

Etiología y Signos de Riesgo en la Esquizofrenia

Jordi E. Obiols¹ y Jordi Vicens-Vilanova

Universidad Autónoma de Barcelona, España

ABSTRACT

Aetiology and risk signs in schizophrenia. A combination of genetic susceptibility and environmental hazards appear to be necessary for the expression of the schizophrenic phenotype. Actually, there is evidence of an excess of adverse events during the prenatal and/or perinatal periods, presence of behavioural and neurocognitive signs during childhood and adolescence and schizotypy personality traits in most individuals with schizophrenia. These findings suggest an pathogenetic alteration in the individual's neurodevelopment. We provide: (1) a brief overview of current literature that relates to the possible developmental origins of the illness and (2) the implications of these results in high risk studies.

Key words: neurodevelopment, aetiology, high risk, schizophrenia.

RESUMEN

Una combinación de susceptibilidad genética y de factores de riesgo sería necesaria para la expresión del fenotipo esquizofrenia. En la actualidad, existen evidencias de un exceso de eventos perjudiciales durante el periodo prenatal y/o perinatal, presencia de signos conductuales y neurocognitivos durante la infancia y la adolescencia y rasgos de personalidad esquizotípica en la mayoría de individuos con esquizofrenia. Estos resultados sugieren una alteración patogénica en el neurodesarrollo de estos individuos. En esta revisión pretendemos: (1) dar un breve repaso a la literatura en relación al posible origen de la enfermedad, y (2) las implicaciones que tienen estos resultados en los estudios de alto riesgo.

Palabras clave: neurodesarrollo, etiología, alto riesgo, esquizofrenia.

Sin duda, la esquizofrenia es una enfermedad compleja tanto desde el ámbito clínico como de la investigación. Pero caeremos en un error si, al referirnos a su etiopatogenia, esgrimimos la tópica frase: “enfermedad de etiología desconocida”. Desde que Kraepelin clasificó las hasta entonces llamadas “psicosis no orgánicas” en dos grupos, *dementia praecox* y psicosis maniaco-depresiva, los avances producidos han

¹ La correspondencia sobre este artículo puede dirigirse al primer autor. Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Psicologia de la Salut i Psicologia Social, Facultat de Psicologia, Campus UAB-Edifici B, Bellaterra (Cerdanyola del Vallés), 08193 Barcelona, España. Email: jordi.obiols@uab.es

sido numerosos. Se han dejado atrás aproximaciones sociogénicas, inverosímiles e infundadas, como la de la “madre esquizofrenogena” y el péndulo ha oscilado hacia las explicaciones con bases empíricas fundamentadas. Por ello, actualmente sería más correcto decir “la esquizofrenia es una enfermedad cerebral de origen genético y ambiental con factores de riesgo precisos y conocidos” (Stefan y Murray, 2002).

En los últimos 20 años, una nueva hipótesis ha ido ganando aceptación: el modelo del neurodesarrollo. Este postula como vía causante de la enfermedad una alteración en el desarrollo cerebral. Dicha alteración podría ser secundaria tanto a factores genéticos, como ambientales, como a una combinación de ambos. En este capítulo pretendemos revisar este paradigma etiológico del complejo fenotipo “esquizofrenia”, así como las implicaciones que tiene para futuras investigaciones y abordajes.

¿QUÉ SABEMOS SOBRE LA BASE GENÉTICA DE LA ESQUIZOFRENIA?

Antes de centrarnos en los diferentes datos de la hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia, realizaremos una breve revisión sobre el modelo etiológico predominante hasta ahora: el modelo genético.

Como es de sobra conocido, el riesgo a desarrollar esquizofrenia está directamente asociado al grado de parentesco o de carga biológica compartida (Gottesman, 1991), esto es, los familiares de primer grado de un paciente esquizofrénico presentan un mayor riesgo de sufrir un trastorno del espectro esquizofrénico que la población general y que los familiares de segundo grado. A la par, es mayor el riesgo para los gemelos monozigóticos que para los dizigóticos (figura 1).

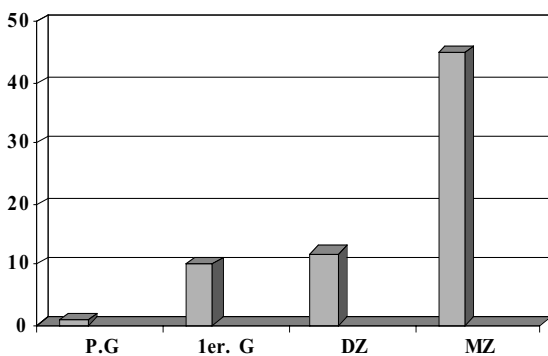


Figura 1. Riesgo para la esquizofrenia

Por otro lado, cuando los hijos biológicos de individuos con esquizofrenia son adoptados, este riesgo sigue manteniéndose más elevado que el de la población general (Ingraham *et al.*, 2000). Además, se ha observado una mayor presencia del trastorno en la descendencia de gemelos discordantes para la esquizofrenia, independientemente de

si el padre era el afectado o no (Gottesman y Bertelsen, 1989).

Los modelos de transmisión genética propuestos han sido varios:

Modelo monogénico: Postula que todos los tipos de esquizofrenia comparten el mismo gen pero con distinto grado de penetrancia. El hecho de que sólo entre el 30% al 35% de la descendencia de los pacientes esquizofrénicos desarrolle la patología desacredita este modelo (Risch y Baron, 1984).

Modelo heterogénico: este modelo postula que la esquizofrenia consiste en varias patologías, cada una de ellas asociada a un *loci* mayor, que se transmite por herencia dominante, recesiva o ligada a cromosoma X. Hasta hoy no hay datos a favor de este modelo (Mjellem y Kringlen, 2000).

Modelo poligénico: mantiene que la esquizofrenia resulta de la combinación de múltiples genes defectuosos, con eventuales interacciones con el ambiente. Este modelo postula que el riesgo a desarrollar esquizofrenia se puede ligar a un rasgo con una distribución continua, donde habría un umbral para la expresión clínica de la enfermedad (Asarnow *et al*, 2001). Esta hipótesis explicaría el por qué se encuentran expresiones subclínicas en los gemelos y otros familiares de pacientes esquizofrénicos (Pekka Tienari *et al*, 2003).

Se ha demostrado la asociación de distintos loci con la esquizofrenia, incluidos entre otros 22q11-13 1q21-22 (formas familiares), 6p, 13q (Berrettini, 2000; Brzustowicz *et al*, 2000; Pulver, 2000) Sin embargo, aparecen grandes dificultades e incongruencias cuando los investigadores intentan replicar los resultados en otras cohortes. Este fenómeno puede ser debido a la complejidad genética y fenotípica de la esquizofrenia que conlleva la existencia de diversos subtipos producidos por distintos defectos moleculares (Lewis y Levitt, 2002).

Aunque, como hemos visto, la etiología de la esquizofrenia implica factores genéticos, aproximadamente el 60% de los pacientes esquizofrénicos carecen de historia familiar del trastorno (Gottesman y Erlenmeyer-Kimling, 2001). Si además tenemos en cuenta que el grado de concordancia para la esquizofrenia en gemelos monozigóticos es aproximadamente del 50%, y del 15% en gemelos dizigóticos (Gottesman, 1991), podemos concluir que para que se manifieste la expresión clínica de la enfermedad no es suficiente el riesgo genético.

¿QUÉ SABEMOS DE SU ORIGEN AMBIENTAL?

Así pues, dado que la herencia no puede explicar por sí sola la esquizofrenia, se han tenido en cuenta factores ambientales en el origen de la enfermedad. La importancia de estos factores queda demostrada, entre otros, por el hecho que en los estudios de gemelos monozigóticos discordantes para la esquizofrenia, las variables ambientales podrían estar determinando las diferencias interindividuales (Tsuang, 2001).

Así, los modelos etiológicos actuales de la esquizofrenia proponen efectos aditivos y/o interactivos entre múltiples genes y factores ambientales. Como veremos, la

mayoría de eventos que se han asociado al riesgo a padecer esquizofrenia ocurren durante el período prenatal y perinatal de la vida, mucho antes de la aparición de los síntomas requeridos para el diagnóstico de la esquizofrenia. Justamente, este espacio entre factores ambientales de posible relevancia etiológica y la aparición de síntomas psicóticos, es el que ha fundamentado la aparición la hipótesis del neurodesarrollo. Esta idea tiene su prehistoria. Por ejemplo, Kraepelin ya observó que se podían detectar signos premórbidos en edades muy tempranas y Bleuler notó que muchos individuos que desarrollaban esquizofrenia presentaban, en etapas más tempranas de su vida, “una tendencia a la reclusión, timidez, así como moderados o severos grados de irritabilidad”.

A finales de los años 80 del pasado siglo, Weinberger propuso la esquizofrenia como “un trastorno del neurodesarrollo en el cual una lesión cerebral de edades muy tempranas de la vida interactúa con ciertos factores madurativos que ocurren más tarde”. Hablaríamos pues, de una lesión que permanece clínicamente “silente” hasta que el proceso de desarrollo y maduración normal “conecta” las estructuras cerebrales afectadas por la lesión (Mrarenco y Weinberger, 2000).

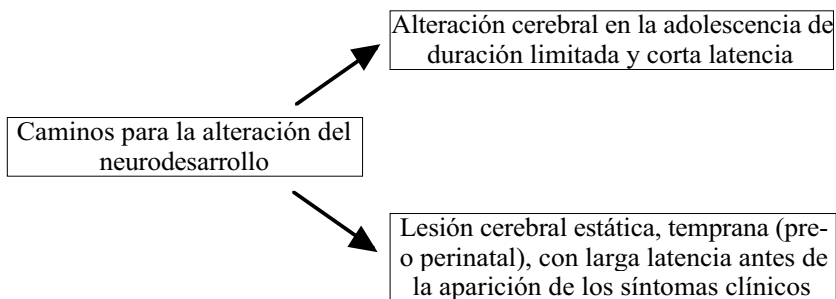


Figura 2. Modelos de neurodesarrollo anómalo.

En contra a esta idea de lesión prenatal, algunos investigadores como Feinberg (1982) sugieren que la esquizofrenia sería el resultado de una alteración en los procesos de desarrollo más tardíos. Concretamente en la poda sináptica (*synaptic pruning*) que se realiza durante la adolescencia (ver figura 2).

Visto esto, el lector se preguntará: ¿la edad de inicio de la esquizofrenia (finales de la adolescencia) no nos estará indicando el inicio de un proceso neurodegenerativo? ¿El declive de las funciones cognitivas que típicamente aparece en el esquizofrénico puede ser debido a un proceso degenerativo como ocurre en la mayoría de demencias?. En la actualidad la respuesta a estas preguntas es controvertida. En una exhaustiva revisión sobre el estado neuropsicológico y neuropatológico de pacientes con trastorno esquizofrénico, Arnold (1999) llegó a la conclusión de que los procesos neurodegenerativos no constituyen una característica definitoria del proceso de la enfermedad esquizofrénica.

Por otro lado, la mayoría de los estudios postmortem no han hallado evidencias de gliosis en los cerebros de sujetos con esquizofrenia (Roberts y Harrison, 2000). Esta aparente ausencia de gliosis se interpreta como excluyente de un proceso de neurodegeneración típico en la esquizofrenia (Bertolino, 1998). Sin embargo, algunos autores interpretan sus hallazgos a favor de la existencia de un proceso neurodegenerativo (Hutton *et al.*, 2002).

A continuación revisaremos distintas anomalías conductuales y factores ambientales que se han observado antes de la aparición de las características clínicas de la enfermedad.

PERÍODO PRENATAL

Mes de nacimiento

Son numerosos los estudios epidemiológicos que han replicado la observación que, comparado con la población general, la esquizofrenia se asocia con un incremento del 5-8% de nacimientos en los meses de invierno y primavera (Watson *et al.*, 1984; D'Amato *et al.*, 1991; Torrey *et al.*, 1997; Mortsensen, 1999). Parece claro que esta observación refleja la acción de un factor intrauterino que varía según la estación. Sin embargo no se ha especificado aún cual es este factor (infecciones virales respiratorias, tratamiento farmacológico para estas infecciones, hábitos de apareamiento de los individuos portadores de genes de riesgo para la esquizofrenia...).

Urbanidad

Se ha observado una mayor prevalencia de esquizofrenia en grandes áreas urbanas (Pedersen y Mortensen, 2001). Algunos autores incluso hallan un mayor número de gestaciones y nacimientos de pacientes esquizofrénicos en áreas urbanas (Mortsensen, 1999). Como en el caso de la estacionalidad, tampoco está claro si este dato refleja una mayor exposición a otros factores como malnutrición, toxinas, infecciones, etc. que son más comunes en áreas urbanas.

Malnutrición Maternal

A finales de la Segunda Guerra Mundial los Aliados consiguieron abrir dos brechas en el río Rin, sin embargo no pudieron capturar los puentes claves que conectaban Holanda con Alemania. Cuando los trabajadores holandeses del ferrocarril se posicionaron a favor de los Aliados, el gobierno alemán respondió imponiendo un severo bloqueo en el oeste de Holanda. El resultado fue el conocido "Invierno del Hambre" holandés, una severa hambruna en la región. Susser *et al.* (1992, 1996) utilizaron este desgraciado incidente para llevar a cabo un original estudio: el seguimiento de los descendientes de las mujeres embarazadas durante este período de hambruna para determinar el riesgo a desarrollar posteriores patologías mentales. Hallaron un mayor número de hospitalizaciones por esquizofrenia entre los descendientes de las

mujeres que estaban en el primer trimestre de gestación durante dicha hambruna. Sin embargo, el estudio no permite descartar la existencia de otros factores de riesgo prenatales en estos individuos. Obviamente es muy difícil la réplica de este, puesto que se dió debido a unas circunstancias especiales.

Infecciones virales

¿Es posible que la exposición a un virus durante el embarazo pueda incrementar el riesgo para la esquizofrenia en la descendencia? Mednick *et al.* (1988) buscaron la respuesta a esta pregunta. Para ello partieron de la epidemia de gripe A2 que barrió la ciudad de Helsinki en 1957. Se calcula que sufrieron la infección vírica unas dos terceras partes de la población. Mednick y col. determinaron el porcentaje de pacientes esquizofrénicos entre la población que se hallaba en el útero durante la epidemia y lo compararon con el de un grupo control. El estudio pretendía, además, observar si ciertos periodos del desarrollo fetal eran más críticos que otros y para ello se dividió la muestra en trimestres. Los resultados fueron que el riesgo para desarrollar esquizofrenia aumentaba significativamente en los descendientes de madres infectadas durante el segundo trimestre del embarazo. Este resultado ha sido replicado en numerosos estudios (Adams *et al.*, 1993; Barr *et al.*, 1990; Izumoto *et al.*, 1999; Limosin *et al.*, 2003; O'Callaghan *et al.*, 1991; Sham *et al.*, 1992), siendo muy pocas las publicaciones que observan una correlación nula entre el agente infeccioso y la patología mental (Mino *et al.*, 2000; Morgan *et al.*, 1997; Selten *et al.*, 1994; Susser *et al.*, 1994). Se barajan distintos mecanismos por los que el virus alteraría el proceso de neurodesarrollo -para una revisión de estos remitimos al lector a Pearce (2001).

Anomalías físicas menores

Las alteraciones físicas menores (AFM) son pequeñas alteraciones de las características físicas externas (p.e., paladar muy arqueado, baja implantación de las orejas, macroglosia, lóbulos de las orejas pegados...). Se considera que las AFM son consecuencia de una alteración prenatal en el desarrollo del tubo ectodérmico. Puesto que el sistema nervioso central también se desarrolla a partir éste, podemos deducir que la AFM estarán asociadas a un neurodesarrollo anómalo. Si la esquizofrenia tiene su origen en una alteración del neurodesarrollo, entonces los pacientes esquizofrénicos tendrán una mayor cantidad de AFM. Y así es, los estudios que comparan las AFM en pacientes esquizofrénicos y en sujetos sanos han hallado un mayor número de éstas en los primeros (Green *et al.*, 1989; Lane *et al.*, 1996). Además, un estudio reciente muestra que altas tasas de AFM están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar un trastorno del espectro esquizofrénico (Schiffman *et al.*, 2002). A pesar de que aún no se sabe en qué periodo del desarrollo aparecen las AFM, hay evidencias de que podrían estar reflejando una alteración del segundo trimestre del neurodesarrollo (Green, 1994), un periodo que ya se ha destacado como "crítico" en los estudios epidemiológicos mostrados anteriormente.

Ateraciones en los dermatoglifos

Los dermatoglifos (o huellas dactilares) son un método muy eficaz para identificar las personas al ser únicos para cada individuo. Lo que no es tan conocido es que los dermatoglifos también son de gran utilidad para el estudio del neurodesarrollo, debido a que: (a) Se originan a partir de la misma capa embrionaria que el SNC, el ectodermo, (b) Se forman durante el mismo periodo prenatal en el que se produce la migración de las neuronas hacia la corteza prefrontal del SNC, (c) Son sensibles a un amplio rango de factores ambientales que pueden modificar su morfología, y (d) No se modifican después del nacimiento actuando como *fósiles* específicos de este periodo intrauterino. De todas las variables dermatoglíficas que se utilizan como marcadores, el recuento palmar a-b presenta una serie de características que lo hacen especialmente interesante. La mayoría de estudios que comparan el recuento palmar a-b de grupos de pacientes y grupos de sujetos sanos, hallan que los grupos de pacientes presentan menores recuentos que los grupos control (Cantor-Graae *et al.*, 1998; Fañanas *et al.*, 1996; Fearon *et al.*, 2001).

Lateralidad manual

La lateralidad manual es un índice conductual relativamente sencillo y es fácil de evaluar, por eso sorprende tanto su gran utilidad para explorar el neurodesarrollo humano. Se ha mostrado como un índice altamente informativo en diversas patologías del neurodesarrollo como el autismo o el retraso mental. En el caso de la esquizofrenia son numerosos los estudios que han observado un incremento de lateralidad manual mixta (Clementz *et al.*, 1994; Malseu *et al.*, 1996; Nelson *et al.*, 1993; Sommer *et al.*, 2001). Además, los pacientes esquizofrénicos no tan solo usan manos distintas para distintas acciones, sino que también presentan inestabilidad manual para los mismos ítems a lo largo del tiempo (Green *et al.*, 1989; O'Callaghan *et al.*, 1995). Las explicaciones para este fenómeno son diversas, así pues, algunos autores como Crow (1997) o Sommer (2001) basan su investigación en la búsqueda de un factor genético, mientras que otros (Annet, 2002, Procopio, 2001) se centran más en factores ambientales como causantes de la alteración en el neurodesarrollo.

PERIODO PERINATAL

Complicaciones obstétricas

La esquizofrenia se ha asociado frecuentemente con un aumento de las complicaciones obstétricas (CO). Así, encontramos estos problemas en aproximadamente el 20% de las historias clínicas de los sujetos esquizofrénicos (Cannon, 1997; Mcneil, 2000a). También se ha demostrado que los sujetos que han sufrido CO tienen un 50% más de probabilidad de desarrollar un trastorno del espectro esquizofrénico que los que no han sufrido dichas alteraciones (Geddes, 1995; 1999). El impacto de las CO también ha sido evaluado en los estudios de gemelos discordantes para la esquizofrenia, donde

se ha hallado mayor incidencia de CO en el gemelo afectado (McNeil *et al.*, 2000b). Sin embargo, el nexa fisiopatológico subyacente entre la historia de complicaciones obstétricas y la aparición de esquizofrenia constituye un misterio todavía. Una de las dudas planteadas es si se trata de complicaciones del parto secundarias a una anomalía ya existente (Fearon, 1998). Es posible que aquellos fetos que están predispuestos, bien genéticamente, bien por presencia de daño prenatal, a padecer esquizofrenia en edad adulta, sufran mayor número de CO. Así pues, las CO podrían ser una consecuencia de los mismos factores que causan esquizofrenia, puesto que la existencia de asociación entre dos variables no demuestra causalidad.

INFANCIA

Alteraciones motoras

En un ingenioso estudio Walker *et al.* (1993) utilizaron grabaciones de video caseras en familias con hijos esquizofrénicos como medio para observar la presencia de marcadores en la infancia de esquizofrenia. Esta serie de estudios mostró que los niños pre-esquizofrénicos presentaban un mayor número de alteraciones neuromotoras comparado con los sujetos control (Walker *et al.*, 1994). Esta motricidad anómala de los individuos pre-esquizofrénicos durante la infancia, principalmente movimientos coreiformes y poca destreza motora, también se han relacionado con un aumento del tamaño ventricular en la edad adulta (Walker, 1996). En la misma línea, se ha descrito el retraso en el desarrollo de ciertas habilidades motoras como el control postural, sentarse y caminar en individuos con alto riesgo para la esquizofrenia (sujetos cuyos padres están afectados de esquizofrenia) (Fish *et al.*, 1992; Marcus *et al.*, 1993).

Alteraciones neuropsicológicas

La presencia de alteraciones neurocognitivas en pacientes esquizofrénicos está muy bien documentada, ya sea en pacientes crónicos (Blanchard *et al.*, 1994; Saykin, 1991; Sullivan *et al.*, 1994), de primer episodio (Addington, 2000; Bilder *et al.*, 2000), e incluso en pacientes que nunca han tomado antipsicóticos (Mohamed *et al.*, 1999; Saykin *et al.*, 1994). Sin embargo, aunque parece poco probable, estos estudios no descartan la posibilidad de que la existencia de disfunciones cognitivas no esté determinada por la presencia de síntomas clínicos como trastornos formales del pensamiento. Los únicos estudios que permiten demostrar que el trastorno neuropsicológico antecede a las manifestaciones psicopatológicas son los estudios retrospectivos y los estudios longitudinales prospectivos. En conjunto, los estudios retrospectivos (Jones *et al.*, 1994) y prospectivos, convergen en demostrar que existe un descenso en la capacidad intelectual (Davidson, 1999; Kremen, 1998) y funciones neurocognitivas (Byrne, 1999; Hans, 1998), especialmente en el procesamiento de la información (Cornblatt *et al.*, 1999). Siguiendo la línea marcada por esta última autora, nuestro grupo está llevando a cabo desde 1993 un estudio de cohortes de la población general. Se seleccionó una cohorte de riesgo neurocognitivo mediante la prueba de atención sostenida *Continuous*

Performance Test y una cohorte de sujetos con rendimiento normal en dicha tarea. Desde entonces se les ha realizado una exhaustiva evaluación, incluyendo variables neurocognitivas, de personalidad, así como índices de alteración del neurodesarrollo (Obiols *et al.*, 1997; Obiols *et al.*, 1999; Rosa *et al.*, 2000). En la actualidad se inicia el proceso de evaluación clínica de los sujetos para poder evaluar el poder predictivo de las alteraciones neurocognitivas.

Alteraciones en las relaciones sociales

Jones *et al.*, (1994) en su cohorte de sujetos nacidos en 1946, observó que aquellos sujetos que posteriormente desarrollarían esquizofrenia presentaron las siguientes características: a la edad de 4-6 años les gustaba más jugar solos; a la de 13 años eran más introvertidos y sin amigos íntimos; a la edad de 15 años los profesores informaban que se mostraban más ansiosos en situaciones sociales. Igualmente, Olin *et al.*, (1996) y Done *et al.* (1994) encontraron que los profesores describen a los niños “pre-esquizofrénicos” como más tímidos y nerviosos en las situaciones sociales. Otro estudio con una muestra de 100.000 reclutas del Ejército Israelí mostró pobres relaciones sociales, a la edad de 16 años en los chicos que más tarde desarrollarían esquizofrenia (Davidson *et al.*, 1999). Estas anomalías en los factores sociales podrían ser etiquetadas como simples características prodrómicas, aunque el hecho de que algunas de ellas estén presentes durante más de 10 años lo hace improbable. Sin embargo, aún no está claro si estas alteraciones sociales son debidas a otros factores de riesgo (p.e. alteraciones en el procesamiento de la información).

IMPLICACIONES DE LA TEORÍA DEL NEURODESARROLLO EN LA ESQUIZOFRENIA

Podemos sacar algunas conclusiones de lo expuesto hasta ahora: (1) los individuos esquizofrénicos sufren, en comparación con los controles, una o unas combinaciones de varios eventos potencialmente adversos durante el periodo pre y/o perinatal. Sin embargo, estos factores tienen un valor predictivo desconocido puesto que muchos individuos que los padecen no desarrollan esquizofrenia y la ausencia de éstos no es

Cuadro 1. Clasificación de los fenómenos pre-esquizofrénicos.

Epifenómenos	Síntomas asociados con el trastorno por alguna causa común pero que no son manifestaciones del trastorno
Factores de riesgo	Síntomas o factores de estrés que incrementan el riesgo pero que no son manifestaciones del trastorno
Precursores	Expresiones del proceso patológico subyacente en un estadio precoz de desarrollo

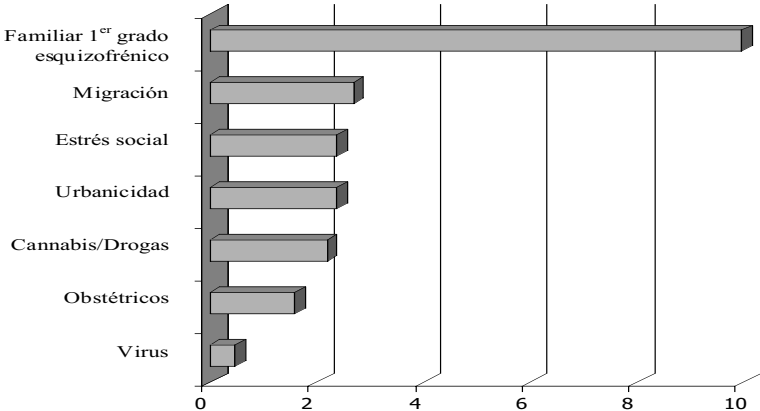


Figura 3. Factores de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia

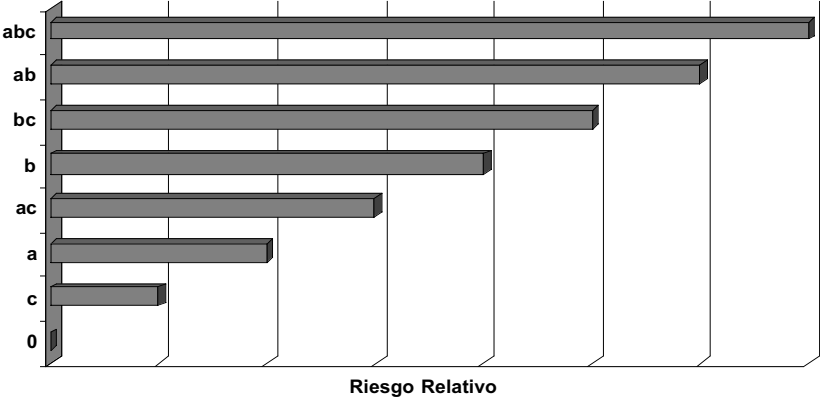


Figura 4. Factores de riesgo en relación con el ataque cardiaco y angina de pecho. a= Hipertensión arterial, b= Hipercolesterolemia, c= Tabaquismo.

un factor “protector” para la esquizofrenia; (2) las alteraciones en varias funciones (p.e. neurocognitivas, motoras o sociales), aunque de manera sutil, podrían estar presentes años antes de la aparición de los síntomas clínicos necesarios para el diagnóstico de la enfermedad. Esto nos llevaría a la revisión de la edad típicamente marcada como de *inicio de la enfermedad* (últimos años de la segunda década y la mitad de la tercera década de la vida) puesto que ésta correspondería más a la edad en la que aparece el *síndrome clínico de la esquizofrenia*. Sin embargo, aún no podemos contestar si estas observaciones representan (a) epifenómenos asociados a otros factores de riesgo para la esquizofrenia, (b) factores de riesgo independientes o (c) expresiones del propio proceso patológico (ver cuadro 1).

En cualquier caso, la teoría del neurodesarrollo postula la existencia de individuos vulnerables o, lo que es lo mismo, de alto riesgo (independientemente de si presentan historia familiar para la esquizofrenia o no). Estudiar estos individuos será justamente el camino para esclarecer las dudas que apuntábamos en el párrafo anterior. Los métodos de estudio, como ya se ha ido mostrando a lo largo del capítulo, son los estudios retrospectivos (recuerdo parental, archivos clínicos y académicos, videos domésticos) y prospectivos (estudios de cohortes y estudios de alto riesgo).

Por otro lado, este tipo de estudios también tendrían que permitir evaluar el peso específico o valor predictivo de los distintos factores de riesgo para la esquizofrenia (ver figura 3), de tal manera que se podrían realizar diagramas que relacionaran los factores de riesgo con la incidencia de trastornos del espectro esquizofrénico, como ocurre con otras patologías (p.e., enfermedades cardiacas, ver figura 4).

REFERENCIAS

- Adams, W., Kendell, R.E., Hare, E.H. & Munk-Jorgensen, P. (1993). Epidemiological evidence that maternal influenza contributes to the aetiology of schizophrenia. An analysis of Scottish, English and Danish data. *British Journal of Psychiatry*, 163, 522-34.
- Addington, J. & Addington, D. (2000). Neurocognition in first episode schizophrenia: A 2 year follow-up. *Schizophrenia Research*, 41, 271-72.
- Annett, M. (2002). *Handedness and Brain Asymmetry: The Right Shift Theory*. Hove: Psychology Press.
- Arnold, S.E. (1999). Cognition and neuropathology in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 99, (Suppl 395), 41-50.
- Asarnow, R.F., Nuechterlein, K.H., Fogelson, D., Subotnik, K.L., Payne, D.A., Russell, A.T., Asamen, J., Kuppinger, H. & Kendler, K.S. (2001). Schizophrenia and schizophrenia-spectrum personality disorders in the first-degree relatives of children with schizophrenia: the UCLA Family Study. *Archives of General Psychiatry*, 58, 581-588.
- Barr, C.E., Mednick, S.A. & Munk-Jorgensen, P. (1990). Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 47, 869-74.
- Berrettini, W.H. (2000). Genetics of psychiatric disease. *Annual Review of Medicine*, 51, 465-79.

- Bertolino, A., Callicott, J.H., Elman, I. Mattay, V.S. & Tedeschi, G. (1998). Regionally specific pathology in untreated patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biological Psychiatry*, *43*, 641-48.
- Bilder, R.M., Goldman, R.S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L. & Bates, J.A. (2000). Neuropsychology of first episode schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 549-59.
- Blanchard, J.J. & Neale, J.M. (1994). The neuropsychological signature of schizophrenia: Generalized or differential deficit? *American Journal of Psychiatry*, *151*, 40-48.
- Brzustowics, L.M., Hodgkinson, K.A., Chow, E.W.C., Honer, H. G. & Basset, A.S. (2000). Location of major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-22. *Science*, *288*, 678-82.
- Byrne, M., Hodges, A., Grant, E., Owens, D.C. & Johanstone, E.C. (1999). Neuropsychological assessment of young people at high risk for developing schizophrenia compared with controls: Preliminary results of the Edinburgh High Risk Study (EHRS). *Psychological Medicine*, *29*, 1161-73.
- Cannon, T.D. (1997). On the nature and mechanisms of obstetric influences in schizophrenia: a review and synthesis of epidemiologic studies. *International Review of Psychiatry*, *9*, 387-97.
- Cantor-Graae, E., Ismail, B. & McNeil, T.F. (1998). Neonatal head circumference and related indices of dsiturbed fetal development in schizophrenic patientes. *Schizophrenia Research*, *32*, 191-99.
- Clementz, B.A., Jacono, W.G. & Beiser, M. (1994). Handedness in first-episode psychotic patients and their first-degree biological reatives. *Journal of Abnormal Psychology*, *103*, 400-03.
- Cornblatt, B.A., Obuchowski, M., Roberts, S., Pollak, S. & Erlenmeyer-Kimling, L. (1999). Cognitive and behavioural precursors of schizophrenia. *Developmental Psychopathology* *11*, 487-508.
- Crow, T.J. (1997). Schizophrenia as a failure of hemisferic dominance for language. *Trends in Neurosciences*, *20*, 339-43.
- D'Amato, T., Dalery, J., Rochet, T., Terra, J.L. & Marie-Cardine, M. (1991). Saisons de naissance et psychiatrie. Etude retrospective d'une population hospitaliere. *Encephale*, *17*, 67-71.
- Davidson, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Weiser, M. & Kaplan, Z. (1999). Behavioural and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 1328-35.
- Done, D.J., Crow, T. J., Johanstone, E.C. & Sacker, A. (1994). Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at the ages 7 and 11. *British Medical Journal*, *302*, 1576-1580.
- Fañanas, L., Van Os, J., Mellor, C.S., Hoyos, C., McGrath, J. & Murray, R. (1996). Dermatoglyphics a-b ridge count as a possible marker for developmental disturbance ein Schizphrenia: Replication in two samples. *Schizophrenia Research*, *20*, 307-14
- Fearon, P., Lane, A., Airie, M., Scannell, J., MCGowna, A., Byrne, M., Canon, M., Cotter, D., Murphy, P., Waddington, J. & O'Callaghan, E. (2001). Is reduced dermatoglyphic a-b ridge count a reliable marker of developmental impairment in schizophrenia. *Schizoprenia Research*, *50*, 151-57.
- Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: caused by a fault in porgrammed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatry Research*, *17*, 319-24.
- Fisch, B., Marcus, J., Hans, S.L., Auerbach, J.G. & Perdue, S. (1992). Infants at risk for schizophrenia:

sequelae of a genetic neurointegrative defect. *Archives of General Psychiatry*, 49, 221-35.

- Geddes, J.R. & Lawrie, S.M (1995). Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 167, 786-93.
- Geddes, J.R., Verdoux, H., Takei, N. & Murray, R.R.M. (1999). Individual patient data meta-analysis of the association between schizophrenia and anomalies of pregnancy and labour. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 413-423.
- Gottesman, I.I. (1991). *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness*. New York: Freeman
- Gottesman, I.I. & Bertelsen, A. (1989). Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Archives of General Psychiatry*, 46, 867-72
- Gottesman, I.I. & Erlenmeyer-Kimling, L. (2001). Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early interventions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 51, 93-102.
- Green, M.F. & Rieg, L. (1995). Perceived non-dexterity a marker for schizophrenia? *Virginia Medical Quarterly*, 112, 186-87
- Green, M.F., Satz, P., Smith, C. & Nelson, L. (1989). Is there atypical handedness in schizophrenia? *Journal of Abnormal Psychology*, 98, 57-61
- Green, M.F., Satz, P., Smith, C. & Nelson, L. (1989). Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 15, 91-99.
- Green, M.F., Satz, P. & Christenson, C. (1994). Preliminary evidence for an association between minor physical anomalies and second trimester neurodevelopment in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 53, 119-27
- Hans, S.L., Marcus, J., Nuechterlein, K.H., Asarnow, R.F., Styr, B. & Auerbach, J.G. (1998). Neurobehavioural deficits at adolescence in children at risk for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 45, 623-29.
- Hutton, S.B., Murphy, F.C., Joyce, E.M, Rogers, R.D., Cuthbert, I., Barnes, T.R. & Mckenna, P.J. (2002). Decision making deficits in patients with first episode and chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 55, 249-57.
- Ingraham, L.J. & Kety, S.S. (2000). Adoption studies of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 18-22.
- Izumoto, Y., Inoue, S. & Yasuda, N. (1999). Schizophrenia and the influenza epidemics of 1957 in Japan. *Biological Psychiatry*, 46, 119-124.
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R. & Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344, 1398-402.
- Kremen, W.S., Buka, S.L., Seidman, L.J., Goldstein, J.M., Koren, D. & Tsuang, M.T. (1998). IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19 year longitudinal study. *American Journal of Psychiatry*, 155, 672-77.
- Lane, A., Larkin, C., Waddington, J.L. & O'Callaghan, E. (1996). Dysmorphic features and schizophrenia. In J.L. Waddington, P.F. Buckley (Eds.). *The Neurodevelopmental Basis of Schizophrenia*. Georgetown, TX: Landes. (pp. 79-94).
- Lewis, D.A. & Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual review of Neuroscience*, 25, 409-39.
- Limosin, F., Rouillon, F., Payan, C., Cohen, J.M. & Strub, N. (2003). Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 107, 331-35.

- Malberg, A., Lewis, G., David, A. & Allebeck, P. (1998). Premorbid adjustment an personality in people with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, *172*, 308-13.
- Malseu, R.R., Cannon, M. & Jones, P.B. (1996). Mixed handedness in patients with functional psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *168*, 234-36.
- Marcus, J., Hans, S.L., Auerbach, J.G. & Auerbach, A.G. (1993). Children at risk for schizophrenia: The Jerusalem infant development study. II. Neurobehavioral deficits at school age. *Archives of General Psychiatry*, *50*, 797-809.
- Marenaco, S. & Weinberger, D.R. (2000). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail evidence from cradle to grave. *Developmental Psychopathology*, *12*, 501-27.
- McNeil, T.F., Cantor-Graae, E. & Weinberger, D.R. (2000b). Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 203-12.
- McNeil, T.F., Cantor-Graae, E. & Ismail, B. (2000). Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Research Review*, *31*, 166-78.
- Mednick, S.S., Machon, R.A., Huttunen, M.O. & Bonett, D. (1988). Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry*, *45*, 189-192.
- Mino, Y., Oshima, I., Tsuda, T. & Okagami, K. (2000). No relationship between schizophrenic birth and influenza epidemics in Japan. *Journal of Psychiatric Research*, *34*, 133-38.
- Mjøllem, N. & Krnglen, E. (2001). Schizophrenia: A review, with emphasis on neurodevelopmental hypothesis. *Nord. J. Psychiatry*, *55* (5), 301-09.
- Mohamed, S., Paulsen, J.S., O'Leary, D. & Andreasen, N.C. (1999). Generalized Cognitive Deficits in Schizophrenia: A study of First-Episode Patients. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 749-54.
- Morgan, V., Castle, D. & Page A. (1997). Influenza epidemics and incidence of schizophrenia, affective disorders and mental retardation in Western Australia: no evidence of a major effects. *Schizophrenia Research*, *26*, 25-39.
- Mortensen, P.B., Pedersen, C.C., Westgaard, T., Wohlfahrt, J. & Ewald, H. (1999). Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, *340*, 603-8.
- Nelson, L.D., Satz, P. & Green, M. (1993). Reexamining handedness in schizophrenia: now you see it now you don't. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *15*, 149-58.
- O'Callaghan, E., Buckley, P. & Madigan, C. (1995). The relationship of minor physical anomalies and other putative indices of developmental disturbances in schizophrenia to abnormalities of cerebral structures on MRI. *Biological Psychiatry*, *38*, 516-24.
- O'Callaghan, E., Sham, P., Takei, N., Glover, G. & Murray, R.M. (1991). Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet*, *337*, 1248-50.
- Obiols, J.E., Serrano, F., Caparrós, B., Subirà, S. & Barrantes, N. (1999). Neurological soft signs in adolescents with poor performance on the continuous performance test: markers of liability for schizophrenia spectrum disorders? *Psychiatry Research*, *86*, 217-28.
- Obiols, J.E., Serrano, F., Barrantes, N., García, M., Gras Bosch, S., Caparrós, B. & Caradell, F. (1997). Frontal dysfunction and psychosis proneness in CPT-linked vulnerable adolescents. *Personal and Individual Differences*, *23*, 677-83.
- Olin, S.S. & Mednick, S.A. (1996). Risk factors of psychosis: identifying vulnerable populations pre-morbidly. *Schizophrenia Bulletin*, *18*, 319-32.
- Pearce, B.D. (2001). Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a focus on

mechanisms. *Molecular Psychiatry*, 6, 634-46.

- Pedersen, C.C. & Mortensen, P.B. (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of Psychiatry*, 58, 1038-46.
- Pekka Tienari, H., Lyman C., et al. (2003). Genetic Boundaries of the Schizophrenia Spectrum: Evidence From the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1587-1594.
- Procopio, M. (2001). Handedness and schizophrenia: genetic and environmental factors. *British Journal of Psychiatry*, 179, 75-76.
- Risch, N. & Baron, M. (1984). Segregation analysis of schizophrenia and related disorders. *American Journal of Human Genetics*, 36, 1039-59.
- Roberts, G.W. & Harrison, P. J. (2000). Gliosis and its implications for the disease process. En P. J. Harrison y G.W. Roberts (Eds.), *The Neuropathology of Schizophrenia: Progress and Interpretation* (pp. 137-50). New York: Oxford University Press.
- Rosa, A., Van Os, J., Fañanas, L., Barrantes, N., Caparros, B., Gutiérrez, B. & Obiols, J.E. (2000). Developmental instability and schizotypy. *Schizophrenia Research*, 43, 1-10.
- Saykin A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Kester, D.B., Mozley, L.H. & Stafinaiak, P. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naïve patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 124-31.
- Saykin, A.J., Gur, C., Gur, R.E., Mozley, P.D., Mozley, L.H. & Stafinaik, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia: Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48, 618-24.
- Schiffman, J., Ekstrom, M., LaBrie, J., Schulseinger, F., Sorensen, H. & Mednick, S.A. (2002). Minor physical anomalies in schizophrenia-spectrum disorders: a prospective investigation. *American Journal of Psychiatry*, 159, 238-43.
- Selten, J.P. & Slaets, J.P. (1994). Evidence against maternal influenza as a risk factor for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 164, 674-76.
- Sham, P.C., O'Callaghan, E., Takei, N., Murray, G.K., Hare, E.H. & Murray, R.M. (1992). Schizophrenia following prenatal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *British Journal of Psychiatry*, 160, 522-34.
- Sommer, I., Aleman, A., Ramsey, N., Bouma, A. & Kahn, R. (2001). Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 178, 344-51.
- Stefan, S. & Murray, R. (2002). Pathogenesis. En M. Stefan, M. Travis y R. M. Murray (Eds.), *An Atlas of schizophrenia* (pp. 43-56). Partheon Publishing.
- Sullivan, E.V., Shear, P.K., Zipursky, R.B., Sagar, H.J. & Pfefferbaum, A. (1994). A deficit profile of executive, memory and motor functions in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 36, 641-53.
- Susser, E. & Lin, S.P. (1992). Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Archives of General Psychiatry*, 49, 983-88.
- Susser, E., Lin, S.P., Brown, A.S., Lumey, L.H. & Erlenmeyer-Kimling, L. (1994). No relation between risk of schizophrenia and prenatal exposure to influenza in Holland. *American Journal of Psychiatry*, 151, 922-24.
- Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H.W., Brown, A.S., Lin, S., Labovitz, D. & Gorman, J.M. (1996). Schizophrenia after prenatal famine. *Archives of General Psychiatry*, 53, 25-31.
- Torrey, E.F., Miller, J., Rawlings, R. & Yolken, R.H. (1997). Seasonality of birth in schizophrenia and

bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophrenia Research*, 28, 1-38.

- Tsuang, M.T., Stone, W.S. & Faraone, S.V. (2001). Genes, environment and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 40, 18-24.
- Walker, E.F. (1994). Developmental moderated expressions of the neuropathology underlying schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 453-80.
- Walker, E.F., Grimes, K.E., Davids, D.N. & Smith, A.J. (1993). Childhood precursors of schizophrenia: Facial expressions of emotion. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1654-60.
- Walker, E.F., Lewine, R.R.J. & Neuman, C. (1996). Childhood behavioral characteristics and adult brain morphology in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 22, 99-101.
- Walker, E.F., Savoie, T. & Davids, D. (1994). Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 441-51.
- Watson, C.G., Kucala, T., Tilleskjor, C. & Jacobs, L. (1984). Schizophrenic birth seasonality in relation to the incidence of infectious diseases and temperature extremes. *Archives of General Psychiatry*, 41, 85-90.
- Weinberger, D.R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44, 660-69.

Recibido 24 Octubre, 2003
Aceptado 25 Noviembre, 2003