

TRABAJO FIN DE GRADO

BIOTIPOS DE LA PSICOSIS

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
FACULTAD DE MEDICINA

Lucía Sanz Valles

Tutor: Dr. Vicente Molina Rodríguez



Departamento de Psiquiatría – Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Valladolid 2025

ÍNDICE

1.	RESUMEN	3
2.	METODOLOGÍA Y RECURSOS	3
3.	INTRODUCCIÓN	3
4.	RESULTADOS.....	4
4.1	IDENTIFICATION OF TWO CLUSTERS WITHIN SCHIZOPHRENIA WITH DIFFERENT STRUCTURAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS (LUBEIRO 2016) [3].....	4
4.2	IDENTIFICACION OF DISTINCT PSYCHOSIS BIOTYPES USING BRAIN BASED BIOMARKERS (CLEMENTZ 2016) [4]	5
4.3	IDENTIFICATION OF MRI-BASED PSYCHOSIS SUBTYPES: REPLICATION AND REFINEMENT (PLANCHUELO 2020) [6]	6
4.4	NEUROBIOLOGICAL UNDERPINNINGS OF COGNITIVE SUBTYPES IN PSYCHOSIS: A CROSS DIAGNOSTIC CLUSTER ANALYSIS (LISENBARTH 2021) [7].....	7
4.5	SEARCH FOR SCHIZOPHRENIA AND BIPOLAR TYPES USING FUNCTIONAL NETWORK PROPERTIES (LISENBARTH 2021) [8].....	8
4.6	PSYCHOSIS BIOTYPES: REPLICATION AND VALIDATION FROM THE B- SNIP CONSORTIUM (CLEMENTZ 2022) [10]	9
4.7	EMOTIONAL SCENE PROCESSING IN BIOTYPES OF PSYCHOSIS (TROTTI, 2023) [11]	10
4.8	DIFFERENTIATING BIOMARKER FEATURES AND FAMILIAL CHARACTERISTICS OF B-SNIP PSYCHOSIS BIOTYPES (DAVID PARKER, 2024) [12]... ..	11
4.9	IDENTIFYING NEUROBIOLOGICAL HETEROGENEITY IN CLINICAL HIGH- RISK PSYCHOSIS: A DATA DRIVEN BIOTYPING APPROACH USING RESTING- STATE FUNCTIONAL CONNECTIVITY (XIAOCHEN TANG, 2025) [13]	12
5.	CONCLUSIONES	18
6.	BIBLIOGRAFÍA	21
7.	ANEXO	22

1. RESUMEN

El siguiente Trabajo Fin de Grado se centra en analizar la revisión y actuales investigaciones en torno al concepto de “psicosis” y la organización de los pacientes en subgrupos o biotipos a través del estudio de diversos artículos publicados desde el año 2016 en diferentes bases de datos y revistas científicas, en orden cronológico hasta las últimas publicaciones.

El concepto de psicosis ha evolucionado en el último siglo, dado que los principales síntomas asociados a la Esquizofrenia, la enfermedad más paradigmática dentro de este Síndrome, son compartidos por otras entidades clínicas como Trastorno Bipolar o Depresión Severa, se caracteriza por tanto por una enorme heterogeneidad. Es necesario en consecuencia un nuevo constructo más allá del tradicional puramente clínico que permita agrupar a los pacientes psicóticos con características neurobiológicas, cognitivas y sociales similares entre sí, a fin de mejorar su calidad de vida, pronóstico, y personalizar su tratamiento [1].

El objetivo de este trabajo es reflexionar sobre este campo de investigación que potencialmente permitirá renovar el concepto de Psicosis y el enfoque terapéutico de estos pacientes.

2. METODOLOGÍA Y RECURSOS

El presente trabajo se trata de una revisión bibliográfica para la cual se ha realizado una recopilación de diversos artículos mediante consulta directa y acceso, vía Internet, a la literatura científica recogida en las bases de datos PubMed, Up to Date, y libros como “Categorical and Dimensional Approaches for Psychiatric Classification and Treatment Targeting: Considerations from Psychosis Biotypes (Springer Nature Link)”.

Como primera palabra clave de búsqueda utilicé “psychosis”, que arrojó 103.604 resultados en PubMed. Una posterior acotación con las palabras “psycosis biotypes” se tradujo en 54 artículos, de los cuales seleccioné 12 mediante los criterios “Best Match”, “relevancia”, y “orden de más reciente a más antiguo”. Un segundo criterio de búsqueda fue “systematic review”, “psychosis biotypes” en Up to Date, seleccionando un artículo más.

Las búsquedas se realizaron desde septiembre de 2024, tanto en inglés como en español, incluyendo artículos desde 2016 hasta 2025, y excluyendo aquellos cuya lectura no pudiera llevarse a cabo de forma gratuita o no estaban del todo relacionados con el tema central del trabajo, tras lo cual finalmente seleccioné un libro, 13 artículos y 2 revisiones sistemáticas.

3. INTRODUCCIÓN

La Psicosis es un síndrome grave que afecta a la forma en que la persona piensa, siente o se comporta. Los síntomas pueden incluir delirios, alucinaciones sobre todo auditivas en el

caso de La esquizofrenia, pensamiento y lenguaje desorganizado, comportamiento motor alterado. Se reconocen síntomas negativos (abulia, anhedonia, asociabilidad, pobreza de discurso, embotamiento afectivo, retraimiento emocional, falta de atención, contacto pobre, alteraciones del pensamiento), y positivos (alucinaciones, ideas delirantes, conducta extravagante, hiperactividad). Los factores etiológicos son múltiples, incluyendo la genética, medio ambiente y experiencias vitales del paciente [2].

Durante años la Psicosis se ha considerado un único trastorno, sin embargo las investigaciones han demostrado que en realidad es un grupo heterogéneo de entidades psicopatológicas que comparten características similares, por lo que debe hablarse de “Síndrome Psicótico”.

Estos grupos heterogéneos de entidades clínicas distintas dentro del Síndrome Psicótico es lo que conocemos como biotipos, los cuales comparten características biológicas, cognitivas, funcionales e incluso sociales similares. La identificación de estos biotipos es un área de investigación en rápido crecimiento, los investigadores llevan años utilizando distintos métodos para agrupar pacientes en base a estudios de neuroimagen, genéticos y biomarcadores. La importancia de estos estudios radica en el significativo potencial para comprender mejor la etiopatogenia de la psicosis, y poder desarrollar tratamientos más personalizados y eficaces.

4. RESULTADOS

A continuación, se resumen en orden cronológico los artículos que he estimado más relevantes para el objeto de estudio.

4.1 IDENTIFICATION OF TWO CLUSTERS WITHIN SCHIZOPHRENIA WITH DIFFERENT STRUCTURAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS (LUBEIRO 2016) [3]

- **Muestra** de 203 sujetos, 121 esquizofrénicos (64 primer episodio), 60 controles sanos, 22 Trastorno Bipolar. Se obtienen dos clusters: A (97 Esquizofrenia, 52 primer episodio, los pacientes con Trastorno Bipolar y los controles sanos), y B (24 Esquizofrenia, 12 primer episodio).
- **Datos analizados:** mediante MRI, cognición y EEG.
Curvatura, grosor, área y volumen subcortical, metabolismo en reposo, parámetros P300 medidos por EEG, síntomas positivos y negativos.
- **Resultados:** el Cluster A está formado por pacientes con una anatomía similar a los controles sanos, y metabolismo de la glucosa putaminal aumentado, lo cual puede relacionarse con la respuesta al tratamiento. El Cluster B presenta aumento de la

curvatura cortical, disminución del grosor, empeoramiento de los síntomas negativos, hipoactividad talámica, falta de aumento de metabolismo en ganglios basales con antipsicóticos. El metabolismo y la mejoría clínica se relacionan de forma inversa con la curvatura.

4.2 IDENTIFICACION OF DISTINCT PSYCHOSIS BIOTYPES USING BRAIN BASED BIOMARKERS (CLEMENTZ 2016) [4]

- **Muestra y método:** se basa en la Red Bipolar-Esquizofrenia sobre Fenotipos Intermedios (B-SNIP) 711 pacientes con Esquizofrenia, 883 familiares de primer grado de pacientes, 278 controles sanos.

Tanto a los pacientes como a los familiares se les realiza la Entrevista Clínica Estructurada para DSM-IV. Las condiciones de registro, presentación de estímulos, y equipo de registro son idénticas en todos los centros.

- **Tareas de laboratorio:** evaluación de la funcionalidad cerebral por medio de tareas de laboratorio a nivel cognitivo (BACS)/perceptivo. Tareas pro y antisacádicas. Tareas de señal de parada. Estímulos auditivos emparejados y respuestas cerebrales evocadas extrañas. Imagen de RM en secuencias de T1.
- **Análisis de datos para biotipos:** se procede a la identificación de medidas de la batería completa de B-SNIP, 5 variables sacádicas, 2 variables de señal de parada y 31 de EEG. Después se reducen los datos para mejorar la precisión de clasificación por métodos taxonómicos como K-means, lo cual aumenta la eficiencia, a 2 variables sacádicas, 1 señal de parada y 5 de EEG.

Para cada biomarcador se generaron puntuaciones factoriales de Barlett para cada sujeto más puntuaciones BACS para llegar al análisis de biotipos. El método estadístico utilizado fue The SPSS Two Step Cluster Component, que catalizó los datos en tres clusters.

- **Resultados:** en el momento de comparar se incluyen los controles sanos. Se puntúa a cada individuo en control cognitivo y reactividad sensoriomotora. Los controles difieren mucho de los Cluster 1 y 2 en control cognitivo, y obtienen resultados similares al Cluster 3, sin embargo difieren de estos últimos en reactividad sensoriomotora.

El biotipo o Custer 1 presenta mayor proporción de errores de inhibición, menor amplitud de respuesta cerebral a estímulos auditivos, respuesta neural acentuada a estímulos repetidos, respuesta lenta a entradas sensoriales y peor detección de objetos.

El Cluster 2 presenta un deterioro cognitivo moderado pero mejor que los sujetos del Cluster 1. Reactividad sensoriomotora acentuada, mayor respuesta neural a entradas auditivas.

El Cluster 3 es similar a los controles en cuanto a control cognitivo, con leve desviación en reactividad. Tienen más errores de inhibición que los controles y respuesta neural a entradas auditivas levemente menor. Leve alteración de la detección de objetos, tiempo de orientación visual más rápido que el Cluster 1, el Cluster 2 y los controles sanos.

- **Características clínicas y relación con diagnósticos DSM:** se encuentran más pacientes con Esquizofrenia en el biotipo 1, más pacientes con Trastorno Bipolar en el 3, pero con una mezcla significativa en todos ellos. Los biotipos difieren en la Escala de Funcionamiento Social de Birchwood, encontrando más deterioro en el Cluster 1 y menos en el Cluster 3.
- **Características neuroanatómicas estructurales de biotipos:** los pacientes del Biotipo 1 resultan tener una reducción generalizada de materia gris en la corteza sobre todo frontal, cingulada, temporal, parietal, de ganglios basales y tálamo. En el Biotipo 2 presentan las mismas alteraciones pero en menor magnitud, y en el 3 alteraciones modestas sobre todo en zonas límbicas anteriores.

Los sujetos con Trastorno Bipolar presentaban desviaciones modestas con respecto a controles sanos, y los pacientes con Esquizofrenia y Trastorno Esquizo-Afectivo eran indistinguibles entre sí.

- **Características neurobiológicas y clínicas de los pacientes por biotipo:** los biomarcadores mostraron similitud intrafamiliar sustancial, el mismo patrón de rendimiento pero menos extremo en control cognitivo, funcionamiento social y reactividad sensoriomotora para los familiares de los 3 biotipos. Los familiares de B1 resultaron tener una disminución generalizada de materia gris, los de B2 disminución sobre todo de regiones occipital y cerebelosa, y los de B3 disminuciones modestas, sobre todo a nivel temporal.
- **Resumen:** B1 y B2 podrían ser de interés para investigación genética familiar.

B3 podría ser informativo respecto a la influencia de factores ambientales, mutaciones espontáneas y epigenética en relación al riesgo de psicosis.

El tratamiento para B1 estaría dirigido al control cognitivo altamente comprometido. B1 y B2 podrían explorarse en busca de alteraciones de canales de potasio y calcio y terapias basadas en corregir la hipo o hiperexcitabilidad neuronal.

4.3 IDENTIFICATION OF MRI-BASED PSYCHOSIS SUBTYPES: REPLICATION AND REFINEMENT (PLANCHUELO 2020) [6]

- **Muestra** de 140 sujetos: 40 pacientes de Esquizofrenia, 21 de ellos primeros episodios, 28 pacientes con Trastorno Bipolar tipo I, 51 controles sanos.

- **Clusters:**

1. Caen en este subtipo 29 pacientes con Esquizofrenia, 6 de primer episodio, y 8 con Trastorno Bipolar. Presentan mayor curvatura cortical y menor grosor, volumen de materia gris subcortical y superior que los pacientes del Cluster 2 y controles.
2. 30 esquizofrénicos, 13 de primer episodio y 10 con Trastorno Bipolar.

Se observan pacientes bipolares en ambos clusters.

- **Características:** en función del EEG (valores de entropía), y datos de MRI.

Curvatura, grosor, área de superficie, volumen subcortical. Mayor duración de la enfermedad en mujeres. Parámetros clínicos y cognitivos. Parámetros biológicos complementarios: Entropía (SE), y Anisotropía Fraccional (FA).

- **Resumen:** se representa un grupo con mayor curvatura cortical media (mayor plegamiento) y menor grosor y área cortical. Otro grupo permanece anatómicamente indemne.

La modulación del EEG no difiere entre pacientes, lo cual implica que los déficits de modulación de los EEG reportados en Esquizofrenia no se basan en déficits de conectividad estructural. En ambos grupos ha disminuido la entropía, en un grupo hay más alteración y duración de la enfermedad.

4.4 NEUROBIOLOGICAL UNDERPINNINGS OF COGNITIVE SUBTYPES IN PSYCHOSIS: A CROSS DIAGNOSTIC CLUSTER ANALYSIS (LISENBARTH 2021) [7]

- **Muestra:** 198 pacientes, de los cuales 127 son esquizofrénicos, 42 han tenido su primer episodio, y 29 con Trastorno Bipolar. 155 controles que se utilizan para comparar, no forman parte de los clusters.

Los parámetros de agrupación son BACS y WCST.

- **Parámetros de validación:** los síntomas clínicos, la cognición social, la modulación de la entropía (SE), conectividad funcional, grosor cortical, conectividad estructural (FA).

- **Clusters:** se obtienen dos clusters.

1. Gravemente deteriorado con respecto al 2 y a controles. 93 sujetos, entre los cuales se encuentran 74 pacientes de Esquizofrenia, 17 son primer episodio, y 7 con Trastorno Bipolar. Son de mayor edad, mayor duración de la enfermedad, mayores síntomas positivos y negativos.

2. Cluster moderadamente alterado, con 105 sujetos (58 esquizofrénicos, 25 primer episodio, 22 Trastorno Bipolar).

Como limitación se encuentra que se desconoce el estado premórbido de los pacientes.

- **Metodología:** se compara la memoria verbal, memoria de trabajo, velocidad motora, fluencia verbal, velocidad de atención y procesamiento, resolución de problemas, funciones ejecutivas (%de errores persistentes). Todos los parámetros aparecen más alterados en el Cluster 1 y de forma moderada en el 2.
- **Resultados:** ambos grupos resultan tener peor cognición social que los controles. Se encuentra en mayores valores, lo cual implica una peor modulación con respecto a los controles.

La conectividad estructural es menor en C1 con respecto a 2 y controles.

El volumen subcortical es menor en C1 en tálamo e hipocampo. C2 presenta un mayor volumen del putamen respecto a 1 y controles.

4.5 SEARCH FOR SCHIZOPHRENIA AND BIPOLAR TYPES USING FUNCTIONAL NETWORK PROPERTIES (LISENBARTH 2021) [8]

- **Muestra:** se trabaja sobre una muestra de 183 pacientes, siendo 102 esquizofrénicos, 35 primeros episodios y 46 bipolares. 158 controles. Se divide en dos submuestras, una principal de 80 esquizofrénicos, 35 primeros episodios, 34 bipolares, y una de replicación de 22 esquizofrénicos y 12 bipolares.
- **Parámetros de agrupación:** parámetros de red (EEG), conectividad funcional (PL, SW, SC).
- **Resultados:** el Cluster 1 queda con un total de 42 pacientes esquizofrénicos, 17 primeros episodios, y 16 bipolares en la submuestra principal, y 11 esquizofrénicos, y 8 bipolares en la de replicación.

El Cluster 2 presenta 38 pacientes esquizofrénicos, 18 primeros episodios y 18 bipolares en su muestra principal, y 11 esquizofrénicos y 8 bipolares en la muestra de replicación.

Pre-estímulo: C1 no presenta diferencias significativas con controles, mientras que C2 presenta mayor CS, mayor CLC, mayor PL y menor SW.

Parámetros funcionales (modulación): C1 no presenta diferencias significativas con controles. C2 tiene menor CLC, menor PL y mayor SW.

La conectividad estructural aparece alterada en C2.

Modulación SE: ambos clusters modulan peor que los sujetos sanos.

Grosor cortical: C1 implica menor grosor en algunas zonas, C2 presenta menor grosor general.

4.6 PSYCHOSIS BIOTYPES: REPLICATION AND VALIDATION FROM THE B-SNIP CONSORTIUM (CLEMENTZ 2022) [10]

- **Muestras:** una principal, B-SNIP-1, que consta de 711 pacientes esquizofrénicos y 274 controles, y una de replicación formada por 717 pacientes y 198 controles sanos.
- **Biomarcadores utilizados:** BACS, mide el déficit cognitivo en psicosis. Movimientos sacádicos y antisacádicos. Stop-Signal test. Potenciales evocados: oddball y paired stimuli.
- **Estabilidad longitudinal:** tomaron las medidas en diferentes tiempos (base, 6 meses, 12 meses) para ver si estos biomarcadores son estables. Se realizó con 72 pacientes y 22 controles, calculándolo mediante el Interclass Correlations (ICCS)
- **Integración de 44 variables para llegar a los clusters:** se realizó por medio de PCA (Análisis de Componentes Principales), lo cual reduce dimensionalidad, evita colinealidad y favorece la aplicación de K-Means (método de agrupamiento que tiene como objetivo la participación de un conjunto de n observaciones en K grupos, en el que cada observación pertenece al grupo cuyo valor medio es más cercano).

Para ello realizan PCA a 44 variables de biomarcadores y obtienen 9 componentes a los que llaman bio-factors.

A través de k-means se crean 3 clusters, hicieron un análisis canónico discriminante para capturar las diferencias entre los clusters generados y situar a los controles sanos en el mismo plano, los cuales no se utilizaron para generar los clusters.

En cuanto a la estabilidad de los bio-factors: los diferentes bio-factors obtienen una estabilidad temporal de entre 0.95 para la BACS y 0.78 para estímulos pareados, estos componentes se mantienen estables al 78-95%.

- **K-means:** para ambas muestras se obtienen de forma paralela 3 clusters. La determinación del número de clusters se hace por medio de “gap statistic” (Robert Tibshirani, Gunther Walther, Trevor Hastie).

El peso de los bio-factors para crear los clusters fue similar en ambas muestras (ICC=0.95). Todos los clusters contienen una representación similar de diagnósticos (Esquizofrenia, Trastorno Bipolar, Trastorno Esquizo-Afectivo). Se utilizó la solución k-means de una muestra para la otra obteniendo similitud del 89.75% como método de validación (muy estable).

- **Clusters:** 1 y 2 obtienen peores resultados en las diversas variables respecto a 3 y controles sanos. Los pacientes del Cluster 1 presentan peor respuesta a estímulos saliente (N100 y P300), y los del 2 resultan en una sobreactivación de EEG.

El Cluster 3 presenta diferencias modestas en cognición y algunas medidas de EEG (P200, paired stimuli) frente a controles sanos.

- **Validación de los constructos con medidas externas:** mediante Intrinsic EEG activity, medidas tomadas no para crear los clusters sino para dar validez a los datos. Consiste en la actividad EEG entre periodos de tarea, lo cual es una medida de potencia transformada a decibelios en 4 bandas.

También se emplea Auditory Steady State: consiste en la escucha pasiva de un tono durante 1.5 segundos. Esto sirve para replicar la menor amplitud de N100 para C1 (menos activado), mayor amplitud de P300 para C2 (más activado), similitud entre el Cluster 3 y los controles sanos, así como replica también el patrón de la Intrinsic EEG Activity.

4.7 EMOTIONAL SCENE PROCESSING IN BIOTYPES OF PSYCHOSIS (TROTTI, 2023) [11]

- **Muestra:** 622 pacientes divididos en Biotipo 1 (195), Biotipo 2 (131) y Biotipo 3 (167), junto a 129 controles sanos.
- **Método:** los componentes de EEG que se correlacionan con el procesamiento emocional son EPN, que ocurre a los 150-300 ms en regiones del cuero cabelludo occipito-temporal que podría provenir de regiones occipitales, y LLP, que ocurre más tarde (400 ms), en regiones del cuero cabelludo centroparietal, proveniente de estructuras corticales y subcorticales.

Estos elementos capturan posibles problemas visuales y emocionales a nivel cerebral tanto en fases iniciales como tardías.

La hipótesis enunciada es que los biotipos con peor cognición presentarán mayores reducciones en cuanto a amplitud de EPN y LLP. Se espera que el Biotipo 3 presente una respuesta emocional similar a los controles sanos.

Los datos fueron recopilados del proyecto B-SNIP por los investigadores. Los pacientes realizaron la BACS, y se obtuvieron datos de EEG auditivo, biomarcadores cognitivos, actividades sacádicas, Stop-signal, Oddball y estímulos auditivos pareados.

Estas variables fueron estandarizadas en biofactores y sometidas a clustering por medio de K-Means, dando como resultado 3 biotipos.

- **Procedimiento:** los sujetos fueron expuestos a 20 escenas neutras, 20 agradables y 20 desagradables en orden aleatorio mientras sus EEG eran monitorizados mediante 64 sensores. Después debían calificarlas.

Posteriormente, mediante análisis discriminante canónico (CDA) se identificaron los biomarcadores más relevantes para comparar los subgrupos. Se llevó a cabo un análisis de correlación canónico (CCA) para identificar la relación entre las variables principales, siendo éstas EEG y respuesta emocional auto-reportada, y datos sociales y cognitivos.

- **Resultados:** los Biotipos 1 y 2, con mayor afectación cognitiva, presentaron mayor dificultad de procesamiento comparados con el Biotipo 3 y controles.

El Biotipo 1 demostró tener las alteraciones de manejo emocional más marcadas, siendo las respuestas cerebrales del Biotipo 2 y el 3 más similares entre sí, y aunque fueron también alteradas, de forma más leve que en el Biotipo 1. El Biotipo 3 demostró capacidades cognitivas y procesamiento emocional similar a los de los controles sanos.

Se encontró relación de los déficits de procesamiento emocional con un menor rendimiento socio-ocupacional.

Igualmente se hallaron correlaciones importantes entre las respuestas emocionales auto-reportadas de los pacientes y las mediciones de EEG obtenidas.

No se encontraron diferencias sustanciales en el procesamiento de emociones cuando se analizaron los pacientes por su diagnóstico DSM con respecto a los controles sanos, distinguiendo únicamente a pacientes esquizofrénicos y con Trastorno Esquizo-Afectivo, pero no los bipolares ni psicóticos en general.

4.8 DIFFERENTIATING BIOMARKER FEATURES AND FAMILIAL CHARACTERISTICS OF B-SNIP PSYCHOSIS BIOTYPES (DAVID PARKER, 2024) [12]

- **Muestra:** actualmente hay 1907 casos de psicosis en la base de datos de B-SNIP, 705 familiares de primer grado sanos y 895 controles sanos.
- **Evaluaciones clínicas:** los pacientes fueron sometidos a cuestionarios y entrevistas tales como Structural Clinical Interview for DSM Diagnosis, Birchwood Social Functioning, Montgomery-Asberg Depression Rating, Positive and Negative Syndrome (PANSS) y Young Mania Rating.
- **Panel de biomarcadores:** Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) para evaluar la cognición general. Movimientos pro y antisacádicos Stop-Signal Task, que evalúa la adecuación de la velocidad motora en situaciones que requieren control inhibitorio.

EEG: se evaluaron los Event-Related brain Potentials (ERP) mediante tareas Oddball y paired stimuli.

Se midió también la memoria de trabajo y la actividad intrínseca (IEA).

- **Clustering:** las variables anteriores se sintetizaron en 11 biofactores, utilizados para formar los biotipos por medio de K-Means. El número de clusters fue determinado por Gap statistic. Los 11 biofactores fueron comparados entre grupos usando análisis de varianza. K-Means identifica subgrupos de participantes por medio de patrones comunes.
- **Resultados:** obtuvieron 3 clusters neurobiológicamente significativos. Las diferencias de los biofactores a su vez se relacionan con diferentes características clínicas, síntomas y déficit cognitivo.

Biotipo 1: caracterizado por un marcado déficit cognitivo y baja respuesta neural a estímulos. Pobre control de movimientos sacádicos, que sugiere una disfunción del procesamiento de información y control ejecutivo.

Biotipo 2: baja cognición, pobre inhibición, actividad intrínseca acentuada. Mediciones menos alteradas que en el Biotipo 1.

Biotipo 3: perfil razonablemente similar a los controles sanos para la mayoría de biofactores, con leve afectación de las medidas de estímulo saliente (estímulos que captan la atención).

Los familiares de primer grado mostraron patrones similares a los de los pacientes para todos los biofactores, lo cual puede abrir una prometedora vía de investigación sobre la heredabilidad en biotipos de psicosis, ya que los resultados reflejaron una posible predisposición familiar a determinados perfiles neurobiológicos. Por tanto, identificar biomarcadores podría ayudar a predecir el riesgo de sufrir psicosis en familiares de pacientes.

De forma alternativa, otros biofactores podrían explicar porqué familiares con el mismo riesgo difieren en sus manifestaciones clínicas.

4.9 IDENTIFYING NEUROBIOLOGICAL HETEROGENEITY IN CLINICAL HIGH-RISK PSYCHOSIS: A DATA DRIVEN BIOTYPING APPROACH USING RESTING-STATE FUNCTIONAL CONNECTIVITY (XIAOCHEN TANG, 2025) [13]

- **Muestra:** se reclutó a 239 participantes del programa SHARP, siendo 151 CHR y 88 controles sanos equiparables en edad, género y base educacional.
- **Método:** un screening inicial incluyó cuestionarios y entrevistas: Prodromal Questionnaire-Brief, Prodromal Symptoms/Scale of Prodromal Syndromes (SIPS/SOPS).

El análisis neurocognitivo tanto para pacientes como para controles sanos se realizó mediante MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB).

Los datos de neuroimagen se obtuvieron por MRI y escaneo funcional de reposo MRI (rs-fMRI).

- **Resultados:** el grupo CHR presentó síntomas más pronunciados que los controles, pero no se encontraron diferencias significativas entre los biotipos.

Los síntomas del Biotipo 3 resultaron ser más severos que los del Biotipo 1. En cuanto a desempeño cognitivo el Biotipo 2 obtuvo peores resultados que los otros dos en cuanto a memoria de trabajo espacial.

El Biotipo 1 demostró tener aumentadas las conexiones de redes somatomotoras bilaterales, y reducidas entre las redes visual y subcortical.

El Biotipo 2 presentó un aumento pronunciado de la conectividad entre las redes subcorticales bilaterales incluyendo el tálamo, estriado, amígdala e hipocampo, así como un aumento de la conectividad visual y somatomotora. También se observó una clara reducción en conectividad entre las redes visuales bilaterales, las somatomotoras y subcorticales. Memoria de trabajo comprometida, con aumento de la conectividad específica de la red subcortical.

En el caso del Biotipo 3, el patrón se caracterizó por una aumentada conectividad entre las redes límbicas y somatomotoras. Las reducciones más significativas incluyeron la red subcortical y somatomotora. Síntomas negativos significativos.

En conjunto, el Biotipo 1 tenía anormalidades más leves y el 3 más severas.

Se realizó un análisis de correlación entre los biotipos y los sistemas de neurotransmisión, que incluyeron serotonina, acetilcolina, norepinefrina, dopamina y opioides.

El Biotipo 2 presentó la correlación más extensiva. El Biotipo 1 tuvo una asociación limitada, presentando únicamente correlación con el transportador de norepinefrina. El Biotipo 3 mostró una correlación fuerte con los transportadores de serotonina, sistemas de dopamina, transportadores de norepinefrina. El aumento de la concentración de neurotransmisores mejoró la conectividad funcional del Biotipo 2 pero empeoró la del Biotipo 3.

Estudios	Nº muestral	FEP	Métodos	Biotipos (Clusters)	Resultados	Limitaciones
Lubeiro (2016) [3]	203 pacientes (121 SZ, 60 controles y 22 TB).	64	MRI, cognición, EEG y mediciones anatómicas.	Biotipo A: 97 SZ, 52 FEP, todos los TB y todos los controles sanos. Biotipo B: 24 SZ y 12 FEP.	Cluster 2 aumento curvatura cortical. Altos síntomas negativos. Curvatura relacionada con metabolismo.	-
Clementz (2016) [4]	B-SNIP. 711 SZ, 883 familiares y 278 controles.	-	Biomarcadores, tareas de laboratorio, entrevista clínica y MRI.	Biotipo 1, Biotipo 2 y Biotipo 3.	Biotipo 1: peor cognición. Biotipo 2: mejor cognición. Biotipo 3: similar a controles sanos. Similitud intrafamiliar.	Necesidad de estabilidad longitudinal. No muestra de replicación. Biomarcadores ampliables.
Dag Alnaes (2019) [5]	1151 SZ y 2010 controles.	-	Análisis de riesgo poligénico. MRI.	-	Grosor cortical bajo en pacientes. Volumen cortical-subcortical menor promedio en pacientes. Hipocampo menor promedio.	Medicación, duración de la enfermedad, lugar de escaneo. Posible sesgo en selección de controles.
Planchuelo (2020) [6]	40 pacientes SZ, 28 TB y 51 controles sanos.	21	EEG (valores de entropía). MRI.	Biotipo 1: 29 SZ, 6 FEP y 8 TB. Biotipo 2: 30 SZ, 23 FEP y 10 TB.	Biotipo 1: mayor promedio de curvatura, menor grosor y menor volumen subcortical. Biotipo 2: anatómicamente indemne. Menor entropía en ambos grupos.	-

Lisenbarth (2021) [7]	127 SZ, 29 TB y 155 controles.	42	BACS y WCST. Grosor cortical y conectividad estructural.	Biotipo 1: 74 SZ, 17 FEP y 7 TB. Biotipo 2: 58 SZ, 25 FEP y 22 TB.	Biotipo 1: grave deterioro cognitivo, mayor edad y mayores síntomas. Biotipo 2: moderadamente alterado. Ambos biotipos peor cognición que controles, FEP y variedad de diagnósticos.	Desconocimiento del estado premórbido de los pacientes.
Lisenbarth (2021) [8]	Muestra principal: 80 SZ, 34 TB y 158 controles. Muestra de replicación: 22 SZ y 12 TB.	35	EEG (parámetros de red). Conectividad funcional (CS, PL, SW y CLC). Mediciones preestímulo.	Biotipo 1: 42 SZ, 17 FEP, 16 TB en muestra principal. 11 SZ y 8 TB en muestra replicación. Biotipo 2: 38 SZ, 18 FEP y 18 TB en muestra principal. 11 SZ y 8 TB en muestra replicación.	Biotipo 1: similar a controles, menor grosor cortical de algunas zonas. Biotipo 2: mayor CS, CLC, PL y mejor SW. Menor grosor general.	-
Molina (2022) [9]	198 pacientes y 155 controles sanos.	42	Seguimiento al año y a los tres años. Actividad laboral, reingresos, vida independiente, medicación, cumplimiento y abuso de drogas. PANSS.	Biotipo 1: alteración cognitiva marcada y bajo rendimiento. Biotipo 2: rendimiento similar a controles	Trabajo remunerado en 11% del Biotipo 1 y 1/3 del Biotipo 2. Biotipo 1: mayores ingresos y más pérdida de pacientes en el primer año. Biotipo 2: más abuso de drogas, menor cumplimiento del tratamiento y mejores relaciones personales.	Tasa de pérdida de pacientes. Seguimiento corto. Baja tasa de pacientes TB. Falta de datos del entorno. Falta de primeros episodios.

Clementz (2022) [10]	B-SNIP. Muestra principal: 711 SZ y 274 controles. Muestra de replicación: 717 pacientes y 198 controles.	-	Biomarcadores (BACS, tareas sacádicas, Stop-Signal Test y EEG). Clustering por K-Means. Validación externa.	Biotipo 1, Biotipo 2 y Biotipo 3.	Biotipo 1: peor cognición. Biotipo 2: mejor cognición. Biotipo 3: similar a controles sanos. Diagnósticos DSM distribuidos en todos los biotipos. Biotipo 1 y 2 peores resultados que Biotipo 3 y controles sanos. Biotipo 2 sobreactivación de EEG.	-
Trotti (2023) [11]	622 pacientes y 129 controles.	-	Déficit socio-emocional. ERP por EEG (EPN, LLP).	Biotipo 1: 195 pacientes. Biotipo 2: 131 pacientes. Biotipo 3: 167 pacientes.	Biotipo 1: mayor disfunción asociada al control ejecutivo y la regulación emocional. Biotipo 2: alteraciones más moderadas. Biotipo 3: procesamiento emocional similar a controles sanos.	-
David Parker (2024) [12]	B-SNIP. 1907 pacientes, 705 familiares y 895 controles sanos.	-	Evaluación sintomática y cognitiva. BACS. Medición de ERP por EEG. Memoria de trabajo y actividad intrínseca. Clustering por K-Means.	Biotipo 1, Biotipo 2 y Biotipo 3.	Biotipo 1: marcado déficit cognitivo y disfunción del procesamiento de información. Biotipo 2: cognición alterada, pobre inhibición, actividad intrínseca acentuada. Biotipo 3: perfil similar a controles sanos. Familiares de primer grado: patrones similares a los patrones de los pacientes para todos los biofactores.	-

Xiaochen Tang (2025) [13]	151 CHR y 88 controles sanos.	151	Conectividad funcional cerebral en estado de reposo. Análisis cognitivo. Datos de neuroimagen MRI y escaneo funcional de reposo MRI. Sistemas de neurotransmisión.	Biotipo 1, Biotipo 2 y Biotipo 3.	Biotipo 1: alteraciones leves y asociación limitada con neurotransmisores. Biotipo 2: alteración de la conectividad de redes y correlación más extensiva con sistemas de neurotransmisión. Biotipo 3: alteraciones más severas y conectividad empeorada por neurotransmisores.	-
Ming Liang Ju (2025) [14]	54 FEP y 54 controles sanos.	54	Medición de la respuesta tónica a niacina. PANSS. Medición de desempeño neurocognitivo (MCCB).	Biotipo ANR: respuesta atenuada a niacina (14 pacientes). Biotipo NNR: respuesta normal a niacina (4 pacientes).	Pacientes ANR: más síntomas negativos, peor desempeño cognitivo y correlación positiva con la respuesta a la niacina. Posible relación con estrés oxidativo e inflamación.	Necesidad muestral mayor para generalizar los resultados.

- SZ – Esquizofrenia; TB – Trastorno Bipolar; FEP – First Episode Patients; B-SNIP – Bipolar-Schizophrenia Network for Intermediate Phenotypes; PANSS – Positive And Negative Syndrome; BACS – Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; WCST – Wisconsin Card Sorting Test; ERP – Event-Related brain Potentials; CS – Conectividad Strength; PL – Path Length; SW – Small World; CLC – Clustering Coefficient; EPN – Early Posterior Negativity; LPP – Late Positive Potential; CHR – Clinical High Risk; MCCB – MATRICS Consensus Cognitive Battery; ANR – Attenuated Niacine Response; NNR – Normal Niacine Response.

Esta tabla resume las principales características de cada uno de los estudios analizados. Como se observa en todos los casos se ha llegado a la clasificación de los pacientes por biotipos independientes de sus diagnósticos DSM. En algunos casos se estudiaron pacientes crónicos, mientras que en otros los sujetos eran pacientes de primer episodio no expuestos a tratamiento previo. Observamos diferentes aproximaciones en los estudios a través de diversos biofactores (tales como los obtenidos por neuroimagen, función cognitiva, procesamiento emocional, sintomatología, patrones neurobiológicos en familiares de primer grado, reacciones inflamatorias, potenciales evocados y cognición social, entre otros), sin embargo, todos obtienen resultados similares en cuanto a la demostración de la superioridad de los biotipos frente a la clasificación tradicional clínica de los pacientes psicóticos.

Cabe resaltar la amplia utilización del algoritmo K-Means en muchos de los estudios para la formación de biotipos o clusters, así como la gran influencia en el estudio de la psicosis del proyecto B-SNIP, también base de muchos de ellos. En todos los estudios se llega a un número de dos o tres biotipos neurobiológicamente homogéneos.

En cuanto a los diagnósticos clínicos, todos los estudios analizados se basan en la observación de pacientes con Esquizofrenia, Trastorno Bipolar y Trastorno Esquizo-Afectivo, entidades clínicas más relevantes dentro del espectro psicótico.

5. CONCLUSIONES

Al principio de este trabajo planteé el problema a estudio, que es la obsolescencia de los constructos tradicionales por diagnósticos DSM de los pacientes psicóticos, debido a la enorme heterogeneidad genética, neurobiológica y clínica, y al solapamiento que existe entre las diferentes entidades. Esto condiciona que las intervenciones sanitarias no sean del todo eficaces a la hora de tratar a estos pacientes. Por ejemplo, hasta el 50% de ellos no responden a los fármacos antipsicóticos, y los pronósticos y evolución de la enfermedad son en muchas ocasiones inciertos [15].

Para dar solución a esta cuestión, diversos equipos de investigación han trabajado a lo largo de las últimas décadas, gracias a los avances tecnológicos, en nuevas formas de clasificar a los pacientes no por sus diagnósticos DSM, sino por diferentes biomarcadores relacionados con la psicosis, a fin de encontrar subgrupos o biotipos más homogéneos que permitan mejorar su calidad de vida a través de un tratamiento e intervenciones más eficientes y personalizadas, llegando a un mejor entendimiento de los mecanismos subyacentes.

He analizado doce trabajos de investigación que exploran diferentes vías para este mismo fin, arrojando resultados significativos que indican que aunque la investigación se encuentra en sus fases iniciales, hay un gran potencial de estudio y posible aplicación en clínica en un futuro, ya que en todos los casos consiguen clasificar a los pacientes en biotipos que han demostrado superioridad en cuanto a agrupar a los sujetos por características comunes frente a las clasificaciones tradicionales que solo tenían en cuenta la entidad diagnóstica.

Existen dos aproximaciones a la hora de plantear este tipo de estudios: una utiliza datos recopilados a partir de manifestaciones clínicas y de comportamiento de la enfermedad, e intenta validar los hallazgos relacionándolos con elementos neurobiológicos subyacentes asociados. Otra utilizaría el enfoque contrario, elaborando los clusters a partir de hallazgos biológicos, y validando posteriormente a nivel clínico y de comportamiento.

En este contexto, se podría usar el aprendizaje no supervisado para elaborar clusters o subgrupos de pacientes psicóticos a partir de los datos sintomáticos. Sin embargo, éstos pueden verse afectados por los tratamientos y factores ambientales externos, lo que puede desembocar en dificultades para desarrollar modelos pronósticos y diagnósticos.

Por otro lado, la obtención de clusters a partir de biomarcadores biológicos pretende entender mejor los mecanismos subyacentes de estos trastornos, en un intento de capturar las manifestaciones de la enfermedad a nivel elemental. Se considera por tanto que diferentes perfiles biológicos se corresponden con perfiles sintomáticos equivalentes., que podrían beneficiarse de tratamientos específicos para sus características. Por ejemplo, se ha demostrado que diferentes alteraciones genéticas producen alteraciones estructurales específicas que implican un mismo perfil de rasgos comportamentales del espectro autista en ratones.

Cabe destacar la importancia de las principales herramientas utilizadas en los estudios analizados, que son MRI funcional, MRI estructural, y conectividad cerebral como métodos principales de obtención de datos de funcionabilidad y estructura cerebral, cuyas alteraciones se relacionan con la psicosis. Sin embargo, existen limitaciones como las inconsistencias en cuanto a las zonas específicas alteradas halladas en los diferentes estudios, o el alto costo de las investigaciones, que condiciona un número muestral bajo en muchos estudios. También se asume que hay correlación entre la alteración de estructuras y la alteración funcional en determinadas enfermedades.

En particular, fMRI tiene el mayor potencial para subclasificar pacientes a nivel biológico que se solapan a otros niveles, siendo el método de registro funcional cerebral principal. Se han explorado diversas vías al respecto, mediante tareas de laboratorio o registro en estado de reposo, como se puede observar en los estudios.

También observamos cómo se integran los datos biológicos obtenidos con los síntomas clínicos para formar biotipos de pacientes, lo que podría ser la clave para estrechar la brecha entre la etiopatogenia y las manifestaciones clínicas, en la búsqueda de lo que se ha descrito como “endofenotipos” [16]. Es muy importante la validación de los datos, a fin de poder llegar a generalizarlos y estandarizarlos, y como hemos visto, algunos estudios cuentan con una muestra de replicación, mientras que otros se valen de métodos de validación externa. Futuros estudios longitudinales se plantean como fundamentales en la mayoría de investigaciones propuestas, así como mayores tamaños muestrales. Si bien la metodología utilizada abre vías muy prometedoras, este campo de investigación, que se encuentra en sus fases iniciales, se beneficiaría ampliamente de la recopilación de más datos. Actualmente

existen consorcios en crecimiento que están empezando a coleccionar datos funcionales sobre psicosis (machine learning) [17].

La mayoría de los estudios siguen una metodología similar: recopilación de datos, selección de biomarcadores relevantes, síntesis y reducción mediante algoritmos como K-Means para llegar finalmente a la construcción de dos o tres biotipos de pacientes. A resaltar las diferencias observadas en cuando a los enfoques de cada estudio, desde el riesgo genético hasta patrones inflamatorios o respuesta emocional.

En cuanto a los controles sanos, en muchos estudios no se incluyen a la hora de formar los clusters, sino que se utilizan para compararlos con los pacientes una vez formados. Esto resulta en una representación cercana a lo que sería la población general. En los casos en que sí se incluyen en los biotipos, siendo sujetos no diagnosticados, podría indicar que se encuentran en etapas muy iniciales de la enfermedad, o que podrían estar interviniendo factores protectores que requieren investigaciones más profundas.

Algunos estudios trabajan sobre enfermos crónicos, otros incluyen enfermos crónicos y pacientes de primer episodio que se distribuyen en todos los biotipos, y otros emplean sujetos de riesgo o pacientes sin tratamiento previo exclusivamente. Esto supone cubrir un amplio rango de situaciones que permiten entender mejor la enfermedad, teniendo en cuenta que no todos los pacientes de riesgo desarrollan psicosis, y los enfermos crónicos pueden verse condicionados por los tratamientos y la propia duración de la enfermedad. De esta forma estudiar pacientes de primer episodio puede dar información muy importante que ayude a prever su evolución y pronóstico.

En esta misma línea, el análisis de familiares de primer grado de pacientes arroja mucha luz sobre la heredabilidad de la enfermedad, ya que en los estudios analizados los familiares sanos obtenían resultados similares a los de los pacientes. Futuras investigaciones al respecto podrían explicar porqué se dan diferentes manifestaciones clínicas en familiares con el mismo riesgo, o prever posibles evoluciones en familiares de pacientes.

En cuanto al elemento de la genética, cada individuo puede tener millones de variantes, sin embargo las contribuciones de los polimorfismos al riesgo de desarrollar psicosis son pequeñas, y no han sido utilizadas en muchos de los estudios analizados.

El futuro objetivo de estas investigaciones sin duda es la aplicación clínica de los resultados de los biotipos, para lo que sería necesario conseguir estandarizar los datos, reducir los costes, y obtener modelos de diagnóstico, pronóstico y tratamiento que sean generalizables, a fin de conseguir diagnósticos mejorados basados en los mecanismos neurobiológicos que preceden a las manifestaciones clínicas, ser capaces de prever las evoluciones de los pacientes y administrar tratamientos específicos personalizados más eficientes.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Mon MA, Vidal C, Ortuño F. Actualización clínica de la psicosis. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2019;12:5023-36.
2. Clementz BA, Assaf M, Sweeney JA, Gershon ES, Keedy SK, Hill SK, et al. Categorical and Dimensional Approaches for Psychiatric Classification and Treatment Targeting: Considerations from Psychosis Biotypes. *Adv Neurobiol* 2024;40:685-723.
3. Lubeiro A, Rueda C, Hernández JA, Sanz J, Sarraimea F, Molina V. Identification of two clusters within schizophrenia with different structural, functional and clinical characteristics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2016;64:79-86.
4. Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP, Ivleva EI, Ethridge LE, Pearlson GD, et al. Identification of Distinct Psychosis Biotypes Using Brain-Based Biomarkers. *Am J Psychiatry* 2016;173:373-84.
5. Alnæs D, Kaufmann T, van der Meer D, Córdova-Palomera A, Rokicki J, Moberget T, et al. Brain Heterogeneity in Schizophrenia and Its Association With Polygenic Risk. *JAMA Psychiatry* 2019;76:739-48.
6. Planchuelo-Gómez Á, Lubeiro A, Núñez-Novo P, Gomez-Pilar J, de Luis-García R, del Valle P, et al. Identificación of MRI-based psychosis subtypes: Replication and refinement. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2020;100:109907.
7. Fernández-Linsenbarth I, Planchuelo-Gómez Á, Díez Á, Arjona-Valladares A, de Luis R, Martín-Santiago Ó, et al. Neurobiological underpinnings of cognitive subtypes in psychoses: A cross-diagnostic cluster analysis. *Schizophrenia Research* 2021;229:102-11.
8. Fernández-Linsenbarth I, Planchuelo-Gómez Á, Beño-Ruiz-de-la-Sierra RM, Díez A, Arjona A, Pérez A, et al. Search for schizophrenia and bipolar biotypes using functional network properties. *Brain Behav* 2021;11:e2415.
9. Molina V, Fernández-Linsenbarth I, Queipo-de-Llano M, Jiménez-Aparicio MT, Vallecillo-Adame C, Aremy-Gonzaga A, et al. Real-life outcomes in biotypes of psychotic disorders based on neurocognitive performance. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2023;273:1379-86.
10. Clementz BA, Parker DA, Trotti RL, McDowell JE, Keedy SK, Keshavan MS, et al. Psychosis Biotypes: Replication and Validation from the B-SNIP Consortium. *Schizophr Bull* 2022;48:56-68.
11. Trotti RL, Parker DA, Sabatinelli D, Keshavan MS, Keedy SK, Gershon ES, et al. Emotional Scene Processing in Biotypes of Psychosis. *Psychiatry Res* 2023;324:115227.
12. Parker D, Trotti R, McDowell J, Keedy S, Keshavan M, Pearlson G, et al. Differentiating Biomarker Features and Familial Characteristics of B-SNIP Psychosis Biotypes. *Res Sq* 2024;rs.3.rs-3702638.
13. Tang X, Wei Y, Pang J, Xu L, Cui H, Liu X, et al. Identifying neurobiological heterogeneity in clinical high-risk psychosis: a data-driven biotyping approach using resting-state functional connectivity. *Schizophrenia (Heidelberg)* 2025;11:13.
14. Ju M, Long B, Wei Y, Tang X, Xu L, Gan R, et al. Cognitive impairments in first-episode psychosis patients with attenuated niacin response. *Schizophr Res Cogn* 2025;40:100346.
15. Miranda L, Paul R, Pütz B, Koutsouleris N, Müller-Myhsok B. Systematic Review of Functional MRI Applications for Psychiatric Disease Subtyping. *Front Psychiatry* 2021;12:665536.
16. Clementz BA, Trotti RL, Pearlson GD, Keshavan MS, Gershon ES, Keedy SK, et al. Testing Psychosis Phenotypes From Bipolar-Schizophrenia Network for Intermediate Phenotypes for Clinical Application: Biotype Characteristics and Targets. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 2020;5:808-18.
17. Koen JD, Lewis L, Rugg MD, Clementz BA, Keshavan MS, Pearlson GD, et al. Supervised machine learning classification of psychosis biotypes based on brain structure: findings from the Bipolar-Schizophrenia network for intermediate phenotypes (B-SNIP). *Sci Rep* 2023;13:12980.

7. ANEXO

UVa

Universidad de Valladolid



TFG BIOTIPOS DE LA PSICOSIS

LUCÍA SANZ VALLES

TUTOR: DR. VICENTE MOLINA RODRÍGUEZ

INTRODUCCIÓN

La Psicosis es un síndrome caracterizado por la distorsión de la percepción de la realidad y por una alteración significativa del pensamiento, emociones y conducta. Aparece en un gran número de entidades clínicas psiquiátricas, siendo la Esquizofrenia, el Trastorno Bipolar y el Trastorno Esquizo-Afectivo las más importantes.

Los constructos tradicionales para clasificar a los pacientes psicóticos basados en los diagnósticos clínicos DSM no captan la enorme heterogeneidad neurobiológica y el solapamiento encontrado en pacientes con psicosis, haciendo necesarias nuevas formas de clasificación de los pacientes (biotipos) en función de biomarcadores específicos, a fin de obtener un mayor entendimiento de los mecanismos subyacentes de la Psicosis, e intervenciones y tratamientos más eficientes y personalizados.

OBJETIVOS

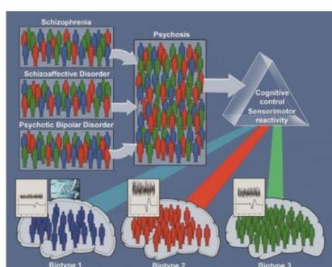
- Analizar los diferentes métodos de obtención de biotipos en psicosis.
- Comprender las implicaciones clínicas de los biotipos.
- Detectar las limitaciones y reflexionar sobre la evolución de los estudios en el campo de la psiquiatría.
- Examinar la relación entre el estudio de los biotipos y su potencial aplicación clínica.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica basada en el análisis de publicaciones científicas principalmente de bases de datos como PubMed y Up to Date, páginas web como psiquiatría.com y libros.

Criterios de búsqueda: "psychosis biotypes", "systematic review" y "best match".

Criterios de inclusión: artículos desde 2016 hasta 2025 en español e inglés.



RESULTADOS

Identificación de biotipos.

- **Biotipo 1:** pacientes con la mayor afectación cognitiva y funcional. Reducido control sobre la atención y el procesamiento de información. Más perjudicados socialmente. Síntomas psicóticos más severos. Casos de Esquizofrenia 59%.
- **Biotipo 2:** conductas sobreestimuladas. Dificultades moderadas de control cognitivo. Mayor porcentaje en trastornos de depresión y manía.
- **Biotipo 3:** similar a controles sanos, neurobiológica y cognitivamente. Síntomas moderados. 44% Trastorno Bipolar.

CONCLUSIONES

La clasificación de los pacientes en biotipos basados en biomarcadores neurobiológicos ha demostrado superioridad en la agrupación de los mismos con respecto a los diagnósticos clínicos DSM.

Las principales herramientas utilizadas son fMRI, MRI estructural y conectividad cerebral.

Clustering mediante algoritmos, principalmente K-Means.

Los familiares de primer grado presentaron patrones similares a los pacientes psicóticos.

Limitaciones encontradas en los estudios: alto coste, bajo tamaño muestral.

Potencial futuro de las investigaciones: estandarizar los datos de los biotipos en modelos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos aplicables en clínica.

BIBLIOGRAFÍA

