

## Trastorno esquizoafectivo: una realidad clínica y una controversia teórica. El desarrollo de un concepto

A. Marneros

### SÍNTESIS CONCEPTUAL

Los trastornos esquizoafectivos son una categoría nosológica que existe, aunque con controversia, que describe una condición episódica que encuentra los criterios de la esquizofrenia y de los trastornos afectivos y que se ubica en un *continuum* entre estos dos prototipos. En este capítulo de introducción y prólogo a la obra, se desarrolla el concepto del trastorno esquizoafectivo a través de los siglos, desde las descripciones schneiderianas de los “casos-en el medio” hasta la categorización con criterios operacionales del actual DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Así mismo, se analiza la necesidad de diferenciar el “trastorno esquizoafectivo” de los “episodios”, así como de destacar el tipo “concurrente” del tipo “secuencial”, más allá de las especificaciones en tipo bipolar, unipolar o mixto propuestas por los sistemas clasificatorios vigentes hoy en día, el CIE-10 (Clasificación Internacional de las Enfermedades) y el DSM-5. Para finalizar, se propone un amplio resumen de los conocimientos actuales y de las evidencias más recientes sobre el concepto de trastorno esquizoafectivo.

### EL TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO: EL GRAN DESCONOCIDO QUE ESTÁ PRESENTE

Hace unos años la pregunta ¿existe el trastorno esquizoafectivo? no era inusual.<sup>1,2</sup> Pero era una pregunta incorrecta. ¡Por supuesto que existía! Quizá existe desde el inicio de la historia del ser humano. Numerosos clínicos lo conocen y algunos millones de personas en el mundo lo padecen. La pregunta adecuada debe ser: ¿qué es el trastorno esquizoafectivo?

La respuesta podría ser: el trastorno esquizoafectivo es un trastorno controvertido pero existe una categoría nosológica que describe una condición episódica que reúne tanto criterios de esquizofrenia como de trastorno afectivo y se sustenta entre estos dos prototipos. El trastorno esquizoafectivo es una controversia teórica pero es una realidad en la clínica. Una gran cantidad

de personas están afectadas: un 20-30 % de las denominadas “psicosis endógenas” parecen tratarse de un trastorno esquizoafectivo. Se trata de una enfermedad presente a lo largo de la vida que se acompaña de un alto riesgo de suicidio. Aunque la terapéutica es más compleja que en las “formas puras”, como la esquizofrenia o los trastornos afectivos, el pronóstico es mejor que el de la esquizofrenia, pero no tan bueno como el de los trastornos afectivos puros. El curso del trastorno esquizoafectivo suele ser polifásico y requiere atención a lo largo de la vida.

Pero esta respuesta no está completa. Para poder alcanzar una respuesta completa, es necesario incluir en ella la determinación genética y los antecedentes biológicos del trastorno. Pero estos no es aún posible para los prototipos de “esquizofrenia” y “trastornos afectivos”. Cuando esto sea posible, sabremos mucho más no sólo sobre

el “área psicótica intermedia”, sino también de los “prototipos psicóticos”.

Entre los siglos de los grandes fundadores griegos de la medicina y la psiquiatría –Hipócrates, Areteo de Capadocia, Galeno de Pérgamo o Sorano de Éfeso–<sup>3-5</sup> y el padre de la psiquiatría moderna –Emil Kraepelin– en los finales del siglo XIX y principios del siglo XX, los médicos y psiquiatras describieron los trastornos mentales de acuerdo a unos amplios criterios. Por lo tanto, los casos publicados durante este largo periodo de tiempo podrían ser interpretados por los psiquiatras modernos como “esquizofrenia pura”, “trastorno afectivo puro”, “trastorno esquizoafectivo puro”, “trastorno psicótico agudo y transitorio”, “trastorno delirante persistente” o incluso de otra manera.<sup>6-9</sup>

A finales del siglo XIX, Emil Kraepelin intentó depurar este campo, no sólo diferenciando de manera dicotómica lo que él consideró psicosis funcionales en *dementia praecox* (esquizofrenia) y enfermedad maniaco-depresiva, sino que también llevó a cabo una revisión del concepto de paranoia, incluyendo la mayoría de los casos en las dos entidades anteriormente mencionadas.<sup>10,11</sup> La dicotomía kraepeliniana, que en realidad no era muy consistente, como el propio Emil Kraepelin señaló en 1920,<sup>12</sup> recibió su impulso de Kurt Schneider<sup>13</sup> a través de la definición de los “síntomas de primer orden de la esquizofrenia”. Su presencia confirma el diagnóstico de “esquizofrenia” (siempre que las causas orgánicas puedan ser excluidas). La fuerza ascética de Kurt Schneider determinó de alguna manera el principio jerárquico de Karl Jaspers.<sup>14</sup> Según el principio de Jaspers, los síntomas “esquizofrénicos” eliminaban la validez diagnóstica de los síntomas en los “estado de ánimo” (en la base de la pirámide jerárquica se encuentran los “síntomas orgánicos”, más robustos, y en la parte superior se localizan los síntomas “neuróticos”, más débiles). La influencia de Jaspers y de Schneider contribuyó de gran manera al hecho de que la gran mayoría de los psiquiatras de la época, especialmente en Europa, ignoraran y olvidaran lo que el propio Emil Kraepelin aceptó como un dominio no clasificable consistente en una mezcla de dos condiciones: la esquizofrenia y la afectiva o del estado de ánimo. Más paradójicamente, fue ignorado durante mucho tiempo –incluso por sus seguidores–, lo que el propio Kurt Schneider describió como “casos-en el medio”, que son exactamente lo que hoy llamamos “trastornos esquizoafectivos”.<sup>15,16</sup>

Al final del siglo XX, se consideró que la dicotomía establecida en los llamados trastornos mentales funcionales –trastornos esquizofrénicos y del estado de ánimo– no siempre era posible. Los hallazgos clínicos, pronósticos, farmacológicos, biológicos y genéticos apoyaban la existencia de un “puente” o un *continuum* entre estos trastornos.<sup>17-19</sup>

Los trastornos esquizofrénicos y del estado de ánimo presentan solapamientos. Este hecho está presente en la clínica diaria. Uno de los esfuerzos para identificar y describir esta superposición es el concepto de trastorno esquizoafectivo. Los principales sistemas de clasificación, como la ICD (International Classification of Diseases) y el DSM, tuvieron que aceptar la existencia de una realidad clínica y, por lo tanto, crearon una categoría con sus criterios, llamada en ambas clasificaciones “trastornos esquizoafectivos”. Sin embargo, las incertidumbres en cuanto al diagnóstico y la nosología permanecen. Una de las razones de estas incertidumbres es la definición inconsistente del constructo esquizoafectivo, como se discutirá más adelante. Otra de las razones es el hecho de que las definiciones de los trastornos afectivos se ampliaron, sobre todo en el DSM-IV y de manera similar en el DSM-5: los síntomas incongruentes del estado de ánimo, incluso los “síntomas de primer rango” de Kurt Schneider, fueron considerados como compatibles con el diagnóstico de “trastorno del estado de ánimo”, “trastorno depresivo” y “trastorno bipolar”, por lo que el diagnóstico de “esquizoafectivo” resultó más limitado. La relativización en la capacidad diagnóstica de los síntomas también causó una relativización del diagnóstico en sí. Los límites entre la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y los trastornos del estado de ánimo pasaron a ser más difusos y confusos. Sin embargo, la imprecisión en los límites remarcó una mayor intensidad de solapamiento entre los espectros esquizofrénico y afectivo. Su identificación, sin embargo, y su relación con los prototipos de la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo todavía siguen constituyendo un desafío.<sup>20,21</sup>

## EL LARGO CAMINO A LA IDENTIFICACIÓN DEL FENÓMENO ESQUIZOAFECTIVO. NO TODOS LOS “CASOS-EN EL MEDIO” SON ESQUIZOAFECTIVOS

La realidad clínica del “área psicótica intermedia” aún sigue siendo un problema teórico.

El numeroso grupo de pacientes que manifiestan síntomas o características de los dos principales trastornos —el trastorno esquizofrénico y el trastorno afectivo— es un desafío para los teóricos y clínicos. Estos pacientes presentan un problema conceptual para los teóricos, un problema terapéutico para los clínicos y un problema de clasificación a quienes se dedican a la nosología.

El problema que se establece con el “área psicótica intermedia” o “casos-en el medio” es incluso más antiguo que el propio término “esquizoafectivo”, que se originó por Kasanin<sup>22</sup> en 1933.<sup>23-26</sup> Tal vez comenzó con Karl Kahlbaum<sup>27</sup> en 1863 y se condujo a través de la obra de Kraepelin hasta los empiristas clínicos del siglo XX.

Karl Kahlbaum puede ser considerado como el primer psiquiatra de los tiempos modernos en describir algún tipo de “trastorno esquizoafectivo” como un grupo aparte en la *vesania typica circularis*, aplicando ambos criterios transversales y longitudinales. Sin embargo, los estados descritos como melancolía, manía, paranoia o esquizofrenia (*dementia praecox*) por los autores antes de los inicios del siglo XX fueron, muy a menudo, “esquizoafectivos” de acuerdo a la nomenclatura moderna. Emil Kraepelin también estaba familiarizado con los casos que se encontraban entre la “demencia precoz” y la “locura maníaco-depresiva” (Kraepelin, 1893).<sup>11,12</sup> Estos “casos-en el medio”, como les denominó Kurt Schneider en 1959 fueron un problema para él, pero también un reto interesante. Como es bien conocido, Kraepelin estableció una dicotomía entre las psicosis endógenas: *dementia praecox* (con un mal pronóstico) y la “locura maníaco-depresiva” (con un pronóstico mejor). Sin embargo, él sabía que no todos los casos de trastornos mentales “endógenos” eran fácilmente clasificables en las dos categorías. Algunos casos de “estados mixtos”, “manía delirante” y otros trastornos mentales descritos por Kraepelin (1893, 1920) se podrían asignar a ambas categorías o a ninguna de las dos.

En una evaluación crítica de su propia taxonomía, Kraepelin escribió en su importante artículo de 1920, “*Die Erscheinungsformen des Irreseins*”; (Las formas fenomenológicas de la locura), que los trastornos mentales pueden tener elementos de ambos grupos, a saber, *dementia praecox* y “locura maníaco-depresiva”, y que pueden tener un curso diferente y un pronóstico distinto de los de la *dementia praecox*. Él sabía que los límites entre los dos grupos de trastornos mentales son

flexibles y que hay nexos que los conectan. Sus dudas se hicieron más fuertes a raíz de una investigación realizada por su discípulo y colega Zendig. Zendig recoge en su documento “Contribuciones para el diagnóstico diferencial de la locura maníaco-depresiva y la *dementia praecox*” (1909)<sup>28</sup> que aproximadamente el 30 % de las muestras de Kraepelin con diagnóstico de *dementia praecox* (siguiendo los criterios de Kraepelin) tenían un curso y un pronóstico que no se correspondían con los de la *dementia praecox*; Zendig atribuyó el buen pronóstico a un diagnóstico incorrecto. Más tarde, Kraepelin comprobó en tales casos una fragilidad en su propia concepción dicotómica. Él escribió: “Los casos que no sean clasificables (es decir, en la locura maníaco-depresiva o *dementia praecox*) son por desgracia muy frecuentes”.<sup>12</sup> Dos páginas más adelante hizo una declaración decisiva, que, por cierto, no fue fácil para él: “Tenemos que vivir con el hecho de que los criterios aplicados por nosotros no son suficientes para diferenciar de forma fiable todos los casos entre la esquizofrenia y la locura maníaco-depresiva. Y también hay muchos solapamientos en este ámbito. “(Es decir, entre la esquizofrenia y los trastornos afectivos)”.<sup>12</sup>

Eugen Bleuler<sup>29,30</sup> reconoció la ocurrencia de síndromes afectivos en pacientes que había diagnosticado como esquizofrénicos. En la mayoría de estos casos se llegó a la conclusión de que la esquizofrenia era la enfermedad en cuestión y no diferenció a estos pacientes como un grupo, sino más bien los consideró como casos individuales y aberrantes. Kurt Schneider,<sup>31</sup> diferenciando entre la esquizofrenia y el trastorno del estado de ánimo (“ciclotimia” en su nomenclatura), describe como “casos-en el medio” aquéllos en los que el diagnóstico de esquizofrenia o trastorno afectivo se puede hacer con argumentos igualmente sólidos. Distinguió entre las formas concurrentes y secuenciales de los “casos-en el medio”, y su definición es muy similar a las concepciones modernas.<sup>15</sup>

En 1933, Kasanin describe un grupo de casos que resultan bastante “atípicos”, tanto para la esquizofrenia como para los trastornos afectivos; por lo que introduce el término “esquizoafectivo”. Se trataba de pacientes jóvenes, socialmente bien integrados, que de repente padecían una psicosis dramática y presentaban un cuadro clínico que podía ser denominado, ya sea esquizofrénico o afectivo, y en quienes el diagnóstico diferen-

cial era extremadamente difícil. A menudo tenían antecedentes de episodios previos en la adolescencia tardía, pero por lo demás presentaban un buen ajuste premórbido. El inicio fue repentino, acompañado de agitación emocional, una distorsión del mundo exterior, y para algunos, la presencia de falsas percepciones, pero no de pasividad o de aislamiento. El inicio fue con frecuencia precipitado por el estrés ambiental. Los síntomas persistieron algunas semanas o meses después y fueron seguidos de una recuperación completa.

La definición de Kasanin se encontraba centrada en los intentos de describir los trastornos “atípicos”.<sup>32</sup> El psiquiatra noruego Langfeldt<sup>33</sup> en 1939 añadió su definición de “psicosis esquizofreniforme”. Los pacientes que sufrían de psicosis esquizofrénicas presentaban un temple ciclotímico, hábito pícnico, síntomas depresivos, tendencias autorreferenciales, obnubilación, incoherencia, características catatónicas o patoplásticas. La enfermedad tenía un inicio agudo caracterizado por distintos precipitantes.

Kant<sup>34</sup> en 1940 describió que “los pacientes esquizofrénicos en remisión” tenían más antecedentes familiares de trastorno bipolar que de esquizofrenia. Tenían un biotipo pícnico, precipitantes psicógenos de episodio psicótico de inicio agudo o subagudo, con una duración de varios meses, una recuperación completa, una conciencia obnubilada, experiencias psicóticas, ideas referenciales y alucinaciones auditivas. Aquí se consideran por primera vez la historia familiar y la duración de los síntomas.

Sin embargo, Vaillant en 1962 encontró en los familiares de sujetos esquizofrénicos en remisión un mayor número de antecedentes de trastornos afectivos unipolares, así como sintomatología típicamente depresiva en los pacientes mismos. Sin embargo, los criterios operacionales que el autor solía utilizar, incluían un inicio agudo, confusión o desorientación durante el episodio agudo, un buen ajuste premórbido, un episodio precipitante claro y una remisión al mejor nivel premórbido.

En conjunto, estos criterios un tanto derivados al azar para el trastorno esquizoafectivo hacen relevancia en una aparición súbita, la presencia de confusión o desorientación y una buena recuperación. La confusión o desorientación sugiere una relación más estrecha de la enfermedad con la esquizofrenia, de la que difiere principalmente en virtud de su evolución.

Kleist<sup>36</sup> (1928) continuó con la tradición de Wernicke<sup>37</sup> (1900) y Leonhard<sup>38</sup> (1957) después de que Wernicke describiese las “psicosis cicloides”. Los aspectos más destacados fueron la polaridad de los síntomas y su evolución favorable.<sup>24,32</sup>

La “psicosis esquizoafectiva” de Kasanin, la “psicosis esquizofreniforme” de Langfeldt, la “psicosis cicloide” de Kleist y Leonhard o el concepto francés de “buffée délirante”, junto con otras categorías de “psicosis atípicas”, son por lo general los “trastornos psicóticos agudos y transitorios” recogidos en la clasificación CIE-10.<sup>31</sup>

### TRATANDO DE ENTENDER EL FENÓMENO ESQUIZOAFECTIVO DENTRO DE LAS ESQUIZOFRENIAS, TRASTORNOS AFECTIVOS O INDEPENDIENTEMENTE A ELLOS

Es en 1966 cuando Jules Angst<sup>39</sup> investiga los trastornos esquizoafectivos (bajo el término “*mischpsychosen*”; “psicosis mixtas”) como parte de los trastornos afectivos. Ésta constituye una opinión diferente, no sólo contra el “*Zeitgeist*”, sino en contra también de la opinión de su maestro Manfred Bleuler, que asumía los trastornos esquizoafectivos como parte de la esquizofrenia. Las investigaciones posteriores llevadas a cabo por Angst y su grupo<sup>40,41</sup> (1989, 1990), por Clayton *et al.*<sup>42</sup> (1968), por otros miembros del grupo Winokur<sup>43</sup> (Fowler *et al.*, 1972), por Cadoret *et al.*<sup>44</sup> (1974) y por los estudios comparativos de Marneros *et al.*<sup>45-57</sup> y de Steinmeyer *et al.*<sup>58</sup> (1989) apoyaron cada vez más la opinión de que la relación entre el trastorno esquizoafectivo y los trastornos afectivos es más fuerte que la relación entre el trastorno esquizoafectivo y los trastornos esquizofrénicos.

Utilizando muestras de gran tamaño y los métodos estadísticos más sofisticados, Astrup y Noreik<sup>59</sup> publicaron en 1966 una serie de estudios realizados desde 1957 a 1966, en los que se analizaron los resultados de más de 1.200 casos de esquizofrenia. Los individuos con esquizofrenia que alcanzaron una remisión (n = 131) fueron aquellos que mostraron los síntomas afectivos: euforia, agitación psicomotora, fuga de ideas, cambios de humor. Aquí, la afinidad de la enfermedad con los trastornos afectivos fue el elemento central.

Aplicando los síntomas de primer rango de Schneider, junto con los criterios de Bleuler para especificar la dimensión esquizofrénica dentro de los trastorno esquizoafectivos, Spitzer *et al.*<sup>60</sup> (1978) establecieron las siguientes reglas para los criterios diagnósticos de investigación (RDC, del inglés *Research Diagnostic Criteria*) para el trastorno esquizoafectivo (subtipos maníacos/depresivos). Estos incluyen la definición completa de síndrome maníaco o depresivo y, al menos, una de las siguientes condiciones sugestivas de la esquizofrenia: ideas delirantes de ser controlado o de difusión, inserción o interrupción del pensamiento; alucinaciones no catatímicas durante varios días seguidos o de forma intermitente a lo largo de una semana; alucinaciones auditivas (una voz haciendo un comentario sobre el tema o dos o más voces que conversan); más de una semana de delirios o alucinaciones sin la presencia de síntomas depresivos o maníacos prominentes; más de una semana con presencia de trastornos formales del pensamiento marcado con afecto embotado o inapropiado la presencia de ideas delirantes o alucinaciones; comportamiento gravemente desorganizado, pero sin síntomas maníacos prominentes. Además, los síntomas deben perdurar al menos una semana, con un solapamiento en el tiempo de síntomas afectivos y síntomas similares a la esquizofrenia.

En los años 70, se convirtió en común para el diagnóstico clínico del trastorno esquizoafectivo exigir la presencia conjunta de síntomas afectivos y esquizofrénicos, junto con una duración mínima. Welner *et al.*<sup>61</sup> (1977), Kendell *et al.*<sup>62</sup> (1970), Angst *et al.*<sup>63</sup> (1979), Mendlewicz *et al.*<sup>64</sup> (1980), Perris<sup>65</sup> (1966) y Tsuang *et al.*<sup>66</sup> (1976) dan muestra de ello.

Según Welner *et al.*<sup>67</sup> (1977), deberían existir suficientes síntomas afectivos para hacer que el diagnóstico de esquizofrenia fuese poco probable; así mismo, los síntomas psicóticos no serían suficientes como para alcanzar los criterios para la esquizofrenia. Estos criterios eran por un lado el pensamiento y la conducta gravemente afectados y por otro lado al menos uno de los siguientes: inicio agudo, curso episódico, o confusión o que la psicosis no estuviese asociada con el alcohol, el abuso de drogas o una enfermedad cerebral orgánica conocida. Los hallazgos de Welner *et al.* sobre la base de estos criterios (1977, 1979) no apoyaron la concepción anterior del trastorno esquizoafectivo y su buen pronóstico. Más del

70 % de los 114 pacientes con un diagnóstico de psicosis esquizoafectiva o relacionadas mostró un curso crónico de la enfermedad, y más del 80 % de estos casos presentó un deterioro. Un estudio relacionado con familias comprobó que de 27 casos de parientes con síntomas psicóticos, en 20 de estos casos (74 %) con síntomas afectivos y de esquizofrenia, tenían también un curso crónico de la enfermedad. Cabe señalar, sin embargo, que ni una duración mínima de los síntomas ni una remisión completa de los síntomas entre episodios se requirió para la selección de estos sujetos. Un estudio realizado por Himmelhoch *et al.*<sup>68</sup> (1981) apoya estos hallazgos sin requerir una duración mínima de los síntomas.

En opinión de Kendell y Gourlay (1970),<sup>62</sup> la esquizofrenia o psicosis paranoica deben estar presentes en primer lugar. Para la esquizofrenia, uno de los síntomas principales (la inserción, difusión o interrupción del pensamiento, ecos, voces, ideas delirantes de control) o dos signos objetivos, ya sean conductuales (manierismos, posturas bizarras, estereotipos, fenómenos catatónicos o un comportamiento que sugiriese la presencia de alucinaciones), o afectivos (susplicia, perplejidad, embotamiento o incongruencia) o relacionados con el discurso (neologismos, incoherencia, habla asocial) deben estar presentes. En el caso de la paranoia, una preocupación delirante que envuelve al mundo externo, como puede ser el caso de los delirios de influencia, de persecución, de referencialidad, las interpretaciones erróneas, etc., deben estar presentes y ser persistentes y limitantes; el paciente debe tener un convencimiento firme de estas ideas.

En segundo lugar deben estar presente o los síntomas depresivos o los maníacos deben estar presentes. Con respecto a la depresión, se tienen que cumplir por completo 4 ítems sobre un listado de 16 (tristeza, desesperanza, intento de suicidio, pérdida de interés, sentimientos de inferioridad, culpabilidad patológica, delirios hipocondríacos, delirios nihilistas, insomnio, pensamientos confusos o falta de concentración, empeoramiento matutino, y la pérdida de apetito, de la libido o apatía), y tres aspectos deben ser evidentes (tristeza observada, agitación o enlentecimiento). Para la manía, 3 ítems deben estar presentes de la numeración de los 5 de los siguientes 7 signos (euforia, pensamiento acelerado, falta de cansancio, delirios sobre poderes especiales, ideas delirantes megalomaniacas) y los siguientes sie-

te signos (exceso de actividad, fácil distracción, comportamiento irreverente, comportamiento desconcertante, afecto hipomaniaco, presión del habla, fuga de ideas).

Tanto en la definición de Angst como en la de Welner, los síntomas afectivos y de la esquizofrenia deben estar presentes, cada uno lo suficientemente marcados como para hacer improbable el diagnóstico opuesto. Los pacientes tendrían que mostrar una tendencia a la remisión con ningún defecto notable, aunque también hacia la recurrencia. Angst estudió el riesgo de morbilidad para la esquizofrenia entre 1.000 familiares de primer grado de 150 individuos esquizoafectivos seleccionados de acuerdo con estos criterios. Encontró un riesgo del 5,26 % frente al riesgo de trastorno afectivo de un 6,7 %. La remisión completa entre los individuos con trastorno esquizoafectivo fue menos frecuente (43 %) que entre las personas con trastornos bipolares (73 %).<sup>63</sup> Si los hallazgos de Welner sugerían que el trastorno esquizoafectivo tenía una relación con la esquizofrenia en virtud de una similar evolución hacia la cronicidad, los estudios de Angst indican que el trastorno esquizoafectivo está igualmente relacionado con la esquizofrenia y los trastorno del estado de ánimo.

Los criterios de Mendlewicz<sup>64</sup> (1980) incluyen síndromes afectivos episódicos de tipo maniaco o depresivo y al menos un episodio de esquizofrenia no concurrente con un síndrome afectivo.

El concepto de la esquizofrenia atípica de Tsuang *et al.*<sup>66</sup> (1976) depende de los criterios de Feighner<sup>69</sup> (1972) para la esquizofrenia, pero, por un lado, con una menor duración o con la posibilidad de otro diagnóstico, y, por otro, con una anterior enfermedad en fase de remisión o con la presencia de síntomas afectivos al momento de la admisión. Tsuang *et al.*<sup>70</sup> presentaron un ejemplo detallado de la aplicación de estos criterios con el propósito de tipificar subtipos de trastorno esquizoafectivo.

A pesar de la impresión de precisión categórica que dan algunas de las definiciones anteriores y ciertos aspectos comunes entre ellos, se ha evidenciado que algunos de esos criterios no seleccionan al mismo grupo de pacientes. En 1979, Brockington y Leff<sup>71</sup> resaltaron los resultados de una comparación objetiva para algunos de estos criterios. Probaron la validez de ocho diferentes conjuntos de criterios para el trastorno esquizoafectivo, incluyendo el sistema de CATEGO,<sup>72</sup> los

criterios de Kendell, los criterios de Kasanin, los criterios de Stephens para “esquizofrenia de buen pronóstico”<sup>73</sup> y los criterios del estudio de Welner y de Spitzer para trastornos esquizoafectivos<sup>60</sup> (1978). Basado en información de entrevistas ciegas a 119 pacientes psicóticos, quien cumplieran al menos una de las definiciones, los investigadores encontraron un nivel muy bajo de concordancia entre las ocho diferentes definiciones de trastorno esquizoafectivo en comparación con los criterios para la esquizofrenia y el trastorno afectivo. Una limitación de este estudio fue el hecho de eliminar cualquier criterio basado en una información longitudinal. Los autores llegaron a la conclusión de que es muy poco probable que el concepto diagnóstico de trastorno esquizoafectivo actualmente corresponda a algo coherente en el día a día.

La investigación posterior llevada a cabo por Brockington *et al.*<sup>74,75</sup> (1980) socavó aún más el concepto de trastorno esquizoafectivo. Su estudio sobre 32 pacientes con criterios para psicosis “esquizomaniaca” le hizo concluir que, en términos de respuesta al tratamiento con litio y al resultado global, la mayoría de sus pacientes podrían ser reclasificados como maniacos. Posteriormente se analizaron los antecedentes familiares, la respuesta al tratamiento y los resultados de 76 pacientes que mostraban signos tanto de depresión como de esquizofrenia o paranoia. Estos pacientes presentaron un trastorno más grave. Muchos de ellos volvieron a ser diagnosticados en última instancia como esquizofrénicos o bipolares, pero en 20 de ellos se eludió cualquier intento de reclasificación. Esto podría sugerir un modelo continuo de enfermedad psiquiátrica o la heterogeneidad del trastorno esquizoafectivo pero, en cualquier caso, no hace nada por reducir el grado de confusión en este campo.

Algunos investigadores dispusieron de las categorías tradicionales por completo. Vaillant<sup>76</sup> (1962) encontró seis variables que produjeron un 82 % de pronósticos precisos. Éstas fueron: el componente familiar de la depresión psicótica, los síntomas sugestivos de una psicosis depresiva, la aparición del desarrollo completo de la enfermedad antes de los seis meses la presencia de factores precipitantes, ausencia de una personalidad esquizoide antes de la aparición, y confusión o desorientación durante el episodio agudo. En un estudio de 1964, Vaillant añadió

una séptima variable, el miedo a la muerte. Las historias de casos individuales se clasificaron en una escala de 0-7; una calificación por encima de 4 predecía un buen resultado y por debajo de 4 pronosticaba un mal resultado. Situar los casos en un *continuum* ayuda a compensar el problema por el cual, una vez que el esquema diagnóstico está puesto, la etiqueta asociada con ese esquema diagnóstico puede influir en la observación de los pacientes y la conceptualización de los trastornos de una forma sesgada. El argumento empleado por Vaillant fue que el concepto de *continuum* eliminaba la necesidad de crear una nueva categoría de enfermedad o de una categoría residual con el fin de clasificar a los pacientes con características esquizoafectivas.

Sin embargo, el caos conceptual no sólo se limita a las demarcaciones entre los trastornos esquizofrénicos y afectivos, sino que se extiende también a la relación entre las psicosis esquizoafectivas y otras psicosis “atípicas”. A veces, los términos “psicosis cicloide”, “psicógeno” o “psicosis reactiva” y el término francés “bouffée délirante” se utilizan como sinónimos del término “psicosis esquizoafectiva”.<sup>8</sup> Pero hay diferencias muy importantes entre estas psicosis –más tarde denominadas en la CIE-10 como “trastorno psicótico agudo y transitorio”– y la imagen psicopatológica de las psicosis esquizoafectiva, de modo que no se pueden considerar como idénticos.<sup>6,24-26,32,77</sup>

Uno de los estudios más importantes y exhaustivos sobre los trastornos esquizoafectivos es el Estudio Colonia, llevado a cabo por Marneros, Deister y Rohde<sup>78-80</sup> y publicado en una monografía alemana con un amplio resumen en inglés en 1991. El Estudio Colonia es un estudio naturalístico que compara 402 pacientes con trastornos esquizoafectivos, afectivos y esquizofrénicos con una duración media de la enfermedad de más de 25 años. El Estudio Colonia distingue entre “episodios” (establecidos a través de un diagnóstico transversal)<sup>78</sup> y “enfermedades” o “trastornos” (con un diagnóstico longitudinal). El Estudio Colonia señala una posición intermedia de los trastornos esquizoafectivos entre la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo en casi todos los niveles (funcionamiento premórbido y social, componente familiar, personalidad, curso y evolución longitudinal). También mostró que los trastornos esquizoafectivos tienen una muy fuerte relación con los trastornos del estado de

ánimo y que deben distinguirse las formas unipolares y bipolares.<sup>55,79,80</sup>

A pesar de la larga historia de los trastornos esquizoafectivos, el primer libro que trata exclusivamente de las “Psicosis esquizoafectivas” se publicó a finales del siglo XX<sup>15</sup>, a raíz de un “Grupo de Trabajo Europeo y Americano sobre Psicosis Esquizoafectiva”, que fue organizado y presidido por los autores anteriormente mencionados en Düsseldorf, Alemania, un año antes de la publicación.

### EL TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO EN LA EVOLUCIÓN DE LA CIE Y EL DSM: ALGUNOS PUNTOS FUERTES Y DEBILIDADES. DESDE EL “TIPO ESQUIZOAFECTIVO DE LAS REACCIONES ESQUIZOFRÉNICAS” AL “TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO”

Ya se han mencionado algunos aspectos sobre el desarrollo del concepto del trastorno esquizoafectivo en Europa. La historia oficial americana de los trastornos esquizoafectivos puede, como señala Pichot (1986),<sup>25</sup> seguirse en las sucesivas ediciones del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM, del inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) de la APA (Asociación Americana de Psiquiatría, del inglés *American Psychiatric Association*). El DSM-I<sup>81</sup> describe el “tipo esquizoafectivo” entre las “reacciones esquizofrénicas”. Los criterios empleados en el DSM-I son diferentes de los de la descripción original de Kasanin: no se hizo ninguna mención del comienzo abrupto, de la brevedad del episodio o de la remisión completa.

El DSM-II<sup>82</sup> incluye la categoría de “esquizofrenia, tipo esquizoafectivo”. La definición, sin embargo, fue breve y evasiva: “Los pacientes que muestran una mezcla de síntomas esquizofrénicos y manifiestan euforia y depresión.” El CIE-8, publicado en ese mismo año, contenía la misma categoría.

En 1978, el Grupo de Trabajo de Nomenclatura y Clasificación de la APA publicó el borrador del DSM-III.<sup>83</sup> Incluía una categoría especial, “trastornos esquizoafectivos”, completamente diferenciada de la de los trastornos esquizofrénicos. Los criterios propuestos como esenciales eran “un síndrome depresivo o maníaco [...] que era precedido o desarrollado simultáneamente con ciertos síntomas psicóticos aunque incompatible con un trastorno afectivo puro”. El borrador del DMS-III declaró: “El término esquizoafectivo

se ha utilizado de muchas maneras diferentes. [...] En la actualidad, existe una controversia en cuanto a si este trastorno representa una variante del trastorno afectivo, de la esquizofrenia, una tercera entidad nosológica independiente o parte de un *continuum* entre el trastorno afectivo puro y la esquizofrenia pura". La distinción se justifica por "la evidencia acumulada de que los individuos con una mezcla de síntomas mixtos 'esquizofrénicos' y 'afectivos', en comparación con los individuos con un diagnóstico de esquizofrenia, presentan un mejor pronóstico, una tendencia a la aparición brusca y a la resolución con una mayor probabilidad de recuperación al nivel premórbido y a la ausencia de un aumento de prevalencia de la esquizofrenia entre los familiares [...]".

Dos años más tarde, en la edición final del DSM-III<sup>84</sup>, la categoría había prácticamente desaparecido. El episodio maníaco y el episodio depresivo mayor incluían ahora los supuestos de "con características psicóticas incongruente con el estado de ánimo" que, en el borrador, había pertenecido a los trastornos esquizoafectivos. Es cierto que el DSM-III mantuvo formalmente una categoría denominada trastornos esquizoafectivos sin criterios diagnósticos, considerándolo como una clase residual "para aquellos casos en los que el médico no puede hacer un diagnóstico diferencial entre los trastornos afectivos y cualquier trastorno esquizofreniforme o de esquizofrenia".

Una nueva categoría, el trastorno esquizofreniforme, apareció. Como Pichot (1986)<sup>25</sup> señala, esta categoría era muy similar al de la psicosis esquizoafectiva original de Kasanin, en lo que se refiere a la evolución: "La duración [...] es menos de seis meses, [...] hay una tendencia a la aparición aguda y a la resolución, [...] a la recuperación de los niveles premórbidos de funcionalidad"; por otro lado los criterios sintomatológicos eran los de la esquizofrenia, a excepción de "una mayor probabilidad de agitación emocional y confusión". No se hacía mención de los síntomas afectivos.<sup>25</sup>

En el DSM-III-R,<sup>85</sup> publicado en 1987, los trastornos esquizoafectivos aparecieron de nuevo, esta vez clasificados independientemente de la esquizofrenia y los trastornos afectivos e incluidos en la categoría "trastornos psicóticos no clasificados en otra parte", con sus propios criterios de diagnóstico, así como dos subtipos, el tipo bipolar y el tipo depresivo.

En el DSM-IV,<sup>86</sup> publicado en 1994, los trastornos esquizoafectivos pertenecían a la categoría de "otros trastornos psicóticos" con casi los mismos criterios diagnósticos y los mismos subtipos que en el DSM-III-R. En esta ocasión, la sintomatología bipolar mixta fue reconocida.

La última definición de la APA se puede encontrar en su quinta revisión del DSM. En el DSM-5 se definen los criterios diagnósticos para el trastorno esquizoafectivo que se recogen en la [tabla 1.1](#).

El DSM-5<sup>87</sup> especifica dos subtipos: el tipo bipolar, si un episodio maníaco es parte de la presentación (episodios depresivos mayores también pueden ocurrir), y el tipo depresivo, si sólo los episodios depresivos son parte de la presentación.

La CIE-9<sup>88</sup> (1976) continúa con la tradición de la CIE-8<sup>89</sup> (1968). En la CIE-10<sup>90</sup> (1991), después de rebotar como una pelota de ping-pong en un proyecto de publicaciones sucesivas, los trastornos esquizoafectivos aterrizaron en una categoría propia dentro de la esquizofrenia y los trastornos delirantes, con una amplia descripción y con cinco subcategorías ([Tabla 1.2](#)):

- Trastorno esquizoafectivo, tipo maníaco.
- Trastorno esquizoafectivo, tipo depresivo.
- Trastorno esquizoafectivo, tipo mixto.
- Otros trastornos esquizoafectivos.
- Trastorno esquizoafectivo inespecificado.

Mientras que el principal problema de la definición de la CIE-10 de los trastornos esquizoafectivos es el aspecto longitudinal, que se discutirá en el siguiente capítulo, el problema en el DSM-5 está relacionado tanto con los aspectos transversales como con los aspectos longitudinales. El problema de la sección transversal en la definición del DSM-5 se centra en el período de tiempo indicado en el criterio B (delirios o alucinaciones durante dos o más semanas en ausencia de un episodio mayor del estado de ánimo [depresivo o maníaco] durante todo el curso de la enfermedad). Obviamente, esto es un intento del DSM-5 para separar los trastornos esquizoafectivos de los trastornos del estado de ánimo con síntomas psicóticos. La definición del DSM-5 de los trastornos depresivos y bipolares es amplia, incluyendo incluso aquellos con síntomas incongruentes con el estado de ánimo (hasta los síntomas de primer rango de la esquizofrenia). El criterio cronológico, sin embargo, es más arbitra-

**Tabla 1.1.** Criterios DSM-5 para el diagnóstico de Trastorno esquizoafectivo

- A. Un período ininterrumpido de enfermedad durante el cual existe un episodio mayor del estado de ánimo (maníaco o depresivo mayor) concurrente con el Criterio A para la esquizofrenia.
- Nota:** el episodio depresivo mayor ha de incluir el Criterio A1: Depresión del estado de ánimo.
- B. Delirios o alucinaciones durante 2 o más semanas en ausencia de un episodio mayor del estado de ánimo (maníaco o depresivo) durante todo el curso de la enfermedad.
- C. Los síntomas que cumplen los criterios de un episodio mayor del estado de ánimo están presentes durante la mayor parte de la duración total de las fases activa y residual de la enfermedad.
- D. El trastorno no se puede atribuir a los efectos de una sustancia (p. ej. una droga o medicamento) u otra afección médica.

Especificar si:

- **Tipo bipolar:** este subtipo se aplica si un episodio maníaco forma parte de la presentación. También se pueden producir episodios depresivos mayores.
- **Tipo depresivo:** este subtipo sólo se aplica si episodios depresivos mayores forman parte de la presentación.

Especificar si:

- **Con catatonia:** si cumple los criterios de catatonia asociada a otro trastorno mental.

Especificar si:

- **Primer episodio:** en fase aguda, en remisión parcial o en remisión total.
- **Múltiples episodios:** en fase aguda, en remisión parcial o en remisión total.
- **Continuo.**
- **No especificado.**

Especificar severidad, a través de la valoración cuantitativa multidimensional.

Adaptado de la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5).

**Tabla 1.2.** Criterios CIE-10 para el diagnóstico del trastorno esquizoafectivo (F.25)

- G1. El trastorno cumple los criterios de alguno de los trastornos del humor (afectivos) de intensidad moderada o grave, como se especifica para cada categoría.
- G2. Presencia clara de síntomas de por lo menos uno de los grupos anotados a continuación, la mayor parte del tiempo durante al menos dos semanas:
1. Eco, inserción, robo o difusión del pensamiento.
  2. Ideas delirantes de control, de influencia o pasividad, claramente referidas al cuerpo, a los movimientos de los miembros o a pensamientos, acciones o sensaciones específicos.
  3. Voces alucinatorias que comentan la propia actividad, que discuten entre sí acerca del enfermo u otros tipos de voces alucinatorias procedentes de alguna parte del cuerpo.
  4. Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son propias de la cultura del individuo y que son inverosímiles, pero no solamente de grandeza o persecución; por ejemplo, haber visitado otros mundos, poder controlar las nubes mediante la respiración, poder comunicarse con plantas y animales sin hablar, etcétera.
  5. Lenguaje groseramente irrelevante o incoherente, o uso frecuente de neologismos.
  6. Aparición intermitente pero frecuente de alguna forma de conducta catatónica, tal como mantenimiento de posturas, flexibilidad cética y negativismo.
- G3. Los criterios G1 y G2 deben cumplirse durante el mismo episodio del trastorno y simultáneamente al menos una parte del tiempo del episodio. Los síntomas de G1 y G2 deben ser prominentes en el cuadro clínico.
- G4. *Criterio de exclusión usado con más frecuencia.* El trastorno no es atribuible a un trastorno mental orgánico o a intoxicación, dependencia o abstinencia de sustancias psicoactivas.

Adaptado de la décima revisión de la Clasificación internacional de las enfermedades (CIE-10).

rio (¿si presenta 2 semanas de síntomas psicóticos sin un trastorno del estado de ánimo se trata de un trastorno esquizoafectivo y si presenta menos de 2 semanas es un trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos!). Además el comienzo de un episodio psicótico es difícil de evaluar con exactitud. Cada clínico sabe que por lo general hay una brecha de muchos días, semanas o me-

ses entre el inicio de un episodio psicótico y el ingreso hospitalario. La reconstrucción del cuadro psicopatológico, de forma retrospectiva, está plagada de dificultades. Dada la probabilidad de que el período psicótico esté subestimado,

muchos pacientes que son realmente esquizoafectivos podrían ser diagnosticados como esquizofrénicos o como un trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos.

Además, la intensidad de ambos síndromes concurrentes (síndromes afectivos y psicóticos) puede variar enormemente durante un episodio; por lo tanto, parece arbitrario dar prioridad cronológica a los síntomas psicóticos más que al componente del estado de ánimo. Es extraño que el DSM-5 rechazase el principio jerárquico del diagnóstico de Jasper, que sugirió una superioridad diagnóstica de los síntomas esquizofrénicos sobre los síntomas afectivos, pero, en relación con el criterio cronológico de la definición de trastorno esquizoafectivo, sin embargo hizo una excepción.

## EPISODIO FRENTE A TRASTORNO

El punto débil de los dos sistemas de diagnóstico, CIE y DSM, es el aspecto longitudinal. En los trabajos publicados anteriormente (en el de Marneros y Goodwin en 2005,<sup>20</sup> por ejemplo) se plantearon las siguientes preguntas: ¿Qué son estos trastornos desde una perspectiva longitudinal? ¿Están considerados como trastornos del estado de ánimo debido a episodios afectivos puros, o como trastornos esquizofrénicos debido a algunos episodios esquizofrénicos puros o como trastornos esquizoafectivos debido a algunos episodios esquizoafectivos? Pertinente a esta pregunta es la constatación de que no hay diferencias entre los pacientes que sólo tienen episodios esquizoafectivos, y aquellos en los que los episodios esquizoafectivos concurren junto con episodios afectivos puros y episodios esquizofrénicos. Por lo tanto, no hay diferencias entre lo “concurrente” y lo “secuencial” del trastorno esquizoafectivo.<sup>46</sup> (Marneros, 1991a, b). Los pacientes, que cambian desde episodios afectivos puros a episodios esquizofrénicos puros y viceversa, no se diferencian de los pacientes que tienen episodios esquizoafectivos. En este sentido, sugerimos una definición longitudinal de los trastornos esquizoafectivos, incluyendo un tipo concurrente y un tipo secuencial: el “tipo concurrente” se caracteriza por la coincidencia de episodios esquizofrénicos y afectivos, mientras que el “tipo secuencial” se caracteriza por el cambio longitudinal desde episodios esquizofrénicos a episodios afectivos y viceversa.<sup>91</sup>

Teniendo en cuenta lo que se conoce acerca de los trastornos esquizoafectivos, el autor ha propuesto en varias ocasiones que el diagnóstico de los trastornos esquizoafectivos debe basarse en dos componentes: una longitudinal y otro transversal. La disquisición transversal debe ser la definición del episodio; mientras que la definición longitudinal debe ser la de una enfermedad o un trastorno. El dictamen transversal de un episodio esquizoafectivo debe basarse en la ocurrencia simultánea de los síntomas de un episodio esquizofrénico y del estado de ánimo, independientemente de la manifestación cronológica. La descripción longitudinal del “trastorno esquizoafectivo” debería considerar la ocurrencia secuencial de episodios del estado de ánimo y esquizofrénicos durante la evolución. La investigación longitudinal demuestra que la evolución de los trastornos esquizoafectivos puede ser muy inestable debido a que los episodios esquizoafectivos, episodios afectivos puros y episodios esquizofrénicos puros pueden tener lugar en diferentes puntos en el curso de la evolución del paciente.<sup>78,91</sup>

En este sentido, un “episodio esquizoafectivo” es la ocurrencia simultánea de síntomas esquizofrénicos y afectivos, mientras que un “trastorno esquizoafectivo” es un trastorno que contiene episodios esquizoafectivos o secuencialmente episodios afectivos y esquizofrénicos a lo largo de su evolución.

## EL POLIMORFISMO DE LOS TRASTORNOS ESQUIZOAFECTIVOS EN UNA CONTINUIDAD DIACRÓNICA

Es evidente que la pregunta anteriormente mencionada (a pesar de los esfuerzos descritos anteriormente), no ha recibido ninguna respuesta. Es la pregunta “¿Qué tipo de trastorno debe ser diagnosticado en un paciente con un episodio esquizofrénico en un primer momento, pero varios meses después, un episodio depresivo o maníaco seguido de un episodio esquizodepresivo o esquizomaniaco?”.

El polimorfismo (entendido como el cambio entre los diferentes tipos de episodios durante el curso a largo plazo) no es una excepción, sino un fenómeno muy común.<sup>17,78,91</sup> Hay algunos estados que son más estables que otros (se supone un estado tal como la esquizofrenia) y otros que son muy inestables (como estados mixtos o

esquizomaniacos). Pero también otros estados englobados en el apartado “atípicos”, por ejemplo el trastorno esquizofreniforme o el trastorno psicótico breve, también llamado trastorno psicótico agudo y transitorio, se caracterizan por un polimorfismo distinto.<sup>8</sup> El polimorfismo de ahí parece ser la norma en la zona intermedia, la zona de los espectros de la superposición de los prototipos de la esquizofrenia y de los prototipos de los trastornos afectivos.

Las observaciones longitudinales del Estudio Colonia durante un período de más de 25 años sobre los cursos clínicos monomorfos (aquellos que tienen un solo y el mismo tipo de episodio durante un largo período de tiempo) y polimorfos (que tienen varios tipos de episodios) de los trastornos esquizoafectivos mostraron que la mayoría de los trastornos esquizoafectivos (70 %) eran polimorfos,<sup>49-54,78</sup> y que durante la evolución tenía lugar más de un tipo de episodio: esquizofrénicos, esquizodepresivos, esquizomaniacos, maníacos, depresivos y mixtos. Menos de un tercio de los pacientes (30 %) tenía un curso monomorfo presentando un solo un tipo de episodio.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que hay un grupo especial dentro de los trastornos esquizoafectivos polimorfos. Se trata de aquellos pacientes que cambian de una polaridad

depresiva (o esquizodepresiva) a una maníaca (o esquizomaniaca) o mixta. Esto es lo que se vendría a considerar como los trastornos esquizoafectivos bipolares. Independientemente de las características del tipos de episodio inicial, se pueden presentar otros tipos de episodios esquizofrénicos, esquizodepresivos, esquizomaniacos, esquizoafectivos mixtos y del estado de ánimo durante el curso de la enfermedad. En la mayoría de los trastornos esquizoafectivos polimorfos el primer cambio ya se ha producido en el segundo episodio (63 %), con un promedio de 7,5 años desde la primera manifestación. En el 72 % de estos casos, incluso dentro de los primeros cinco años. En los estudios comparativos entre los trastornos esquizoafectivos monomorfos y polimorfos no se encontraron diferencias significativas en las características sociodemográficas premórbidas o en las características respecto a los cursos, los patrones y los resultados.<sup>49-54,58</sup> (Marneros, 1991b).

Se ha perdido un tiempo valioso haciendo caso omiso del tipo secuencial de los trastornos esquizoafectivos. Sin embargo, la continua evolución de los conceptos y definiciones del trastorno esquizoafectivo indican que continúa la incertidumbre. La pregunta “¿Qué son los trastornos esquizoafectivos?” sigue sin respuesta.

## CONCLUSIONES

### ¿Qué se sabe hasta la fecha sobre los trastornos esquizoafectivos?

1) Se sabe que debatir sobre la existencia o no del trastorno esquizoafectivo es un tema anacrónico y no muy inteligente. Los clínicos atienden a estos pacientes y, lo que es más importante, millones de personas sufren de este trastorno. Se sabe que no son infrecuentes. La encuesta general de la población finlandesa de Perälä y *et al.*<sup>92</sup> (2007), por ejemplo, encontró una prevalencia a lo largo de la vida para todos los trastornos psicóticos de 3,06 %. La prevalencia del trastorno esquizoafectivo se estimó en 0,32 %, frente al 0,87 % de la esquizofrenia, el 0,24 % para el trastorno bipolar I, el 0,35 % para el trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos y el 0,18 % para el trastorno delirante

persistente. Este estudio pone de manifiesto lo que también se ha encontrado en otros estudios clínicos, es decir, que el trastorno esquizoafectivo no es nada infrecuente. Del 20 al 30 % de todas las llamadas psicosis endógenas (lo que abarca la esquizofrenia y el trastorno del estado de ánimo) son trastornos esquizoafectivos. Un estudio internacional en varios países de diferentes continentes encontró que el trastorno esquizoafectivo se daba en más del 31 % de todos los pacientes psicóticos.<sup>93</sup>

2) Se sabe que no todos los síntomas depresivos o maníacos se transforman necesariamente en un episodio esquizofrénico o en uno esquizoafectivo. Por otra parte, la sintomatología completa de un episodio depresivo, maníaco o mixto debe estar presente. Esta limitación es esencial por dos razones: 1) los

síntomas afectivos aislados, especialmente los depresivos, son comunes en la esquizofrenia.

2) La tendencia a sobrediagnosticar el trastorno esquizoafectivo con el fin de evitar la posible estigmatización por el diagnóstico de la esquizofrenia se debe evitar. Sin embargo, otra nueva tendencia se ha hecho evidente en los últimos tiempos: el sobrediagnóstico del trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos, en lugar del trastorno esquizoafectivo, puede tener consecuencias imprevisibles.

3) Se conoce también que los trastornos esquizoafectivos tienen varios subtipos. Si la clasificación se basa en una visión transversal del episodio, el trastorno esquizoafectivo puede clasificarse, según la CIE-10, en:

- Tipo esquizodepresivo (o **trastorno esquizoafectivo, tipo depresivo**).
- Tipo esquizomaniaco (o **trastorno esquizoafectivo, tipo maniaco**).
- Tipo esquizoafectivo mixto (o **trastorno esquizoafectivo, tipo mixto**).

En los episodios esquizodepresivos existen criterios de un episodio depresivo además de la sintomatología esquizofrénica. Los episodios esquizomaniacos se caracterizan por episodios maniacos adicionales. Y en un episodio mixto esquizoafectivo, los criterios de un episodio afectivo mixto se cumplen además de los síntomas esquizofrénicos. El tipo más frecuente de episodios en el trastorno esquizoafectivo es el tipo esquizodepresivo, mientras que los episodios esquizoafectivos mixtos son bastante infrecuentes, incluso siendo éstos en su mayoría infradiagnosticados. La razón más importante para el infradiagnóstico de los episodios mixtos esquizoafectivos es el conglomerado de los síntomas de diferentes áreas (esquizofrenia, manía y depresión), que pueden ser más o menos intensos. El elemento más llamativo –ya sea maniaco o depresivo– influye en el diagnóstico, y la mezcla de los síntomas tiende a no tomarse en cuenta. Los diversos estudios sistemáticos llevados a cabo han demostrado, sin embargo, que la frecuencia de episodios mixtos esquizoafectivos es similar a la de episodios mixtos en el curso de los trastornos afectivos puros.<sup>94</sup> De acuerdo con nuestras propias investigaciones, un tercio de los pacientes con trastorno esqui-

zoafectivo tienen al menos un episodio mixto en el curso de su enfermedad, lo que parece ser más desfavorable en términos de terapia y de pronóstico respecto a otros tipos.<sup>95</sup>

Otra forma de clasificar los episodios esquizoafectivos de acuerdo a su componente afectivo –especialmente de una forma longitudinal– es la distinción entre los tipos bipolares y unipolares o depresivos, como se ha mencionado anteriormente. Los trastornos esquizoafectivos unipolares y bipolares muestran diferencias significativas, similares a las que existen entre los trastornos del estado de ánimo unipolares y bipolares.<sup>55,79,80</sup>

Sin embargo, la realidad clínica muestra que es necesaria una mayor diferenciación. Debe distinguirse el tipo *esquizo-predominante* frente al *tipo afectivo-predominante*, basándose en la gravedad y dominancia del complejo sintomático en particular. Esto implica importantes consecuencias en la terapia y en el pronóstico. El tipo *esquizo-predominante* se asemeja a la esquizofrenia, incluyendo un pronóstico menos favorable en comparación con los tipos *afectivo-predominante*, que se asemejan a los trastornos afectivos y que muestran una respuesta similar al tratamiento profiláctico.

Además, los tipos concurrentes deben diferenciarse de los tipos secuenciales. Como se mencionó en este capítulo estos tipos no difieren significativamente respecto a los niveles premórbidos y pronósticos.<sup>96</sup>

4) Se sabe que el pronóstico del trastorno esquizoafectivo es más favorable que el de la esquizofrenia, pero menos favorable que el de los trastornos afectivos, también desde un punto de vista<sup>97</sup> neurocognitivo. Por lo tanto, el trastorno esquizoafectivo ocupa una posición intermedia entre ambos.

5) El suicidio es uno de los mayores problemas que presenta el trastorno esquizoafectivo. Las tendencias suicidas en los episodios esquizodepresivos parecen ser incluso mayores que en los trastornos afectivos puros. Teniendo en cuenta el conjunto de la sintomatología suicida –pensamientos suicidas, intentos de suicidio y suicidio consumado– se puede decir que más de dos tercios de los pacientes con un trastorno esquizoafectivo desarrollan síntomas de suicidio al menos una vez durante el curso

de la enfermedad.<sup>98,99</sup> Parece ser que la combinación entre la desesperanza melancólica y la subordinación psicótica, características de los episodios esquizodepresivos, constituyen un importante factor de riesgo. De acuerdo con los estudios epidemiológicos, aproximadamente el 12 % de los pacientes esquizoafectivos mueren por suicidio, una proporción similar a la de los trastornos afectivos.

Aunque la relevancia clínica de los trastornos esquizoafectivos está bien establecida y queda fuera de toda duda, su tratamiento ha recibido menos atención en los estudios farmacológicos doble ciego respecto a otros importantes trastornos mentales. Una de las principales razones para ello podría ser el problema en su definición y, lo más importante para la industria farmacéutica, el hecho de que el trastorno esquizoafectivo requiere generalmente una combinación de antipsicóticos, antidepresivos y eutimizantes. En la mayoría de los estudios farmacológicos que se ocupan del trastorno esquizoafectivo, éste queda incluido como un subgrupo de la esquizofrenia. Menos frecuente es encontrarle como un subgrupo de los trastornos afectivos y son escasos los estudios que lo consideran como una entidad separada. Los estudios farmacológicos sólo sobre el trastorno esquizoafectivo son limitados. Sin embargo, se puede decir que el tratamiento del trastorno esquizoafectivo se encuentra en la esfera de los antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo.<sup>100-104</sup>

Todos los antipsicóticos parecen ser eficaces en el tratamiento del trastorno esquizoafectivo, pero algunos antipsicóticos atípicos como olanzapina, quetiapina, risperidona o ziprasidona son superiores o tienen algunas ventajas en comparación con los típicos.<sup>103,104</sup> La heterogeneidad de los estudios y las poblaciones estudiadas no permiten una evidencia científica sobre el tema. La eficacia clínica de eutimizantes como el litio, la carbamazepina o el valproato se ha notificado en algunos estudios heterogéneos.

La farmacoterapia varía dependiendo del tipo de trastorno esquizoafectivo. En el tipo *esquizo-predominante*, el tratamiento principal debería sustentarse en un antipsicótico. En el tipo *afectivo-predominante*, los estabilizadores

del ánimo, los antidepresivos o los antipsicóticos han demostrado su eficacia. El tipo bipolar se trata con antipsicóticos asociados a eutimizantes, mientras que el tipo unipolar necesita ser abordado con antipsicóticos y antidepresivos. El tipo secuencial es totalmente ignorado en los estudios. Su tratamiento se centra en el abordaje del episodio concreto.

Los estudios clínicos también informan de un efecto positivo de la terapia electroconvulsiva.<sup>105</sup> Otros tratamientos como la potenciación con la levotiroxina encuentran sólo pequeños beneficios.<sup>106</sup> El papel del tratamiento psicológico en el trastorno esquizoafectivo aún no se ha investigado de una manera sistemática.

6) Otro hecho que se tiene en cuenta es que el tratamiento de mantenimiento del trastorno esquizoafectivo es profiláctico, principalmente con estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos.

7) Se sabe finalmente que, gracias a los nuevos avances en psiquiatría, como por ejemplo los estudios de genética molecular están confirmando una larga experiencia clínica, indicando que la dicotomía de los trastornos psicóticos es artificial mientras que el *continuum* es natural.<sup>107, 108</sup>

### Lo que todavía se necesita saber

Los profesionales entienden mucho sobre los trastornos esquizoafectivos, pero todavía tienen que aprender mucho más, especialmente en cuanto a epidemiología exacta, genética y biología. Estos campos siguen constituyendo una *terra incognita*. Estos aspectos deben centrar el foco de las futuras investigaciones sobre el tema. La evolución del concepto y la definición de los trastornos esquizoafectivos continúan. Algunos aspectos quedan por aclarar, algunas preguntas todavía requieren respuestas.

Se ha perdido un tiempo valioso ignorando a los trastornos esquizoafectivos, aunque se ha conseguido recuperar algo del tiempo perdido. Pero hay que hacer muchas más investigaciones para recuperar todo el periodo disipado. La pregunta "¿Qué son los trastornos esquizoafectivos?" sigue, aún hoy, sin respuesta.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maier W. Do schizoaffective disorders exist at all? *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 369-71.
2. Marneros A. Do schizoaffective disorders exist at all? *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 162; author reply 162-3.
3. Longrigg J. Greek Rational Medicine. Philosophy and Medicine from Alcmaeon to the Alexandrians. London, New York: Routledge, 1993.
4. Marneros A, Angst J. *Bipolar Disorders. 100 Years after manic depressive insanity*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 2000.
5. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001; 67: 3-19.
6. Marneros A. *Persistent Delusional Disorders: Myths and Realities*. New York: Nova Science Publishers, 2012.
7. Marneros A, Angst J. *Bipolar Disorders. 100 Years after manic depressive insanity*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 2000.
8. Marneros A, Pillmann F. *Acute and Transient Psychoses*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
9. Marneros A, Akiskal HS. *The Overlap of Affective and Schizophrenic Spectra*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
10. Kraepelin, E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. 5. Auflage. Leipzig: Barth, 1896.
11. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. 6. Auflage. Leipzig: Barth, 1899.
12. Kraepelin E. Die Erscheinungsformen des Irreseins. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1920; 62: 1-29.
13. Schneider K. *Clinical Psychopathology*. New York: Grune and Stratton, 1959.
14. Jaspers K. *Allgemeine Psychopathologie*, 1. Auflage. Berlin: Springer, 1913.
15. Marneros A, Tsuang MT. *Schizoaffective Psychoses*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1986.
16. Marneros A, Tsuang MT. *Affective and Schizoaffective Disorders. Similarities and Differences*. New York: Springer, 1990.
17. Marneros A, Tsuang MT, Andreasen NC. *Psychotic Continuum*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1995.
18. Benabarre A, Vieta E, Colom F, Martínez-Aran A, Reinares M, Gasto C. Bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia: epidemiologic, clinical and prognostic differences. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 167-72.
19. Peralta V, Cuesta MJ. Exploring the borders of the schizoaffective spectrum: a categorial and dimensional approach. *J Affect Disord* 2008; 108: 71-86.
20. Marneros A, Goodwin FK. *Bipolar Disorders. Mixed States, Rapid Cycling and Atypical Forms*. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
21. Pagel T, Baldessarini RJ, Franklin J, Baethge C. Characteristics of patients diagnosed with schizoaffective disorder compared with schizophrenia and bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2013; 15 (3): 229-39.
22. Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry* 1933; 13: 97-126.
23. Maj M. The evolution of some European diagnostic concepts relevant to the category of schizoaffective psychoses. *Psychopathology* 1984; 17: 158-67.
24. Perris C. The case for the independence of cycloid psychotic disorder from the schizoaffective disorders. In: Marneros A, Tsuang MT (Eds.). *Schizoaffective Psychoses*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1986.
25. Pichot P. A comparison of different national concepts of schizoaffective psychosis. In: Marneros A, Tsuang MT (Eds.). *Schizoaffective Psychoses*, pp. 8-17. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1986; p. 272-308.
26. Strömgen E. Reactive (psychogenic) psychoses and their relations to schizoaffective psychoses. In: Marneros A, Tsuang MT (Eds.). *Schizoaffective Psychoses*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1986; p. 260-71.
27. Kahlbaum K. *Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Eintheilung der Seelentörungen*. Danzig: Kafemann, 1863.
28. Zending E. Beiträge zur Differentialdiagnose des manisch-depressiven Irreseins und der Dementia praecox. *Allg Z Psychiatrie* 1909; 66: 932-3.
29. Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. In: Aschaffenburg G (Ed.) *Handbuch der Psychiatrie. Spezieller Teil 4*. Leipzig: Deuticke 1911.
30. Bleuler E. *Textbook of Psychiatry*. Translation of 4th German edition by A. A. Vрил. New York: Macmillan, 1924.
31. Schneider K. *Klinische Psychopathologie*, 10. Auflage. Stuttgart: Thieme, 1973.
32. Marneros A, Pillmann F. *Das Wort Psychiatrie wurde in Halle geboren*. Stuttgart: Schattauer, 2005.
33. Langfeldt G. *The Schizophreniform States*. Copenhagen: Munksgaard, 1939.
34. Kant O. Types and analyses of the clinical pictures of recovered schizophrenics. *The Psychiatric Quarterly* 1940; 14: 676-700.
35. Vaillant GE. The prediction of recovery in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1962; 135: 534-43.
36. Kleist K. Über cycloide, paranoide und epileptoiden Psychosen und über die Frage der Degenera-

- tionspsychosen. Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 1928; 23: 3-37.
37. Wernicke C. Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen. Leipzig: Thieme, 1900.
38. Leonhard K. Die Aufteilung der endogenen Psychosen. Berlin: Akademie-Verlag, 1957.
39. Angst J. Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Eine genetische, soziologische und klinische Studie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1966.
40. Angst J. Der Verlauf schizoaffektiver Psychosen. In: Marneros A (Ed.) Schizoaffektive Psychosen, Diagnose, Therapie und Prophylaxe. Berlin: Springer, 1989; p. 87-8.
41. Angst J. Recurrent brief depression: a new concept of depression. Pharmacopsychiatry 1990; 23: 63-6.
42. Clayton P. Family history studies: III - Schizoaffektive disorder, clinical and genetic factors - including a one to two year follow-up. Compr Psychiatry 1968; 9: 31-49.
43. Fowler RC, McCabe MS, Cadoret RJ, Winokur G. The validity of good prognosis schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1972; 26: 182-5.
44. Cadoret RJ, Fowler RC, McCabe MS, Winokur G. Evidence for heterogeneity in a group of good-prognosis schizophrenics. Compr Psychiatry 1974; 15: 443-50.
45. Marneros A, Rohde A, Deister A. Features of schizoaffektive disorders: The "cases-in-between". In: Marneros A, Tsuang MT (Eds.). Schizoaffektive Psychosen. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1986b; p. 143-54.
46. Marneros A, Deister A, Rohde A. The Cologne Study on schizoaffektive disorders and schizophrenia suspecta. In: Marneros A, Tsuang MT (Eds.). Schizoaffektive Psychosen. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1986a; p. 123-42.
47. Marneros A, Rohde A, Deister A, Risse A. Schizoaffektive disorders: The prognostic value of the affective component. In: Marneros A, Tsuang MT (Eds.). Schizoaffektive Psychosen. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1986c; p. 155-63.
48. Marneros A, Rohde A, Deister A, Risse A. Schizoaffektive disorders: The prognostic value of the affective component. In: Marneros A, Tsuang MT (Eds.). Schizoaffektive Psychosen. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1986c; p. 155-63.
49. Marneros A, Deister A, Rohde A, Junemann H, Fimmers R. Long-term course of schizoaffektive disorders. Part I: Definitions, methods, frequency of episodes and cycles. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1988a; 237: 264-75.
50. Marneros A, Rohde A, Deister A, Fimmers R, Junemann H. Long-term course of schizoaffektive disorders. Part III: Onset, type of episodes and syndrome shift, precipitating factors, suicidality, seasonality, inactivity of illness, and outcome. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1988b; 237: 283-90.
51. Marneros A, Rohde A, Deister A, Junemann H, Fimmers R. Long-term course of schizoaffektive disorders. Part II: Length of cycles, episodes, and intervals. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1988c; 237: 276-82.
52. Marneros A, Deister A, Rohde A. Unipolar and bipolar schizoaffektive disorders: a comparative study. I. Premorbid and sociodemographic features. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1989a; 239: 158-63.
53. Marneros A, Deister A, Rohde A, Junemann H. Unipolar and bipolar schizoaffektive disorders: a comparative study. III. Long-term outcome. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1989b; 239: 171-6.
54. Marneros A, Rohde A, Deister A. Unipolar and bipolar schizoaffektive disorders: a comparative study. II. Long-term course. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1989c; 239: 164-70.
55. Marneros A, Deister A, Rohde A. The concept of distinct but voluminous groups of bipolar and unipolar diseases. I. Bipolar diseases. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1990b; 240: 77-84.
56. Marneros A, Deister A, Rohde A. The concept of distinct but voluminous groups of bipolar and unipolar diseases. I. Bipolar diseases. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1990b; 240: 77-84.
57. Marneros A. Das Neue Handbuch der Bipolaren und Depressiven Erkrankungen. Stuttgart, New York: Thieme, 2004.
58. Steinmeyer EM, Marneros A, Deister A, Rohde A, Junemann H. Long-term outcome of schizoaffektive and schizophrenic disorders: a comparative study. II. Causal-analytical investigations. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1989; 238: 126-34.
59. Astrup C, Noreik K. Functional psychoses: diagnostic and prognostic model. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1966.
60. Spitzer RL, Endicott J, Robins LN. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. Arch Gen Psychiatry 1978; 35: 773-82.
61. Welner A, Croughan J, Fishman R, Robins E. The group of schizoaffektive and related psychoses: A follow-up study. Compr Psychiatry 1977; 18: 413-22.
62. Kendell RE, Gourlay J. The clinical distinction between affective psychoses and schizophrenia. Br J Psychiatry 1970; 117: 261-6.
63. Angst J, Felder W, Lohmeyer B. Schizoaffektive disorders. Results of a genetic investigation, I. J Affect Disord 1979; 1: 139-53.
64. Mendlewicz J, Linkowski P, Wilmothe J. Relationship between schizoaffektive illness and affective disorders or schizophrenia: Morbidity risk and genetic transmission. J Affect Disord 1980; 2: 289-302.

65. Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1966; 194 (suppl): 1-89.
66. Tsuang MT, Dempsey GM, Rausher F. A study of "atypical schizophrenia": Comparison with schizophrenia and affective disorder by sex, age of admission, precipitant, outcome, and family history. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33.
67. Welner A, Welner Z, Fishman R. The group of schizoaffective and related psychoses: IV. A family study. *Compr Psychiatry* 1979; 20: 21-5.
68. Himmelhoch JA, Fuchs CZ, May SJ, Symons BJ, Neil JF. When a schizoaffective diagnosis has meaning. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1981; 169: 277-82.
69. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 57-63.
70. Tsuang MT, Simpson JC, Fleming JA. Diagnostic criteria for subtyping schizoaffective disorder. In: Marneros A, Tsuang MT (Eds.). *Schizoaffective Psychoses*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1986. p. 50-62.
71. Brockington IF, Leff JR. Schizoaffective psychosis: definitions and incidence. *Psychol Med* 1979; 9: 91-9.
72. Wing JK, Cooper JE, Sartorius N. *The Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms*. Cambridge: Cambridge University Press, 1974.
73. Stephens JH, Astrup C, Mangrum JC. Prognostic factors in recovered and deteriorated schizophrenics. *Am J Psychiatry* 1966; 122: 1116-21.
74. Brockington IF, Wainwright S, Kendell RE. Manic patients with schizophrenic or paranoid symptoms. *Psychol Med* 1980b; 10: 73-83.
75. Brockington IF, Kendell RE, Wainwright S. Depressed patients with schizophrenic or paranoid symptoms. *Psychol Med* 1980a; 10: 665-75.
76. Vaillant GE. A historical review of the remitting schizophrenias. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1964; 138: 48-56.
77. Perris C. A study of cycloid psychoses. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1974; 253: 1-77.
78. Marneros A, Deister A, Rohde A. *Affektive, Schizoaffective und Schizophrenie Psychosen: Eine vergleichende Langzeitstudie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1991.
79. Marneros A, Deister A, Rohde A. The concept of distinct but voluminous groups of bipolar and unipolar diseases. III. Bipolar and unipolar comparison. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990a; 240: 90-5.
80. Marneros A, Rohde A, Deister A. The concept of distinct but voluminous groups of bipolar and unipolar diseases. II. Unipolar diseases. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990c; 240: 85-9.
81. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 1st edition. (DSM-I). Washington: American Psychiatric Association, 1952.
82. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 2nd edition. (DSM-II). Washington: American Psychiatric Association, 1968.
83. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Draft of 3rd edition. Washington: American Psychiatric Association, 1978.
84. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd edition. (DSM-III). Washington: American Psychiatric Association, 1980.
85. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Revision of 3rd edition. (DSM-III-R). Washington: American Psychiatric Association, 1987.
86. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition. (DSM-IV). Washington: American Psychiatric Association, 1994.
87. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edition. (DSM-5). Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2014.
88. WHO. *ICD-9 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. Edinburgh, London, Melbourne, New York, Tokyo: Churchill Livingstone, 1976.
89. WHO. *ICD-8 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. Geneva; WHO, 1968.
90. WHO. *ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. Edinburgh, London, Melbourne, New York, Tokyo: Churchill Livingstone, 1991.
91. Marneros A, Roettig S, Roettig D, Tschardtke A, Brieger P. The longitudinal polymorphism of bipolar I disorders and its theoretical implications. *J Affect Disord* 2008; 107: 117-26.
92. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuopialmi K, Isometsä E, Pirkola S, *et al*. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 19-28.
93. Canuso CM, Pandina G. Gender and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 2007; 40: 178-90.
94. Marneros A, Goodwin FK. *Bipolar Disorders. Mixed States, Rapid Cycling and Atypical Forms*. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
95. Marneros A, Roettig S, Wenzel A, Blöink R, Brieger P. Schizoaffective mixed states. In: Marneros A, Goodwin FK (Eds.). *Bipolar Disorders. Mixed States, Rapid Cycling and Atypical Forms*. Cambridge: Cambridge University Press, 2005; p. 187-206.
96. Marneros A. Schizoaffective disorder. In: Stolerman I (Ed.). *Encyclopaedia of Psychopharmacology*. Heidelberg: Springer, 2010; p. 1172-5.
97. Torrent C, Martínez-Arán A, Amann B, *et al*. Cognitive impairment in schizoaffective disorder: a comparison with non-psychotic bipolar and healthy subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116 (6): 453-60.

98. Angst J. Verlauf unipolar depressiver, bipolar manisch-depressiver und schizoaffektiver Erkrankungen und Psychosen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1980; 48: 3-30.
99. Rohde A, Marneros A. Suizidale Symptomatik im Langzeitverhalten schizoaffektiver Psychosen: Symptomkonstellation und soziale Faktoren. *Nervenarzt* 1990; 61: 164-9.
100. Levinson DF, Umapathy C, Musthaq M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1138-48.
101. McElroy SL, Keck PE, Strakowski SM. An overview of the treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 5: 16-21; discussion 22
102. Baethge C. Long-term treatment of schizoaffective disorder: review and recommendations. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 45-56.
103. Mensink GJ, Slooff CJ. Novel antipsychotics in bipolar and schizoaffective mania. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109: 405-19.
104. Jager M, Becker T, Weinmann S, Frasch K. Treatment of schizoaffective disorder - a challenge for evidence-based psychiatry. *Acta Psychiatr Scand*, 2009.
105. Swoboda E, Conca A, König P, Waanders R, Hansen M. Maintenance electroconvulsive therapy in affective and schizoaffective disorder. *Neuropsychobiology* 2001; 43: 23-8.
106. Bauer M, Berghofer A, Bschor T, *et al.* Supraphysiological doses of L-thyroxine in the maintenance treatment of prophylaxis-resistant affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 620-8.
107. Cardno A, Owen MJ. Genetic Relationships Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Schizoaffective Disorder. *Schizophr Bull* 2014; 40:504-15.
108. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. From the Editor's Desk. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 168.