at ≥ 2 . As shown in Table 1, the patients showed on average moderate degrees of motor disorder, although with a wide range (mean Simpson rating scale total score 10.13 (s.d. = 7.92), range 3–48). A breakdown of the scores in the tardive dyskinesia group is shown in Fig. 1.

VBM comparison of the whole group of patients and controls

As this analysis was not a principal objective of the study, the results are only briefly summarised here (see online supplementary material and Fig. DS1 for a more detailed report). There were three large clusters where the patients showed significantly reduced grey matter volume compared with the controls. One of these covered an extensive area of the medial and inferior prefrontal cortex bilaterally, reaching the dorsolateral prefrontal cortex and the pre- and postcentral gyri. This cluster also extended to the bilateral insula, parts of the temporal cortex and the right angular and right inferior and superior parietal cortex. The second cluster was seen bilaterally in the cerebellum. The third was in the middle cingulate gyrus and the supplementary motor area. The patients showed two clusters of significantly greater volume than the controls, in the cerebellar crus and the brain stem.

VBM comparison of patients with and without tardive dyskinesia

This comparison revealed a pattern of largely subcortical volume reduction in the patients with tardive dyskinesia (Fig. 2; a more detailed mapping is shown in online Fig. DS2). Two clusters affected the basal ganglia, particularly the caudate nuclei bilaterally (left side: 1200 voxels, peak at MNI (−16, 16, 4), *z*-score 4.01; right side: 641 voxels, peak at MNI (14, 12, 2) *z*-score 4.16). The left-sided cluster additionally extended to both

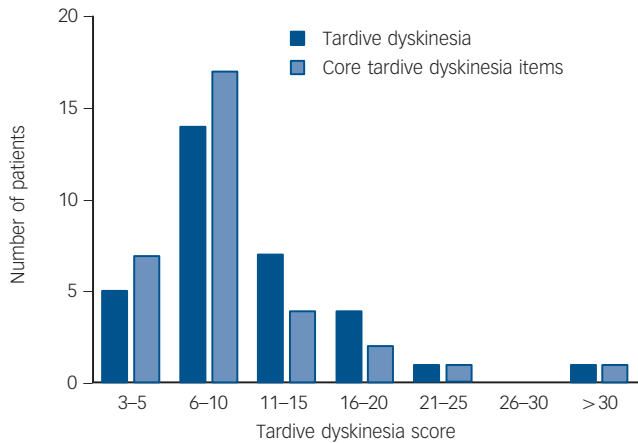


Fig. 1 Breakdown of scores on the Simpson Scale in patients with tardive dyskinesia.

thalami, and the right-sided cluster extended to the right parahippocampus, temporal pole and inferofrontal cortex. A third cluster of volume reduction affected the left parahippocampus, the amygdala, the left temporal pole and marginally the left inferior frontal cortex (323 voxels, peak at MNI (-18, 8, -22), z -score 3.57). A fourth cluster was seen in the right cerebellum (546 voxels, peak at MNI (14, -68, -32), z -score 3.38). There were no clusters where the patients with tardive dyskinesia showed a significantly greater volume than those without tardive dyskinesia.

Figure 3 shows the localisation of the volume reductions within the basal ganglia and thalamus. It can be seen that the caudate nucleus was most affected, the putamen to a lesser extent, and the globus pallidus only marginally. In both thalami the area affected was located predominantly medially.

Volume changes in the patients with and without tardive dyskinesia compared with the controls

To determine to what extent the regions of brain volume difference identified between patients with and without tardive dyskinesia were different from the corresponding regions in the controls we created a mask that covered all the voxels where significant differences were found between the two patient

groups in the VBM comparison. This mask was then used to generate a region of interest (ROI) for grey matter volume in both patient groups and the healthy controls. The findings are shown in Figure 4(a). The controls had larger grey matter volumes than both the patients with and without tardive dyskinesia (controls: 8336 mm^3 (s.d.=706); patients without tardive dyskinesia 7736 mm^3 (s.d.=734); patients with tardive dyskinesia 7144 mm^3 (s.d.=733)). The differences between the controls and the patients without tardive dyskinesia were significant ($t=4.4$, $P=3.0 \times 10^{-5}$, effect size: 0.8), as were the differences between the controls and the patients with tardive dyskinesia ($t=7.3$, $P=1.2 \times 10^{-10}$, effect size: 1.6). (Significance values for the difference between the patients with and without tardive dyskinesia in this region were not calculated, since this area had already been identified as showing significant differences in the VBM analysis.)

We also investigated volume differences between the patients and controls within the basal ganglia. To do this, an additional mask was created based solely on the basal ganglia components of the original mask (i.e. areas of caudate + putamen + globus pallidus contained in the previous mask for differences between patients with and without tardive dyskinesia). These components were identified using the standard atlases provided by the FSL software.²⁸ Within this new mask, the patients without tardive dyskinesia showed similar but slightly larger volumes compared with the controls, but there continued to be a difference between the controls and the patients with tardive dyskinesia (controls: 2880 mm^3 (s.d.=350); patients without tardive dyskinesia: 2920 mm^3 (s.d.=442); patients with tardive dyskinesia 2704 mm^3 (s.d.=290); Fig. 4(b)). The difference between the controls and the patients without tardive dyskinesia was not significant ($t=0.6$, $P=0.6$, effect size: -0.1) but that between the controls and the patients with tardive dyskinesia was significant ($t=2.3$, $P=0.03$, effect size: 0.5).

Discussion

Main findings

Using VBM, this study found that compared with people with schizophrenia but without tardive dyskinesia, those with tardive dyskinesia showed reductions in grey matter volume that were predominantly subcortical in distribution and affected particularly the basal ganglia. Within the basal ganglia the changes were localised primarily to the caudate nucleus.

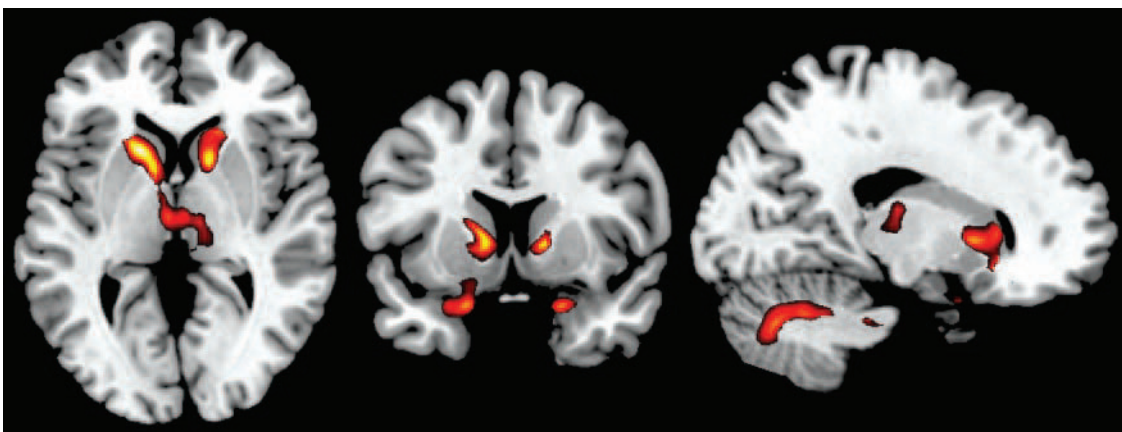


Fig. 2 Voxel-based morphometry findings.

Regions showing significant volume reduction between patients with and without tardive dyskinesia. Threshold set at $P=0.05$ corrected for multiple comparisons across space.

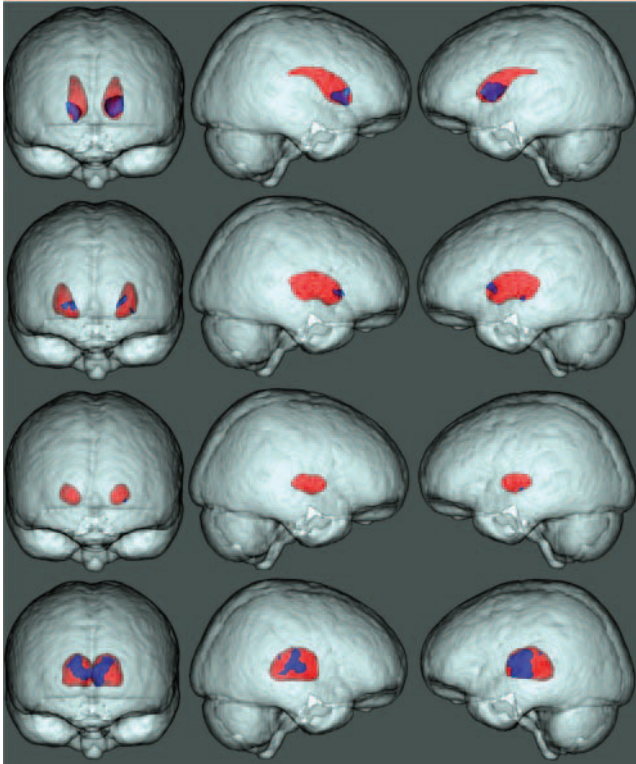


Fig. 3 Three-dimensional view showing the spatial localisation of volume reductions in the basal ganglia and thalamus.

Basal ganglia structures are depicted in red (top panel: caudate nucleus; second panel: putamen; third panel: pallidum; fourth panel: thalamus); regions showing volume reduction within these structures are shown in blue.

Our findings thus support the CT study of Bartels & Themelis³⁰ and the MRI study of Mion *et al*,¹⁶ which also found evidence of caudate nucleus changes, although as noted in the introduction other studies using conventional brain volumetry have had negative findings. To our knowledge there have been no other voxel-based studies of brain or grey matter volume in patients with and without tardive dyskinesia. However, Bai *et al*³¹ examined white matter integrity in 40 people with schizophrenia, 20 with tardive dyskinesia and 20 without, using diffusion tensor

imaging (DTI) and voxel-based analysis. They found clusters of decreased fractional anisotropy in two areas that were adjacent to the basal ganglia, the white matter of the left inferior frontal gyrus and temporal lobe, although changes were also seen in other regions.

Significance of findings

A finding of brain abnormality involving the basal ganglia is what would be predicted on the basis that tardive dyskinesia is an involuntary movement disorder of the extrapyramidal type. However, the extent to which the volume differences affected the caudate nucleus more than the putamen might be considered surprising. Following the work of Alexander *et al*,³² it is widely accepted that the basal ganglia are traversed by a series of cortical–subcortical–cortical ‘loops’, which carry both motor and non-motor information. Although these do not subdivide strictly according to nucleus,³³ it is clear that the motor loop passes predominantly through the putamen. Circuits passing through the caudate nucleus are considered to be involved in higher-level control of behaviour, and lesions here tend to reproduce the apathy, perseveration, executive impairment and emotional changes seen after frontal lobe lesions.^{32,34} Nevertheless, it can be noted that the caudate nucleus has been found to be heavily affected in choreiform disorders such as Huntington’s disease.³⁵ It may also be relevant that the movements in tardive dyskinesia differ from those seen in other involuntary movement disorders, being more complex, rhythmical and repetitive, particularly when they affect the orofacial region; tics and stereotyped movements are also recognised features of the syndrome.¹

We also found that the patients with tardive dyskinesia showed volume reductions in the thalamus. Here, the changes were located medially and centrally and therefore almost certainly involved the mediodorsal nucleus. Along with the ventroanterior/ventrolateral (VA–VL) complex, this nucleus forms the final, thalamic relay in the cortical–basal ganglia–cortical loop systems described above. Possibly in keeping with our findings in the basal ganglia, the mediodorsal nucleus receives part of its input from circuits passing through the caudate nucleus, whereas the motor loop passes through the putamen to project to the VA–VL complex, predominantly or exclusively.³²

Analysis of an ROI encompassing the areas where there were differences between the patients with and without tardive

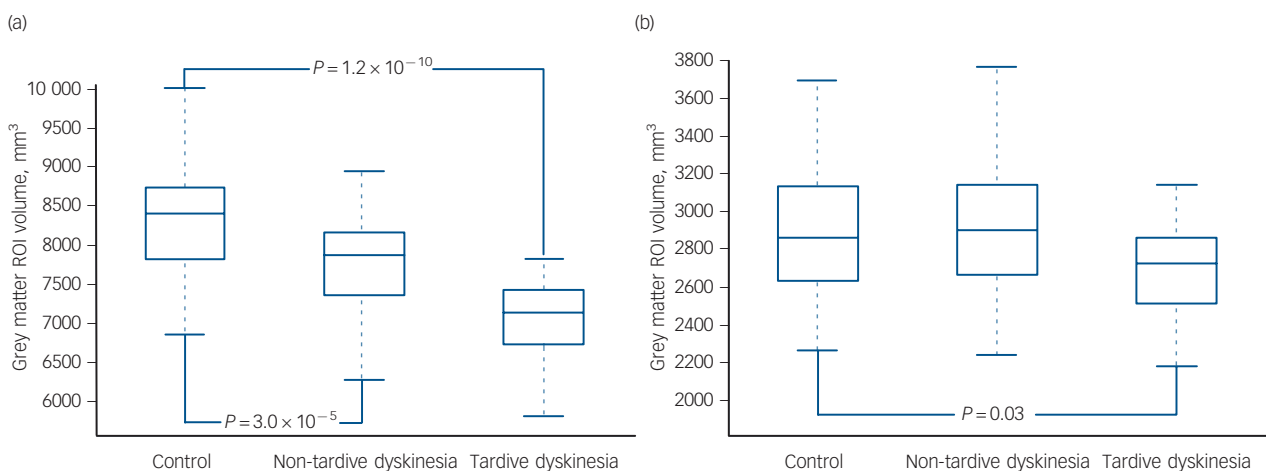


Fig. 4 Box plots of grey matter volumes in a region of interest (ROI) based on areas where the patients with tardive dyskinesia showed significant differences from those without tardive dyskinesia in the voxel-based morphometry analysis.

(a) Using a mask based on all regions where there were significant differences; (b) using a mask based solely on the basal ganglia components of the ROI.

dyskinesia found that these regions were smaller in both of the groups of participants than in healthy controls. This suggests that tardive dyskinesia is associated with brain structural changes over and above those occurring in patients with schizophrenia who do not show tardive dyskinesia. However, this pattern did not hold true in the basal ganglia. Here, there was no significant volume difference between the controls and the patients without tardive dyskinesia, although a significant difference between controls and the patients with tardive dyskinesia was still evident. One interpretation of this latter finding is that it reflects a basal ganglia volume increase due to antipsychotic drug treatment. That such treatment-related increases occur is reasonably well-supported by the literature.²⁰ However, this interpretation also implies that there should be basal ganglia volume reduction in patients with schizophrenia that have not been treated, which has been less consistently found, at least in the small number of studies that have used conventional MRI volume measurement (see references in Chua *et al*³⁶). Recently, however, Leung *et al*³⁷ carried out a meta-analysis of six VBM studies of people with first-episode schizophrenia that had never been treated and found evidence for lower grey matter volume in the caudate nucleus bilaterally, as well as in a range of frontal and temporal cortical regions. The volume reductions in the striatum and some other areas were also found to be significantly more extensive than those found in nine studies carried out on treated patients with first-episode schizophrenia.

The patients in our study showed the typical presentation of tardive dyskinesia, i.e. they were chronically ill and in most cases had been on treatment with antipsychotics for several years. It would be interesting to know whether people with schizophrenia with spontaneous dyskinesia also showed brain structural changes. Such patients are not particularly easy to find and so far only two studies have been carried out. McCreadie *et al*³⁸ studied a sample of 62 people with chronic schizophrenia living in rural India who had never received antipsychotic treatment. Twenty-eight were found to have spontaneous dyskinesia. These patients showed no significant differences in caudate nucleus or lentiform nucleus (putamen and pallidum) volumes on MRI compared with 30 matched patients without dyskinesia. The caudate nucleus was non-significantly smaller in both patient groups than in 31 healthy controls, although the lentiform nucleus was larger (significantly on the left). Mittal *et al*³⁹ rated involuntary movements in 30 mostly untreated patients with a diagnosis of prodromal syndrome (moderate levels of attenuated positive symptoms and/or decline in functioning in the presence of schizotypal personality disorder and/or family history of schizophrenia). They found a significant negative correlation between dyskinesia score and putamen volume, but there was no correlation with caudate nucleus volume. The results were unchanged when six participants who had received some antipsychotic treatment were excluded.

Implications for aetiology

Does a finding that tardive dyskinesia is associated with brain structural alterations have implications for the issue raised at the beginning of this article, of whether tardive dyskinesia is due to drug treatment, disease process or an interaction between the two? The answer has to be that our findings are essentially neutral on this point. One reason for this is that the study was cross-sectional in nature. Thus, for example, we cannot exclude the possibility that participants with schizophrenia who had smaller basal ganglia (and perhaps other brain structures) before they become ill are at greater risk of developing tardive dyskinesia. At first sight, our finding that tardive dyskinesia-associated volume reductions affected the caudate nucleus and putamen,

which receive the bulk of the dopaminergic innervation of the basal ganglia,⁴⁰ but spared the globus pallidus, might be considered to implicate antipsychotic treatment, since these drugs work by blocking dopamine receptors. However, this finding is equally consistent with a factor related to the disease process of schizophrenia, given the putative role of dopamine in this.

In conclusion, this study suggests that tardive dyskinesia is the manifestation of a process or processes that involve brain structural change, and is not just a function of neurochemical changes, for example in postsynaptic D₂ receptor numbers, as previously hypothesised. At the same time, this finding should not, by itself, be taken to imply that antipsychotic drugs can cause brain volume reductions, as has recently been claimed in animals⁴¹ and patients with schizophrenia.⁴²

Salvador Sarró, MD, FIDMAG Germanes Hospitalàries, Barcelona, CIBERSAM and Psychiatry and Clinical Psychology programme, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; **Edith Pomarol-Clotet**, MD, PhD, **Erick J. Canales-Rodríguez**, BSc, **Raymond Salvador**, PhD, FIDMAG Germanes Hospitalàries, Barcelona and CIBERSAM, Spain; **Jesús J. Gomar**, PhD, FIDMAG Germanes Hospitalàries, Barcelona, CIBERSAM, Spain, and The Litwin-Zucker Research Center, The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, New York, USA; **Jordi Ortíz-Gil**, PhD, FIDMAG Germanes Hospitalàries, Barcelona, CIBERSAM and Hospital General de Granollers, Barcelona, Spain; **Ramón Landín-Romero**, BSc, MSc, FIDMAG Germanes Hospitalàries, Barcelona and CIBERSAM, Spain; **Fidel Vila-Rodríguez**, MD, Department of Psychiatry, University of British Columbia, Vancouver, Canada, and Fundació Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; **Josep Blanch**, MD, Fundació Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; **Peter J. McKenna**, MB,ChB, MRCPsych, FIDMAG Germanes Hospitalàries, Barcelona and CIBERSAM, Spain

Correspondence: Peter McKenna, FIDMAG Germanes Hospitalàries, C./ Dr Antoni Pujadas 38, 08830 – Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain. Email: pmckenna@fidmag.com

First received 8 May 2012, final revision 26 Jun 2012, accepted 24 Oct 2012

Funding

This work was supported by (a) a Marie Curie Reintegration Grant (MERG-CT-2004-511069 given to E.P.-C.); (b) the Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM); (c) several grants from the Instituto de Salud Carlos III (Miguel Servet Research Contract to R.S. (CP07/00048) and to E.P.-C. (CP10/00596); Intensification grant to S.S. (10/231); Research Project to E.P.-C. (PI05/2693) and (d) the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE from the Catalanian Government (2009SGR211).

References

- Cunningham Owens DG. *A Guide to the Extrapiramidal Side-Effects of Neuroleptic Drugs*. Cambridge University Press, 1999.
- Fenton WS. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000; **61** (suppl 4): 10–4.
- Owens DG, Johnstone EC, Frith CD. Spontaneous involuntary disorders of movement: their prevalence, severity, and distribution in chronic schizophrenics with and without treatment with neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry* 1982; **39**: 452–61.
- McCreadie RG, Thara R, Kamath S, Padmavathy R, Latha S, Mathrubootham N, et al. Abnormal movements in never-medicated Indian patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1996; **168**: 221–6.
- Whitty PF, Owoeye O, Waddington JL. Neurological signs and involuntary movements in schizophrenia: intrinsic to and informative on systems pathobiology. *Schizophr Bull* 2009; **35**: 415–24.
- Crow TJ, Owens DG, Johnstone EC, Cross AJ, Owen F. Does tardive dyskinesia exist? *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1983; **21**: 206–19.
- Casey DE. Tardive dyskinesia: pathophysiology and animal models. *J Clin Psychiatry* 2000; **61** (suppl 4): 5–9.
- Klawans HL, Weiner WJ. The pharmacology of choreatic movement disorders. *Prog Neurobiol* 1976; **6**: 49–80.
- Gerlach J. Tardive dyskinesia. *Dan Med Bull* 1979; **26**: 209–45.
- Mackay AV, Iversen LL, Rossor M, Spokes E, Bird E, Arregui A, et al. Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; **39**: 991–7.
- Cross AJ, Crow TJ, Ferrier IN, Johnson JA, Johnstone EC, Owen F, et al. Chemical and structural changes in the brain in patients with movement disorder. *Psychopharmacology Suppl* 1985; **2**: 104–10.

- 12 Kornhuber J, Riederer P, Reynolds GP, Beckmann H, Jellinger K, Gabriel E. 3H-spiroperone binding sites in post-mortem brains from schizophrenic patients: relationship to neuroleptic drug treatment, abnormal movements, and positive symptoms. *J Neural Transm* 1989; **75**: 1–10.
- 13 Adler CM, Malhotra AK, Elman I, Pickar D, Breier A. Amphetamine-induced dopamine release and post-synaptic specific binding in patients with mild tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 2002; **26**: 295–300.
- 14 Owens DG, Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Jagoe JR, Kreef L. Lateral ventricular size in schizophrenia: relationship to the disease process and its clinical manifestations. *Psychol Med* 1985; **15**: 27–41.
- 15 Hoffman WF, Casey DE. Computed tomographic evaluation of patients with tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1991; **5**: 1–12.
- 16 Mion CC, Andreasen NC, Arndt S, Swayze 2nd VW, Cohen GA. MRI abnormalities in tardive dyskinesia. *Psychiatry Res* 1991; **40**: 157–66.
- 17 Elkashef AM, Buchanan RW, Gellad F, Munson RC, Breier A. Basal ganglia pathology in schizophrenia and tardive dyskinesia: an MRI quantitative study. *Am J Psychiatry* 1994; **151**: 752–5.
- 18 Waddington JL, O'Callaghan E, Buckley P, Madigan C, Redmond O, Stack JP, et al. Tardive dyskinesia in schizophrenia. Relationship to minor physical anomalies, frontal lobe dysfunction and cerebral structure on magnetic resonance imaging. *Br J Psychiatry* 1995; **167**: 41–4.
- 19 Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; **157**: 16–25.
- 20 Brandt GN, Bonelli RM. Structural neuroimaging of the basal ganglia in schizophrenic patients: a review. *Wien Med Wochenschr* 2008; **158**: 84–90.
- 21 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn) (DSM-IV)*. APA, 1994.
- 22 Simpson GM, Lee JH, Zoubok B, Gardos G. A rating scale for tardive dyskinesia. *Psychopharmacology (Berl)* 1979; **64**: 171–9.
- 23 Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; **39**: 486–7.
- 24 Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994; **53**: 31–40.
- 25 Del Ser T, Gonzalez-Montalvo JI, Martinez-Espinosa S, Delgado-Villapalos C, Bermejo F. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn* 1997; **33**: 343–56.
- 26 Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale (3rd edn)*. The Psychological Corporation, 1997.
- 27 Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001; **14**: 21–36.
- 28 Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004; **23** (suppl 1): S208–19.
- 29 Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002; **17**: 143–55.
- 30 Bartels M, Themelis J. Computerized tomography in tardive dyskinesia. Evidence of structural abnormalities in the basal ganglia system. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1983; **233**: 371–9.
- 31 Bai YM, Chou KH, Lin CP, Chen IY, Li CT, Yang KC, et al. White matter abnormalities in schizophrenia patients with tardive dyskinesia: a diffusion tensor image study. *Schizophr Res* 2009; **109**: 167–81.
- 32 Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; **9**: 357–81.
- 33 Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; **20**: 91–127.
- 34 Cummings JL. Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Ann N Y Acad Sci* 1995; **769**: 1–13.
- 35 Quinn N, Schrag A. Huntington's disease and other choreas. *J Neurol* 1998; **245**: 709–16.
- 36 Chua SE, Cheung C, Cheung V, Tsang JT, Chen EY, Wong JC, et al. Cerebral grey, white matter and csf in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; **89**: 12–21.
- 37 Leung M, Cheung C, Yu K, Yip B, Sham P, Li Q, et al. Gray matter in first-episode schizophrenia before and after antipsychotic drug treatment. Anatomical likelihood estimation meta-analyses with sample size weighting. *Schizophr Bull* 2011; **37**: 199–211.
- 38 McCreddie RG, Thara R, Padmavati R, Srinivasan TN, Jaipurkar SD. Structural brain differences between never-treated patients with schizophrenia, with and without dyskinesia, and normal control subjects: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2002; **59**: 332–6.
- 39 Mittal VA, Daley M, Shiode MF, Bearden CE, O'Neill J, Cannon TD. Striatal volumes and dyskinetic movements in youth at high-risk for psychosis. *Schizophr Res* 2010; **123**: 68–70.
- 40 Bjorklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 2007; **30**: 194–202.
- 41 Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2005; **30**: 1649–61.
- 42 Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011; **68**: 128–37.



8.7. Editorial publicada en *The British Journal of Psychiatry*

Tardive dyskinesia in schizophrenia

Peter F. Liddle

The British Journal of Psychiatry (2013) Jul; 203(1): 6-7

PMID: 23818532

DOI: 10.1192/bjp.bp.112.123679

(Liddle, 2013)

RESUMEN

Sarró y cols. (2013) reportan déficits de materia gris asociados con la discinesia tardía en la esquizofrenia. Mucha evidencia sugiere que la fisiopatología intrínseca de la esquizofrenia contribuye a la predisposición a la discinesia tardía. No se puede excluir la posibilidad de que los antipsicóticos desempeñen un papel causal en los déficits de la sustancia gris, pero la evidencia es tenue.

Editorial

Tardive dyskinesia in schizophrenia†

Peter F. Liddle

**Summary**

Sarró *et al* report grey matter deficits associated with tardive dyskinesia in schizophrenia. Much evidence suggests that the intrinsic pathophysiology of schizophrenia contributes to predisposition to tardive dyskinesia. The possibility that antipsychotics might play a causal role in the grey matter deficits cannot be excluded, but the evidence is tenuous.

Declaration of interest

In the past 3 years, P.F.L. has received an honorarium for chairing an educational meeting sponsored by Bristol-Myers Squibb.

Peter F. Liddle is Professor of Translational Neuroimaging at the Institute of Mental Health, University of Nottingham. He is a psychiatrist and neuroscientist who employs structural and functional imaging techniques to investigate the mechanism of the symptoms of schizophrenia.

Sarró *et al*¹ report that in patients with schizophrenia, tardive dyskinesia is associated with widespread deficits in the amount of cerebral grey matter, most prominently in the basal ganglia and thalamus, but also in frontal and temporal cortex. The word 'tardive', denoting delayed onset following initiation of antipsychotic treatment, implies that antipsychotic medication plays a substantial causal role in tardive dyskinesia. However, recurring dyskinetic movements of facial and limb muscles, indistinguishable in form from tardive dyskinesia, are observed in patients with schizophrenia who have never been exposed to antipsychotics.² Therefore, understanding the pathophysiology of dyskinesia in schizophrenia assumes special clinical importance. Evidence of association observed in cross-sectional imaging studies cannot prove cause, but relevant experimental investigations would be unethical and impractical in humans. This means that we must endeavour to draw what conclusions we can from the associations revealed by cross-sectional imaging studies.

Comparison with auditory hallucinations

Because brain imaging has been employed more extensively in the investigation of other symptoms of schizophrenia, it is instructive to compare what imaging has revealed about dyskinesia with what has been learned about auditory hallucinations. Like dyskinesia, hallucinations are transient phenomena typically lasting a matter of seconds, but nonetheless usually recurring on multiple occasions in schizophrenia. This time course implies that symptom manifestation is likely to reflect transient aberrant neurotransmission in the relevant brain circuit occurring against a background of a persistent predisposing factor.

Dopamine blockade with antipsychotics can suppress both hallucinations and dyskinesia, at least in the short term,³ suggesting that the expression of both types of symptom involves transient excessive dopaminergic transmission. Strong evidence from imaging studies indicates that an excess of dopamine in presynaptic terminals in the corpus striatum plays a cardinal role in the pathophysiology of schizophrenia,⁴ most markedly during the acute phase of illness when hallucinations are prominent.⁵

However, no evidence of a specific association between indices of increased dopaminergic transmission and tardive dyskinesia has yet been established.

With regard to the nature of predisposing factors, meta-analysis provides clear evidence that auditory hallucinations in schizophrenia are associated with a deficit of grey matter in a network of brain regions, including superior temporal gyrus and insula.⁶ In contrast, the deficits associated with dyskinesia reported by Sarró *et al*¹ were more prominent in basal ganglia and dorsomedial thalamus, but were also discernible in frontal and temporal cortex. Thus, in both dyskinesia and hallucinations, deficits in grey matter are relatively widespread, and embrace brain regions that would be expected to be engaged during expression of the relevant symptoms: basal ganglia in the case of dyskinesia and superior temporal gyrus in the case of auditory hallucinations. It is noteworthy that in the case of dyskinesia, the implicated region of the basal ganglia is the caudate nucleus rather than putamen. Although the putamen is engaged in execution of simple motor actions, the caudate is part of a circuit including dorsomedial thalamus and frontal cortex that is engaged in executive control of motor actions. Similarly, in the case of auditory hallucinations, the implicated regions include not only the auditory processing regions in superior temporal gyrus, but also the insula which plays a key role in the allocation of attention to stimuli according to their behavioural salience.⁷

The pathophysiology of schizophrenia

Despite extensive investigation, many details of the pathophysiology of schizophrenia remain uncertain. Nonetheless, there is compelling evidence that a pathological process affecting microstructural elements of brain cells leads to subtle deficits in the amount of grey matter. In most cases the amount of grey matter lies within the normal range, and the deficit is only discernible by examining group averages. The nature of the microstructural abnormality remains uncertain, but much evidence is consistent with a disorder of synaptic structure that results in aberrant communication between brain regions.⁸ Symptoms arising from this putative deficit in neural communication are likely to depend on which brain regions are affected by the microstructural pathology. Furthermore, this communication deficit is apparently exacerbated by imbalances in dopaminergic neurotransmission. Disordered dopaminergic transmission might arise from exogenous factors such as drugs, or from endogenous factors, including the possibility that the microstructural pathology intrinsic to the illness might act directly on brain regions that regulate dopaminergic transmission.

†See pp. 51–57, this issue.

Perhaps the most parsimonious interpretation of the evidence is that the major predisposing factor underlying all the symptoms characteristic of schizophrenia, including hallucinations and dyskinesia, is a similar microstructural abnormality that affects communication between brain regions, with the form of symptoms being determined by which brain regions are involved. However, before concluding that it is likely that a similar microstructural pathology contributes to hallucinations and dyskinesia, it is important to consider respects in which hallucinations and dyskinesia differ.

Other predisposing factors

First, the two types of symptoms differ in age dependence. The prevalence of orofacial dyskinesia in schizophrenia increases markedly with age, suggesting that age-related degeneration plays a significant role in many cases.⁹ Of relevance to the relationship between the pathophysiology of schizophrenia and dyskinesia, patients with more severe negative symptoms tend to have onset of dyskinesia at a younger age. However, even in cases with substantial negative symptoms, the mean age at onset is in the mid-40s,⁹ whereas onset of the florid psychotic symptoms of schizophrenia, including hallucinations, typically occurs two decades earlier. Although the occurrence of hallucinations in dementia suggests that age-related degeneration can contribute to hallucinations, the association with aging is much stronger in the case of dyskinesia. Age-related degeneration might account for the observed tardy onset of dyskinesia.

Isolated hallucinations and dyskinesia can both occur in otherwise healthy individuals, but the predisposing factors tend to differ. For example, whereas ageing increases the likelihood of dyskinesia, sleep deprivation is associated with hallucinations. Despite the pharmacological similarities, such as acute suppression of both hallucinations and dyskinesia by dopamine blockers,³ there are differences. There is relatively little overlap between drugs considered to be hallucinogenic and those that are reported to cause dyskinesia. Most important is the observation from naturalistic clinical studies that treatment with a higher dose of antipsychotics is associated with a greater risk of dyskinesia,¹⁰ although the likelihood that more severe cases are prescribed higher doses should be borne in mind. Cautious reduction in dose is often recommended for the management of tardive dyskinesia, although there is little evidence to support this recommendation. Despite the lack of evidence from appropriately controlled studies, a substantial body of evidence from observation of routine clinical practice does suggest that antipsychotic drugs play a causal role in tardive dyskinesia.¹¹ Overall, the evidence indicates that it would be far too simplistic to conclude that the difference in the pathophysiology of hallucinations and of dyskinesia is merely a matter of differences in the brain regions affected by the pathological process intrinsic to schizophrenia.

From the clinical perspective, a critical issue is whether or not the deficits in grey matter reported by Sarró *et al*¹ might actually be caused by prolonged exposure to antipsychotic drugs. Whether macroscopic changes in brain structure are attributable to antipsychotics is unclear. Both increases and decreases in volume of the basal ganglia have been reported.¹² There have been thought-provoking reports of widespread decreases in cortical grey matter in schizophrenia during long-term treatment with antipsychotic medication,¹³ but disentangling effects of greater severity of illness from the direct effects of medication is challenging. Thus, at this stage, the grounds for proposing that

the deficit of grey matter associated with tardive dyskinesia might be a direct consequence of antipsychotic treatment are tenuous.

Conclusion

In conclusion, the evidence that recurrent dyskinesia is a manifestation of schizophrenia, together with the compelling evidence that the intrinsic pathophysiology of schizophrenia is associated with widespread but subtle deficits in the amount of grey matter, supports the hypothesis that the intrinsic pathophysiological process of schizophrenia, acting in brain regions that are engaged in complex motor activity, makes a substantial contribution to the predisposition to tardive dyskinesia. However, comparison of dyskinesia with hallucinations indicates that factors other than the brain regions affected by the intrinsic pathophysiology play a role in the determining predisposition to these two disparate types of symptoms. In particular, ageing plays a much greater role in dyskinesia and might be a key factor in the observed tardiness. The possibility that treatment with antipsychotic medication might play a direct causal role in the deficit of grey matter reported by Sarró *et al*¹ cannot be excluded, but at this stage the evidence for such a role is tenuous.

Peter F. Liddle, BMBCh, PhD, MRCPsych, University of Nottingham, Institute of Mental Health, Triumph Road, Nottingham NG6 2TU, UK. Email: peter.liddle@nottingham.ac.uk

First received 28 Jan 2013, final revision 14 May 2013, accept 14 May 2013

References

- Sarró S, Pomarol-Clotet E, Canales-Rodríguez EJ, Salvador R, Gomar JJ, Ortiz-Gil J, et al. Structural brain changes associated with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2013; **203**: 51–7.
- Owens DG, Johnstone EC, Frith CD. Spontaneous involuntary disorders of movement: their prevalence, severity, and distribution in chronic schizophrenics with and without treatment with neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry* 1982; **39**: 452–61.
- Glazer WM, Hafez H. A comparison of masking effects of haloperidol versus molindone in tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1990; **3**: 315–20.
- Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, et al. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010; **67**: 231–9.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 1999; **46**: 56–72.
- Palaniyappan L, Balain V, Radua J, Liddle PF. Structural correlates of auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2012; **46**: 1249–56.
- Palaniyappan L, Liddle PF. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J Psychiatry Neurosci* 2012; **37**: 17–27.
- Hayashi-Takagi A, Sawa A. Disturbed synaptic connectivity in schizophrenia: convergence of genetic risk factors during neurodevelopment. *Brain Res Bull* 2010; **83**: 140–6.
- Liddle PF, Barnes TR, Speller J, Kibel D. Negative symptoms as a risk factor for tardive dyskinesia in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993; **163**: 776–80.
- Morgenstern H, Glazer WM. Identifying risk factors for tardive dyskinesia among long-term outpatients maintained with neuroleptic medications. Results of the Yale tardive dyskinesia study. *Arch Gen Psychiatry* 1993; **50**: 723–33.
- Morgenstern H, Glazer WM, Niedzwiecki D, Nourjah P. The impact of neuroleptic medication on tardive dyskinesia: a meta-analysis of published studies. *Am J Public Health* 1987; **77**: 717–24.
- Ebdrup BH, Nørbak H, Borgwardt S, Glenthøj B. Volumetric changes in the basal ganglia after antipsychotic monotherapy: a systematic review. *Curr Med Chem* 2013; **20**: 438–47.
- Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011; **68**: 128–37.

