

Esquizofrenia y neurodesarrollo

Jenny García Valencia¹
Ana Lucía Miranda²
Carlos Alberto López Jaramillo³
Carlos Alberto Palacio Acosta⁴
Juliana Gómez Franco⁵
Jorge Ospina Duque⁶

Resumen

La hipótesis del neurodesarrollo con respecto al origen de la esquizofrenia postula que ésta es producto de una alteración cerebral primaria, resultante de un defecto estructural que ocurre temprano en la vida. Este defecto interactúa con eventos del desarrollo del sistema nervioso central y produce deficiencias que, junto con precipitantes ambientales, llevan a las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia. Esta hipótesis ha tenido gran aceptación y ha sido la base de múltiples estudios de genética molecular en los últimos años. En este artículo se revisan los estudios médicos que apoyan dicha hipótesis y aquellos que la controversian, al mostrar hallazgos de procesos neurodegenerativos dentro del trastorno.

Palabras clave: esquizofrenia, neurodesarrollo.

Title: Schizophrenia and neurodevelopment.

Abstract

The pathogenic neurodevelopment hypothesis of schizophrenia postulates that this disorder is the product of a primary cerebral alteration resultant of a structural defect that occurs early in life. This defect interacts with events of the central nervous system development and produces some deficiencies that along with environmental precipitants lead to the clinical manifestations of schizophrenia. This hypothesis has had great acceptance and has been the base of multiple studies of molecular genetics in the last years.

1 Médica psiquiatra, MSc en Epidemiología, profesora del Departamento de Psiquiatría, Universidad de Antioquia.

2 Médica, estudiante de la Maestría en Genética, profesora de la Escuela de Investigaciones Médicas Aplicadas, Universidad de Antioquia.

3 Médico psiquiatra, MSc en Terapia de la Conducta, profesor del Departamento de Psiquiatría, Universidad de Antioquia.

4 Médico psiquiatra, MSc en Epidemiología, jefe de la Escuela de Investigaciones Médicas Aplicadas, Universidad de Antioquia.

5 Médica psiquiatra, profesora del Departamento de Psiquiatría, Universidad de Antioquia.

6 Médico psiquiatra, jefe del Departamento de Psiquiatría, Universidad de Antioquia.

In this article a revision of the Literature data that support this neurodevelopment hypothesis and data that controvert it showing evidence of neurodegenerative processes within this disorder is made.

Key words: Schizophrenia, neurodevelopment.

La esquizofrenia es un síndrome heterogéneo que cubre un amplio rango de dominios cognoscitivos, emocionales y del comportamiento (1). Aún no hay una clara comprensión de los mecanismos etiológicos y fisiopatológicos del trastorno, pero se han planteado varias hipótesis, entre las cuales se encuentra la del neurodesarrollo, que ha tenido amplia aceptación en los últimos años y ha sido la base de una gran cantidad de estudios sobre etiología de esquizofrenia, especialmente de genética molecular (2),(3). En este artículo se revisan algunos estudios médicos relacionados con esta hipótesis.

Hipótesis del neurodesarrollo

La hipótesis del neurodesarrollo postula que la esquizofrenia es producto de una alteración cerebral primaria, resultante de un defecto estructural que ocurre temprano en la vida. Este defecto interactúa con eventos del desarrollo del sistema nervioso central y produce deficiencias que, junto con precipitantes ambientales, por ejemplo, el estrés, llevan a síntomas observables en la

adolescencia y la edad adulta. Los eventos del desarrollo incluyen diferenciación y migración de precursores neuronales, proliferación de dendritas y axones, muerte celular programada (apoptosis) y poda sináptica (4). Esta hipótesis ha sido apoyada por las siguientes observaciones:

- Los sujetos con esquizofrenia tienen una mayor frecuencia de complicaciones obstétricas, como bajo peso al nacer e infecciones perinatales (5).
- Se ha descrito una alta frecuencia de anomalías físicas menores en pacientes caucásicos con esquizofrenia (6),(7).
- Algunos pacientes presentan alteraciones en el pensamiento, síntomas negativos, suspicacia, sensibilidad y dificultades en las relaciones interpersonales antes del desarrollo de la esquizofrenia (8).
- Existe un déficit en la función frontal y temporal desde la aparición del trastorno, que se ha evidenciado en estudios neuroimágenes funcionales y neuropsicológicos (9),(10). Estos últimos han mostrado alteraciones de memoria, atención y función ejecutiva en sujetos con primer episodio psicótico (11),(12).
- En estudios patológicos y neuroimágenes en pacientes con primer episodio de esquizofrenia se ha encontrado dismi-

nución del volumen cortical, especialmente en la corteza temporal y en las estructuras mediales, asociado con aumento del volumen ventricular (2). Estas alteraciones pueden ser causadas por un inadecuado desarrollo temprano de la conectividad sináptica o por un proceso de poda dendrítica agresivo que ocurre en la preadolescencia (13). Adicionalmente, se ha hallado reducción en el espesor de las cortezas parahipocampal y orbitales izquierdas, en sujetos sin esquizofrenia que posteriormente la desarrollaron (14).

- En estudios histopatológicos, se ha observado que en la corteza temporal y en el hipocampo se presenta una distribución laminar anormal de las neuronas, además de una disminución de su tamaño y número (15),(16). En la corteza prefrontal hay aumento de la densidad neuronal, aunque algunos estudios también han reportado disminución del tamaño de las neuronas, pero los resultados han sido contradictorios (17),(18). En esta última región, las capas más afectadas por los cambios estructurales son la II y V. Las neuronas de estas capas dan lugar a proyecciones glutamatérgicas, al neocórtex y a la corteza de asociación (19). Estos estudios post mórtem tienen variables de confusión,

como el uso de antipsicóticos y la disponibilidad de tejido de los individuos más ancianos.

- En la corteza cerebral de los pacientes con esquizofrenia no se ha encontrado gliosis, a pesar de la disminución en el número de neuronas (5),(20). La presencia de gliosis se ha considerado indicativa de procesos neurodegenerativos que involucran muerte celular no apoptótica, por lo tanto, el no hallarla ha sido una de los indicios más utilizados a favor de la teoría del neurodesarrollo (21).

Controversias alrededor de la hipótesis del neurodesarrollo

A pesar de las anteriores observaciones que hicieron surgir y han sostenido la hipótesis de neurodesarrollo, existe controversia a su alrededor, debido a indicios que hacen pensar en un proceso neurodegenerativo asociado con la aparición de la esquizofrenia (3),(22). En suma, se ha propuesto que el defecto biológico en la esquizofrenia es un proceso continuo de alteraciones en el crecimiento y reparaciones celulares. Las pruebas que apoyan un proceso neurodegenerativo en la esquizofrenia son:

- Agrandamiento progresivo de los ventrículos laterales y pérdida del volumen cortical, que se ha observado en pacientes

con esquizofrenia (23). Sin embargo existen factores de confusión como artefactos técnicos y tratamientos con drogas (2).

- En estudios de seguimiento a pacientes con esquizofrenia se ha encontrado progresión de los síntomas, especialmente los negativos. Esto se correlaciona directamente con agrandamiento ventricular y con reducciones en las sustancias blanca y gris de los lóbulos frontal y temporal (23),(24).
- El estrés exacerba los síntomas y precipita la aparición de recaídas en pacientes con esquizofrenia (25). Se ha sugerido que los pacientes con este trastorno tienen hipersensibilidad al estrés, el cual puede producir aumento de las concentraciones de glucocorticoides, con lo que se incrementa la sensibilidad al daño neuronal. La exposición a glucocorticoides puede generar muerte neuronal y de oligodendrocitos (células que generan la mielina de los axones), especialmente en el hipocampo. Esto parece estar mediado por los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato (4),(26).
- Se cree que la mielinización puede ser un factor protector para el desarrollo de esquizofrenia. Se ha observado que los hombres tienen una mielinización más lenta que las mujeres, además, la edad de aparición de esquizofrenia en ellos es más temprana (27). Algunos autores sugieren que la vulnerabilidad de los pacientes de sexo masculino para la esquizofrenia de inicio temprano está asociada con la mayor lentitud en la mielinización, la cual es posible que se encuentre inversamente relacionada con la disponibilidad de neuroesteroides y progesterona que influyen en este proceso (28),(29).
- En los pacientes esquizofrénicos se han encontrado anomalías de membrana causadas por: (a) estrés oxidativo, (b) disminución de fosfomonoesterasas y de precursores de fosfolípidos y (c) aumento de las fosfodiesterasas y de productos de la ruptura de los fosfolípidos de membrana (4).
- Se ha reportado que las células del neuropilo estriatal de los pacientes esquizofrénicos contienen menos mitocondrias que las de los controles, lo que sugiere una disminución en las demandas energéticas o en la capacidad para satisfacer los requerimientos de energía en los circuitos corticoestriatales. La reducción en la suplencia de energía tiene implicaciones significativas en la conectividad y viabilidad celulares (4).
- En pacientes esquizofrénicos se ha observado incremento en las concentraciones plasmáticas de la proteína S-100b. Esta proteína, liberada principalmente por

- los astrocitos, aumenta de forma proporcional al daño en el sistema nervioso central (30).
- Algunos autores afirman que la ausencia de gliosis en las cortezas cerebrales de los pacientes con esquizofrenia no descarta un proceso neurodegenerativo, pues podría haber una pérdida neuronal por apoptosis (31).
 - En un estudio post mórtem, se halló disminución de la proteína Bcl-2, que es una reguladora de la apoptosis. Esta reducción puede implicar mayor susceptibilidad de la corteza a estímulos proapoptóticos, y si su acción es limitada, disminución de las ramificaciones dendríticas y atrofia neuronal. Es probable que ocurra apoptosis en la esquizofrenia, pero a baja escala, de tal manera que es indetectable con las técnicas disponibles (32).
 - Se ha observado reducción del glutatión en pacientes esquizofrénicos, déficit que puede producir neurodegeneración por radicales libres. Además, esta disminución puede contribuir a hipofunción del receptor de glutamato NMDA, lo cual podría ocasionar procesos neurotóxicos (33).
 - Los sujetos con esquizofrenia tienen actividad reducida de la enzima superóxido dismutasa, lo cual puede aumentar la vulnerabilidad al daño neuronal por radicales libres (34).

Lo anterior muestra que la neurodegeneración podría ser plausible en esquizofrenia, pero no descarta por completo la hipótesis del neurodesarrollo, porque ambos procesos no son mutuamente excluyentes, si se tiene en cuenta que la maduración y el desarrollo cerebral se extienden hasta la edad adulta (35). Se ha propuesto una hipótesis que combina las dos y plantea que un neurodesarrollo aberrante puede llevar a desorganización y alteraciones en las conexiones entre neuronas con susceptibilidad subsiguiente a procesos neurodegenerativos (36). Distintos hallazgos han dado fuerza a esta hipótesis:

- En la esquizofrenia parece haber una disfunción del sistema del glutamato (37), el cual está involucrado en el desarrollo y en el mantenimiento de las sinapsis. Después de que el filopodio hace contacto, la liberación de glutamato estimula la membrana postsináptica para reclutar proteínas que puedan asegurar todos los elementos necesarios para un sitio postsináptico funcional. La capacidad de la neurona para sintetizar y liberar cantidades adecuadas de glutamato es crucial para la formación y estabilización de las sinapsis. Se ha sugerido que en la esquizofrenia hay una disminución de la función de los receptores de glutamato NMDA, porque se desarrolla psicosis en

las personas a quienes se suministran antagonistas de este receptor (37). La reducción en la función de los receptores NMDA puede explicar la disminución en las espinas sinápticas y la reducción del neuropilo en las cortezas prefrontal y temporolímbica de los sujetos con esquizofrenia (38).

- La función de los receptores NMDA también es importante para la neuroplasticidad, pues su activación habilita el influjo de calcio, que aumenta la sensibilidad al glutamato y promueve: (1) el crecimiento de las dendritas y axones, (2) la adhesión celular y las interacciones celulares que son el sustrato estructural para la neuroplasticidad (39).
 - La excesiva estimulación de los receptores de glutamato puede causar influjo de iones, lo cual inicia el proceso de apoptosis. En la esquizofrenia hay disminución de la actividad de los receptores NMDA, lo cual paradójicamente también genera apoptosis, pues la hipoactividad de esos receptores reduce la actividad de las neuronas gabérgicas y por eso éstas dejan de inhibir las neuronas glutamatérgicas. Entonces, hay liberación excesiva de glutamato y neurotoxicidad. La neurodegeneración excitotóxica puede contribuir al curso de la enfermedad y al desarrollo de disci-
- nesias tardías espontáneas. La falta de gliosis no descarta la excitotoxicidad; de hecho, las ratas tratadas con antagonistas de NMDA tienen sólo un aumento transitorio de la gliosis a pesar de la pérdida neuronal en la corteza. Así, ésta puede ocurrir transitoriamente, y puede no ser observable (39).
- En la corteza prefrontal de los esquizofrénicos hay alteraciones en la subunidad GluR-2 del receptor de glutamato tipo ácido amino-hidroxi-5-metil-4-isoxasol propionico (AMPA), lo que sugiere un incremento de la permeabilidad al calcio que podría hacer más vulnerables las neuronas a la excitotoxicidad (40).
 - En la corteza cerebral de los sujetos con esquizofrenia se ha encontrado disminución de reelina, que es una proteína involucrada en la regulación de las células piramidales corticales, el posicionamiento de interneuronas y células de Purkinje y el apoyo neurotrópico durante el neurodesarrollo (41). En ratones, la deficiencia de reelina produce incremento en la vulnerabilidad a la excitotoxicidad por glutamato (42).
 - En las concentraciones plasmáticas de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) se ha encontrado un incremento en esquizofrénicos libres de droga. Ésta es una citocina involucrada en la diferenciación y el crecimen-

to neuronal que tiene propiedades neurotóxicas; por consiguiente, su incremento puede tener consecuencias neurodegenerativas como también en el neurodesarrollo (43).

- En el RNAm del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el hipocampo se ha demostrado una reducción de éste. El BDNF regula la supervivencia, diferenciación, morfología y remodelamiento sináptico de las neuronas. Además, el BDNF disminuye por factores correlacionados con la aparición del primer episodio como estrés o disminución de los estrógenos (4).
- En las cortezas prefrontal, dorsolateral prefrontal y occipital en esquizofrénicos hay pruebas post mórtem de disminución de la densidad glial (44),(45). Esta reducción puede ocurrir por problemas prematuracionales en la diferenciación y migración celular. Es posible que haya afectación de los astrocitos en la patología estructural de la esquizofrenia, pues hay reducciones en la expresión de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y disminución de esa proteína fosforilada en la corteza prefrontal de sujetos con esquizofrenia. Se ha postulado que en la esquizofrenia puede haber falla en la capacidad normal de reproducción de los astrocitos ante toxinas y agentes infecciosos (46). La neuroglia, especialmente los

astrocitos, tiene función de soporte y participa en la formación de redes sinápticas, la recaptación de glutamato y la actividad del receptor NMDA a través de la producción de D-serina. De esta manera pueden modular la duración de la corriente sináptica y proteger del daño excitotóxico potencial. Los astrocitos sintetizan y liberan muchos factores neurotróficos y citocinas, cruciales para la salud neuronal (como el factor de crecimiento nervioso, el BDNF, el factor de necrosis tumoral alfa y la neurotrofina 3, 4 y 5). También producen el factor neurotrófico derivado de la neuroglia, el cual aumenta la plasticidad sináptica y la eficiencia sináptica. Aunque todavía no es claro en qué grado las neuronas maduras requieren apoyo trófico para su supervivencia, se ha demostrado que estos factores regulan la función y supervivencia neuronal. La falta de esos factores está asociada con vulnerabilidad a la muerte o daño celular. El BDNF y la neurotrofina 3 tienen efectos en la función serotoninérgica (47).

- Los astrocitos también producen estrógenos que contribuyen al mantenimiento y recuperación de la función cerebral, y promueven la plasticidad sináptica en el cerebro adulto. El déficit de las células gliales puede resultar en deterioro en la neuroprotección,

mediada por estrógenos y posterior predisposición a la neurotoxicidad (16)(48).

- En los pacientes con esquizofrenia se han observado reducciones en el volumen de la sustancia blanca, pero no en sus familiares asintomáticos (49), (50). Se ha sugerido que una mielinización inadecuada por falta de un desarrollo normal o ruptura de la mielina en áreas frontales y de asociación puede contribuir a la progresión de síntomas después de la aparición de la enfermedad. Lo anterior es apoyado por la similitud de las manifestaciones clínicas de algunas enfermedades de la sustancia blanca, como la leucodistrofia metacromática y el síndrome de eliminación del 22q11 con la esquizofrenia (51) y la asociación de la esquizofrenia con alteraciones en proteínas involucradas en el metabolismo de los lípidos como las apolipoproteínas D, E y L (52). Algunos de los antipsicóticos atípicos parecen aumentar las concentraciones de apolipoproteína D en el cerebro, por lo cual se ha sugerido que estas drogas pueden producir efectos terapéuticos e influir en el metabolismo anormal de lípidos y en la mielinización (53).
- En la molécula de adhesión neural (NCAM), en el hipocampo y en la corteza prefrontal de los pacientes con esquizofrenia, se

ha reportado aumento de la isoforma 115kDa. Esta isoforma es potencialmente neurotóxica y su aumento puede ser causado por anormalidades en el procesamiento glial o neuronal, lo cual puede tener efectos en la plasticidad sináptica y el aprendizaje (54).

- En el hipocampo de los individuos con esquizofrenia hay reducción de las formas más activas (polialadas) de las NCAM. Estas formas de NCAM promueven el crecimiento neuronal, previenen las conexiones aberrantes durante el neurodesarrollo y, en la adultez, están presentes en áreas con altos grados de plasticidad como el hipocampo. Todavía no se sabe si las alteraciones en estas formas de NCAM hacen parte de los factores etiológicos o si resultan de otras anormalidades en la esquizofrenia (55).
- El análisis de tejido post mortem ha demostrado desregulación de los genes relacionados con la mielinización, la plasticidad sináptica, el desarrollo neuronal y la transducción de señal (56),(57). Aunque la información que brindan estos estudios es valiosa, no es claro si las alteraciones en la expresión de los genes hacen parte de las causas del trastorno, resultan del tratamiento antipsicótico o son manifestaciones fisiopatológicas secundarias a otros cambios.

- Estudios de genética molecular han mostrado asociación entre esquizofrenia y algunos genes que codifican proteínas relacionadas con el neurodesarrollo, como la disbindina, que participa en la transducción de señal y en la formación y mantenimiento de las sinapsis (58), (59); la neurorregulina, que está en las vesículas glutamatérgicas, regula la expresión de los receptores NMDA, promueve tanto la migración neuronal como la diferenciación celular y modula la plasticidad sináptica (60),(61),(62); la calcineurina, que participa en la plasticidad sináptica dependiente de NMDA (63); las proteínas reguladoras de los receptores acoplados a la proteína G (RGS), que participan en el crecimiento axonal y en la formación y consolidación de sinapsis en el cerebro adulto (64); la glicoproteína asociada con la mielina, que actúa como receptor para iniciar señalización dentro de las células de la neuroglia para formar la mielina (65); un receptor transmembrana que es codificado por el gen NOTCH 4, que actúa como un activador de la expresión de genes que median la especificación del tipo celular en múltiples tejidos, incluido el cerebro (66),(67), y la reelina que, como ya se mencionó, regula las plasticidad sináptica y la síntesis de neurotransmisores (68).

En un estudio con tríos familiares de pacientes con el trastorno, realizado por el Programa de Investigación en Psiquiatría Genética de la Universidad de Antioquia, se encontró asociación de estos dos últimos genes con la esquizofrenia. Con la reelina, esta asociación se halló con la dimensión de síntomas desorganizados, al utilizar dimensiones sintomáticas como fenotipo. Las dimensiones se basan en la cuantificación de atributos y, según algunos autores, son de mayor utilidad en la descripción de fenómenos que no tienen límites definidos como la esquizofrenia (69),(70). Nuestros hallazgos, junto con los de que las dimensiones relacionadas con desorganización y pobreza psicomotora son predictivas de esquizofrenia en familiares (71),(72),(73), sugieren que dentro del síndrome esquizofrénico la desorganización tiene un alto componente genético que puede estar relacionado con genes del neurodesarrollo y la neurodegeneración.

Discusión

De acuerdo con la revisión de diversos estudios médicos, la hipótesis de neurodesarrollo puede explicar en parte las bases etiopatogénicas de la esquizofrenia, pero resulta de mayor plausibilidad la integración de la hipótesis del neurodesarrollo junto con la de la neurodegeneración, pues hay indicios de que ambos procesos ocurren en

los sujetos con el trastorno. Esta integración tiene coherencia con otros fenómenos observados en la esquizofrenia, como las alteraciones en la función de los sistemas neurotransmisores, las deficiencias neurocognoscitivas y la posible implicación de la neuroglia.

A pesar de la existencia de una gran cantidad de datos que apoyan un componente del neurodesarrollo, junto con un componente neurodegenerativo dentro del origen de la esquizofrenia, existen resultados contradictorios que muestran la necesidad de realizar más investigaciones. Es factible que los mecanismos involucrados sean múltiples y se entremezclen de forma compleja, lo cual puede hacer muy difícil la comprensión de las bases del trastorno, pero esa dificultad también puede ser explicada y puede perpetuarse por la falta de claridad en la definición de la esquizofrenia.

En la actualidad, no es claro si lo que llamamos esquizofrenia es una única enfermedad con manifestaciones clínicas bastante heterogéneas y, por consiguiente, con una etiopatogenia común o, si por el contrario, se trata de un síndrome del que hacen parte varias enfermedades. Lo único que se sabe es que esquizofrenia es el nombre que se da a la psicosis crónica de causa desconocida (2),(74). Ante la magnitud del problema de estudiar la esquizofrenia, es necesario el trabajo coordi-

nado desde varias disciplinas, como la bioquímica, la neurofisiología, la genética, la epidemiología, entre otras. Además, deben utilizarse y también diseñarse herramientas metodológicas que permitan aproximarse de forma más adecuada a la complejidad del problema.

Conclusión

La esquizofrenia es un fenómeno complejo cuyos mecanismos etiopatogénicos están todavía por dilucidarse, posiblemente sean múltiples y estén relacionados. No parece haber una vía única para el desarrollo del trastorno. La integración de la hipótesis del neurodesarrollo junto con la de la neurodegeneración ofrece una explicación plausible de las bases etiopatogénicas de la esquizofrenia, pero es necesaria la realización de más investigaciones.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Washington; 2000.
2. Choy Wong AH, Van Tol HHM. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003;27:269-306.
3. De Haan L, Bakker JM. Overview of neuropathological theories of schizophrenia: from degeneration to progressive developmental disorder. *Psychopathology.* 2004;37(1):1-7.
4. Ashe PC, Berry MD, Boulton AA. Schizophrenia, a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antece-

- dents. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001;25(691):707.
5. Arnold SE. Neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia: insights from neuropathology. *Dev Psychopathol*. 1999;11(3):439-56.
 6. Harrison PJ. Schizophrenia: a disorder of neurodevelopment? *Curr Opin Neurobiol*. 1997;7(2):285-9.
 7. Weinstein DD, Diforio D, Schiffman J, Walker E, Bonsall R. Minor physical anomalies, dermatoglyphic asymmetries, and cortisol levels in adolescents with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156(4):617-23.
 8. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lonnqvist JK. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res*. 2003;60:239-58.
 9. Molina V, Reig S, Desco M, Gispert JD, Sanz J, Sarramea F, et al. Multimodal neuroimaging studies and neurodevelopment and neurodegeneration hypotheses of schizophrenia. *Neurotox Res*. 2002;4(5-6):437-51.
 10. Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE, Quarantelli M, et al. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci*. 2002;28:28.
 11. Dickinson D, Iannone VN, Wilk CM, Gold JM. General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004;55:826-33.
 12. Hill SK, Schuepbach D, Herbener ES, Keshavan MS, Sweeney JA. Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;68:49-63.
 13. Baare WFC, Oel CJ van, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Durston S, Sitskoorn MM, et al. Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:33-40.
 14. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*. 2003;361:281-8.
 15. Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ. Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997;154:812-8.
 16. Mitterauer BJ. The loss of self-boundaries: towards a neuromolecular theory of schizophrenia. *Biosystems*. 2003;72(3):209-15.
 17. Arnold SE, Trojanowski JQ, Gur RE, Blackwell P, Han LY, Choi C. Absence of neurodegeneration and neural injury in the cerebral cortex in a sample of elderly patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(3):225-32.
 18. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*. 1999;122(Pt 4):593-624.
 19. Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(3):215-24.
 20. Falkai P, Honer WG, David S, Bogerts B, Majtenyi C, Bayer TA. No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1999;25(1):48-53.
 21. Weinberger DR. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet*. 1995;346(8974):552-7.
 22. Marengo S, Weinberger DR. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol*. 2000;12(3):501-27.
 23. Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;49(6):487-99.
 24. Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:148-57.
 25. Mary JJ, Steiner DL. An overview of family interventions and relapse on schizophrenia-meta-analysis of research findings. *Psychol Med*. 1994;34:565-87.
 26. Walder DJ, Walker EF, Lewine RJ. Cognitive functioning, cortisol release, and

- symptom severity in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004;48:1121-32.
27. Benes FM, Turtle M, Khan Y, Farol P. Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:477-84.
 28. Zwain IH, Yen SS. Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes, and neurons of cerebral cortex of rat brain. *Endocrinology*. 1999;140:3843-52.
 29. Desarnaud F, Do Thi AN, Brown AM, Lemke G, Suter U, Baulieu E, et al. Progesterone stimulates the activity of the promoters of peripheral myelin protein-22 and protein zero genes in Schwann cells. *J Neurochem*. 1998;71:1765-8.
 30. Wiesmann M, Wandinger KP, Missler U, Eckhoff D, Rothermundt M, Arolt V, et al. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1999;45(11):1508-11.
 31. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*. 1999;46(6):729-39.
 32. Lara DR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Portela LV, Goncalves CA, Fonseca M, et al. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J Psychiatr Res*. 2001;35(1):11-4.
 33. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Kruger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, et al. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci*. 2000;12(10):3721-8.
 34. Lau FC, Kallarakal AT, Rowland AM, Jacobowitz DM. Altered gene expression in postmortem schizophrenic brain revealed by mRNA differential display. *Soc Neurosci Abstr*. 1999;25:817.
 35. Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Nuechterlein K, Edwards N, Mintz J. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:461-5.
 36. Ashe PC, Chlan-Fourney J, Juorio AV, Li XM. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA in rats with neonatal ibotenic acid lesions of the ventral hippocampus. *Brain Res*. 2002;956(1):126-35.
 37. Goff DC, Wine L. Glutamate in schizophrenia: clinical and research implications. *Schizophr Res*. 1997;27(2-3):157-68.
 38. Burbaeva GS, Boksha IS, Turishcheva MS, Vorobyeva EA, Savushkina OK, Tereshkina EB. Glutamine synthetase and glutamate dehydrogenase in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(4):675-80.
 39. Konradi C, Heckers S. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther*. 2003; 97(2):153-79.
 40. Akbarian S, Smith MA, Jones EG. Editing for an AMPA receptor subunit RNA in prefrontal cortex and striatum in Alzheimer's disease, Huntington's disease and schizophrenia. *Brain Res*. 1995;699(2):297-304.
 41. Curran T, D'Arcangelo G. Role of reelin in the control of brain development. *Brain Res Brain Res Rev*. 1998;26:285-94.
 42. Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C, Dwivedi Y, Caruncho H, Pisu MG, et al. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(26):15718-23.
 43. Monteleone P, Fabrizio M, Tortorella A, Ma J. Plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in chronic schizophrenia: effects of clozapine treatment. *Psychiatry Res*. 1997;71:11-7.
 44. Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex*. 2002;12(4):386-94.
 45. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Makkos Z, Meltzer H, Overholser J, Stockmeier C. Layer-specific reductions in GFAP-reactive astroglia in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002;57(2-3):127-38.
 46. Webster MJ, Knable MB, Johnston-Wilson N, Nagata K, Inagaki M, Yolken RH. Immunohistochemical localization of phosphorylated glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex and hippocampus from patients with schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Brain Behav Immun*. 2001;15:388-400.

47. Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(6):545-53.
48. Sawa A, Pletnikov MV, Kamiya A. Neuron-glia interactions clarify genetic-environmental links in mental illness. *Trends Neurosci*. In press.
49. Foong J, Maier M, Barker GJ, Brocklehurst S, Miller DH, Ron MA. In vivo investigation of white matter pathology in schizophrenia with magnetisation transfer imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:70-4.
50. Bhakoo KK, Pearce D. In vitro expression of N-acetyl aspartate in oligodendrocytes: implications for proton magnetic resonance spectroscopy signal in vivo. *J Neurochem*. 2000;74:254-62.
51. Bartzokis G. Schizophrenia: breakdown in the well-regulated lifelong process of brain development and maturation. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(4):672-83.
52. Mimmack ML, Ryan M, Baba H, Navarro-Ruiz J, Iritani S, Faull RLM, et al. Gene expression analysis in schizophrenia: Reproducible up-regulation of several members of the apolipoprotein L family located in a high-susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 22. *PANS*. 2002;99:4680-5.
53. Khan MM, Parikh VV, Mahadik SP. Effects of chronic exposure of antipsychotics on apolipoprotein D in rat brain. *Biol Psychiatry*. 2002;51:168S.
54. Vawter MP, Cannon-Spoor HE, Hemperly JJ, Hyde TM, Vanderputten DM, Kleinman JE, et al. Abnormal expression of cell recognition molecules in schizophrenia. *Exp Neurol*. 1998;149:424-32.
55. Barbeau D, Liang JJ, Robitaille Y, Quip IR, Srivastava LK. Decreased expression of the embryonic form of the neural cell adhesion molecule in schizophrenic brains. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:2985-9.
56. Laughlin RB, Pines D. The theory of everything. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:28-31.
57. Mirnics K, Middleton FA, Marquez A, Lewis DA, Levitt P. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron*. 2000;28:53-67.
58. Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2002;71:337-48.
59. Chumakov M, Blumenfeld O, Guerassimenco O, Cavarec L. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:13675-80.
60. Stefansson H, Sarginson J, Kong A, Yates P, Steinthorsdottir V, Gudfinnsson E, et al. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet*. 2003;72: 83-7.
61. Williams NM, Preece A, Spurlock G, Norton N, Williams HJ, Zammit S, et al. Support for genetic variation in neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2003;5:485-7.
62. Yang JZ, Si TM, Ruan Y, Ling YS, Han YH, Wang XL, et al. Association study of neuregulin 1 gene with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2003;8:706-9.
63. Gerber DJ, Hall D, Miyakawa T, Demars S, Gogos JA, Karayiorgou M, et al. Evidence for association of schizophrenia with genetic variation in the 8p21.3 gene, PPP3CC, encoding the calcineurin gamma subunit. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:8993-8.
64. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*. 2003;361:417-9.
65. Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD, et al. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(8):4746-51.
66. Lin S, Oyama T, Nagase T, Haragaya K, Kitagawa M. Identification of consist human mastermind proteins you define to family that of positive regulators for Notch signaling. *J Biol Chem*. 2002;277:50612-20.
67. Berry N, Jobanputra V, Pal H. Molecular genetics of schizophrenia: a critical review. *J Psychiatry Neurosci*. 2003;28: 415-29.

68. Eastwood SL, Harrison PJ. Interstitial white matter neurons express less reelin and are abnormally distributed in schizophrenia: towards an integration of molecular and morphologic aspects of the neurodevelopmental hypothesis. *Mol Psychiatry*. 2003;8(9):769, 821-769, 831.
69. Peralta V, Cuesta MJ. Dimensional structure of psychotic symptoms: an item-level analysis of SAPS and SANS symptoms in psychotic disorders. *Schizophr Res*. 1999;38:13-26.
70. Peralta V, Cuesta MJ. How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Schizophr Res*. 2001;49:269-285.
71. Cardno AG, Jones LA, Murphy KC, Sanders RD, Asherson P, Owen MJ, et al. Dimensions of psychosis in affected sibling pairs. *Schizophr Bull* 1999;25: 241-50.
72. Loftus J, DeLisi LE, Crow TJ. Familial associations of subsyndromes of psychosis in affected sibling pairs with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res*. 1998; 80:101-111.
73. Wickham H, Walsh C, Asherson P, Gill M, Owen MJ, McGuffin P. Familiality of clinical characteristics in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2002;36:325-9.
74. DeLisi LE. Critical overview of current approaches to genetic mechanisms in schizophrenia research. *Brain Res Rev*. 2000;31:187-92.

Recibido para publicación: 20 de octubre de 2004

Aceptado para publicación: 29 de enero de 2005

Correspondencia

Jenny García Valencia

Departamento de Psiquiatría,

Hospital Universitario San Vicente de Paúl,

Medellín, Colombia

Correo electrónico: jegava@epm.net.co