

Teorías evolucionistas de las esquizofrenias

SANJUÁN, J.

Profesor Titular de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Valencia.

Evolutionary theories of schizophrenia

Resumen

La distribución universal de la esquizofrenia asociada a la baja fertilidad de estos pacientes plantea la paradoja: ¿por qué no disminuye la prevalencia de este trastorno? Se hace una revisión crítica de las hipótesis evolucionistas que han intentado resolver esta cuestión. Algunas teorías han postulado una ventaja fisiológica o social de la esquizofrenia. Otras han analizado esta enfermedad desde el marco de la psicología evolucionista. Se destacan las teorías que han buscado una asociación de los postulados darwinistas con datos genéticos o de neurodesarrollo. Se presenta finalmente un modelo de integración de los enfoques evolucionistas y neuropsicológicos.

Palabras clave: Evolucionismo. Esquizofrenia. Neurodesarrollo. Darwin. Neuropsicología. Evolución. Crow.

Summary

The universal distribution of schizophrenia associated with the low fertility of these patients outlines the paradox: why doesn't diminish the prevalence of this dysfunction? A critical revision is made of the main hypotheses that have thought about to solve this question. Some theories have postulated a physiologic or social advantage. Others have analysed this illness from the mark of the Evolutionary Psychology. We stand out the theories that have looked for an association of a Darwinian approach with genetic or neurodevelopmental data. Finally a possibility of integration of the evolutionary and neuropsychological models is proposed.

Key words: Evolutionism. Schizophrenia. Neurodevelopment. Darwin. Neuropsychology. Crow. Evolutionary.

Resulta curioso la poca influencia que ha tenido, hasta hace poco, la trascendental obra de Charles Darwin (1, 2) en el campo de la psiquiatría. Esto queda bien reflejado en el hecho de que ninguno de los dos grandes padres de la psiquiatría: Kraepelin y Bleuler, hagan si quiera mención a las teorías de la evolución. En estos últimos años el panorama está cambiando y las teorías de la evolución se están introduciendo con fuerza tanto en la psicología (3, 4) como en la psicopatología (5, 6).

En el campo de la esquizofrenia hay que destacar en nuestro país una reciente monografía de Antonio Colodron, que es uno de los pocos autores hispanos que ha reivindicado un enfoque evolucionista en la comprensión de este trastorno (7). El propósito de este artículo es presentar una revisión crítica de las principales hipótesis evolucionistas e intentar finalmente una integración con otros modelos.

Para empezar a explicar cómo surgen las teorías evolucionistas en relación con la esquizofrenia hay que recordar en primer lugar los aspectos básicos de nuestro conocimiento sobre este trastorno. Así, en su famoso libro sobre la demencia precoz, Eugen Bleuler escribía (8):

«No sabemos lo que es realmente el proceso esquizofrénico en los casos avanzados, los hallazgos anatómicos muestran una ligera atrofia cerebral y ciertos

cambios histológicos. Sin embargo las implicaciones de estos hechos nos son desconocidas.» (Demencia precoz del grupo de las esquizofrenias, p. 480).

¿Qué es lo que hemos avanzado en estos casi 90 años? Tenemos una serie de datos que podemos considerar «duros», sabemos por ejemplo, gracias a los estudios internacionales, que la esquizofrenia tiene una prevalencia universal (9), que al menos en lo que a sus síntomas clínicos característicos se refiere, tiene un comienzo en la adolescencia, y que tiene un importante componente de carga genética, aunque dicho factor no es suficiente para explicar la enfermedad (10-12). Hay otros datos que también debemos recordar aunque no son «tan duros», bien porque pueden ser cuestionados parcialmente, o bien porque sólo afectan a un subgrupo de pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia. Me refiero a la dilatación ventricular que afectaría entre un 20-40% de estos pacientes (13, 14), a la mejoría sintomática con antipsicóticos, que alcanzaría un 70% (15), al déficit cognitivo que se reconoce entre un 50-80% (16), y al comienzo más tardío en las mujeres (17), aunque este último dato podría estar condicionado por variables culturales (18).

De todos estos datos, el que sirve como punto de partida para las teorías evolucionistas es el primero: la universalidad de la esquizofrenia. Esta universalidad va en

contra de factores sociales o biológicos y también en contra de una mutación local que afecte a un solo sector de la población. Este dato se une a una cuestión paradójica clave: siguiendo las reglas de la selección natural, dado el importante componente genético y la reconocida menor fertilidad de los pacientes esquizofrénicos (19), ¿por qué no se produce una disminución de la prevalencia de dicho trastorno? Vamos a hacer, en primer lugar, una revisión crítica de las diversas teorías que han intentado una posible explicación a esta paradoja, para luego tratar de integrarlas en los modelos neuropsicológicos.

LA BÚSQUEDA DEL GEN VENTAJOSO

Una posible explicación a dicha paradoja es que el trastorno esquizofrénico fuera unido a algún tipo de ventaja que justificara su permanencia. Una de las primeras referencias que trataba de dar una respuesta a esta cuestión fue el artículo de Huxley, Mayr y Osmond (20) donde se partía de la idea de la esquizofrenia como una enfermedad debida a un gen de dominancia parcial y de penetrancia variable que predisponía a una mayor resistencia al dolor y a las infecciones. Esta mayor resistencia a las infecciones también fue defendida por Carter & Watts como ventaja entre los esquizofrénicos y sus familiares (21). En la actualidad los estudios de comorbilidad en la esquizofrenia no apoyan estas suposiciones (22). Sólo hay un dato que parece contrastado: la asociación negativa entre la esquizofrenia y las enfermedades reumáticas (23), aunque la relevancia etiopatogénica de esta correlación negativa está por resolverse.

Dejando de lado las posibles ventajas fisiológicas, muchos autores han abordado el tema de la persistencia de la esquizofrenia desde una perspectiva sociobiológica (24). En este sentido la pregunta a responder es: ¿qué puede hacer que la conducta esquizotípica resulte social o interpersonalmente ventajosa?

Una de las respuestas más tradicionales es la relación entre locura y creatividad. Esto fue defendido tradicionalmente por Maudsley (25) y posteriormente por Karlson (26).

En nuestro país Vallejo Najera, en su conocido libro «Locos egregios» (27), era un defensor de la hipótesis contraria: los genios locos son genios a pesar de la locura y no gracias a ella, aunque la posición predominante hoy día de la relación entre locura y creatividad es plantear una correlación positiva, sobre todo en lo que se refiere a la psicosis afectiva. Para una revisión sobre el tema se puede consultar el reciente libro del francés Brenot (28).

Otros autores han orientado sus propuestas en las ventajas sociales de la «asociabilidad» que aparece en la personalidad esquizotípica. Así, Moran (29) hace referencia a la mayor movilidad territorial (salida del grupo social), propuesta que coincide con matices a la realizada por Allen y Sarich (30) de la personalidad «odiseica», o la más reciente de Steven y Price de la identificación del esquizotípico con el líder carismático (31). En un planteamiento inverso, Kellet defiende que dicha personalidad

es adaptativa en la medida que permite una mejor defensa del territorio (32). Aunque algunas de estas teorías puedan ser muy sugerentes parten de la confusión entre prevalencia y adaptación (33) y no dan una explicación de la esquizofrenia como tal, sino más bien de la personalidad esquizotípica.

DE LA PSICOLOGÍA EVOLUCIONISTA A LA PSICOPATOLOGÍA

Si las principales teorías sobre el origen y funcionamiento de la mente se han centrado en el desarrollo ontogenético, bien sea en el desarrollo emocional (Freud) o cognitivo (Piaget). Desde hace ya casi dos décadas autores de diversas disciplinas han intentado establecer una teoría del origen y funcionamiento mental a partir de los datos paleontológicos (34), o más recientemente dentro de la llamada psicología evolucionista (3, 4). Los principios básicos –según Crawford– de dicha psicología evolucionista, son tres:

- Hay una naturaleza humana universal, con mecanismos psicológicos comunes, mas allá de las conductas expresadas culturalmente.

- Estos mecanismos psicológicos son adaptaciones desarrolladas por los mecanismos de selección natural.

- Estas adaptaciones que contribuyen a la formación de los mecanismos de la mente humana se establecen en el pleistoceno (entre dos millones a cien mil años) y no en circunstancias modernas.

Era inevitable que en este intento de explicación del origen filogenético o paleontológico de la mente, algunos autores hicieran referencia a una teoría evolucionista de la esquizofrenia. Así, Millar (35) utilizando el modelo de Mclean de la filogenia cerebral (36), postula que la esquizofrenia sería fruto de una desconexión entre el paleo y el neocórtex.

Jayne (37) centra el origen de la esquizofrenia en la aparición del lenguaje y en un fracaso en el proceso de especialización hemisférica. Brothers (38) plantea el origen de la misma en una alteración del llamado «cerebro social» (39), que consistiría en una desconexión fronto-diencefálica. Bemporad (40) ha sugerido que la alteración nuclear de la esquizofrenia sería una alteración de los genes reguladores para programar los genes estructurales responsables del proceso de neotenia. La neotenia es un clásico concepto evolucionista que se refiere al mantenimiento de las características juveniles en la edad adulta, y se ha sugerido que la persistencia no sólo morfológica sino psicológica: curiosidad, actitud exploratoria del niño en la edad adulta, sería una de las características específicamente humanas (41). Siguiendo esta búsqueda de lo que es esencialmente humano, Grusse (42) propone que la esquizofrenia es un trastorno de la comunicación y en particular del reconocimiento facial, la alteración estaría localizada en las áreas de asociación visual del hemisferio derecho.

Feirman (43), apoyado en los estudios neurofisiológicos, y en particular en las alteraciones del sueño delta en

sujetos esquizofrénicos (44); recupera la antigua relación entre sueño y psicosis y postula que los esquizofrénicos tendrían una disposición nocturna con un cambio básico del ritmo circadiano como consecuencia de una alteración en el proceso filogenético; esto le llevaría al esquizofrénico a vivir en un estado cerebral nocturno (?).

En la asociación entre el origen del *homo sapiens* y la del trastorno esquizofrénico, Horrobin (45) ha propuesto que el origen de la esquizofrenia estaría asociado al origen de la creatividad, que apareció según los indicios arqueológicos hace cien mil años, y que esto iría ligado originalmente a variaciones en el metabolismo y bioquímica de los fosfolípidos, lo que sería responsable del crecimiento y conectividad neural del *homo sapiens*.

Más recientemente, desde unas posiciones menos ambiciosas y especulativas, Sullivan y Allen (46) han realizado un estudio para comprobar la hipótesis del déficit «inteligencia maquiavélica» en estos pacientes y pasan una escala autoaplicada Mach IV, comparando los resultados entre a 51 esquizofrénicos con 93 sujetos control. Esta inteligencia «maquiavélica» se refiere a la capacidad para interpretar los sentimientos y conductas de los otros. Los resultados van a favor de que los esquizofrénicos varones, pero no las mujeres, que puntúan significativamente más bajo en esta escala que los sujetos control, lo que lleva a los autores del estudio a relacionar estos hallazgos con las diferencias clínicas, según el sexo, que se mencionan tradicionalmente en la esquizofrenia (17).

Todas estas teorías pecan de sobresimplificar un trastorno tan complejo como la esquizofrenia a una sola causa y sobre todo, sólo establecen una sesgada relación con los datos neuropsicológicos o genéticos que tenemos sobre el trastorno. En este sentido es aplicable la crítica de Guze cuando afirma: «Al menos que las teorías evolucionistas estén directamente ligadas al conocimiento genético y fisiológico del por qué algunas personas caen enfermas y otras no, son demasiado vagas y generales para ser útiles en medicina» (47).

Es por ello que vamos a prestar especial atención a las teorías evolucionistas que han centrado su interés en los hallazgos genéticos neuropsicológicos.

ESTUDIOS GENÉTICOS: LA HIPÓTESIS DEL CONTINUUM NORMALIDAD-PSICOSIS

Una de los estudios más sugerentes y provocadores desde una perspectiva evolucionista sobre el origen de la psicosis, fue el publicado hace 23 años por J. D. Farley (48). Este autor hace hincapié en el hecho de que la mayoría de las autores que proponen un modelo poligénico de la esquizofrenia no se detienen a explicar el papel que desempeñan dichos genes en los sujetos normales. Para este autor los genes que predisponen a las psicosis funcionales son probablemente poligenes y deben estar presentes y distribuidos de forma continua en la personalidad normal. La explicación de la esquizofrenia vendría dada por un extremo de la variabilidad genética en un proceso acumulativo de rasgos predisponentes. La difi-

cultad cognitiva esencial de los esquizofrénicos sería para Farley el adaptarse a las situaciones de hiperestimulación. Esta hipótesis es semejante en cierto modo a la propuesta más reciente de McGuire y Troisi de los rasgos múltiples sub-óptimos (5).

Hay que recordar que autores tan clásicos como el propio Bleuler ya sugería esta posibilidad cuando afirmaba: «Una descripción de los síntomas sólo puede fundarse en los casos de corte más nítido. Pero es importante reconocer que ellos existen en grados diversos en toda la escala que va desde lo patológico a lo normal; asimismo, los casos más leves, esquizofrénicos latentes con síntomas mucho menos manifiestos, son muchas veces más comunes que los casos evidentes» (p 20).

Lo interesante de este planteamiento no es sólo que coincida con la sugerencia de Bleuler, sino que es coherente con los hallazgos de los estudios actuales de la genética cuantitativa en la esquizofrenia (10-12). También es coherente con el eterno problema de la inespecificidad de los marcadores biológicos: cuando ampliamos la muestra y nos vamos confundiendo con la normalidad. Es coherente asimismo, con los modelos de continuidad del déficit neuropsicológico entre esquizotipia y esquizofrenia (49). También es coherente con los estudios sobre la carga familiar en pacientes con personalidad esquizotípica (50) y con los datos epidemiológicos en los estudios longitudinales de comorbilidad (51) o el reciente hallazgo que un 14% de la población general tiene síntomas psicóticos sin diagnóstico psiquiátrico (52). En definitiva, la hipótesis de que al menos una parte de ese complejo trastorno que denominamos esquizofrenia no sea más que el extremo de la variabilidad normal es consistente con suficientes datos como para tenerla en consideración.

La otra hipótesis interesante, en relación a estudios genéticos y evolutivos, es la propuesta de Gerike (53). Este autor destaca que una de las características propias de los mamíferos es su fragilidad cromosómica y el mayor grado de mutabilidad intra especie, lo que facilitaría la variabilidad de conducta y, por tanto, la mayor capacidad de adaptación a nuevos nichos ecológicos. En los extremos de esta mutabilidad se encontrarían por un lado mutaciones favorables de los que resultarían los sujetos muy adaptados, y del otro mutaciones desfavorables que provocaría sujetos con trastornos de conducta, como por ejemplo, la conducta esquizofrénica.

TEORÍAS EVOLUCIONISTAS EN RELACIÓN AL NEURODESARROLLO

Hoy en día la mayoría de los autores tienden a conceptualizar la esquizofrenia como una enfermedad del neurodesarrollo (54), por lo que es entendible que prestemos especial atención a las hipótesis evolucionistas que se han asociado con dicho planteamiento.

El primer autor que postuló una teoría evolucionista y que asoció en dicha hipótesis tanto la filogenia como la ontogenia cerebral fue Randall (55-57). Dicho autor

centra su teoría en el planteamiento de que la expansión cerebral que supuso la evolución de los homínidos conllevó un aumento del territorio de conectividad neural que facilitó la aparición de nuevas habilidades, entre otras el lenguaje, pero que fue asimismo el origen de aumentar las posibilidades de errores en la conexión sináptica, lo que sería la causa de diferentes trastornos neuropsiquiátricos. Para deducir dónde se produce la mala conectividad en la esquizofrenia, este autor se basa en el momento de aparición de la enfermedad, la adolescencia, y plantea que si la maduración cerebral más tardía corresponde a las fibras del cuerpo calloso, se deduce que es un trastorno de dicha conectividad interhemisférica el que origina la enfermedad. Es interesante destacar, como veremos luego, que esta idea de la mala conectividad es un aspecto esencial de las hipótesis neuropsicológicas actuales.

T. Crow. La esquizofrenia: el precio del *homo sapiens* por el lenguaje

Pero el autor más prolífico y reconocido en defensa de las hipótesis evolucionistas de la esquizofrenia es, sin duda, T. Crow. Las teorías de Crow sobre la etiopatogenia de la esquizofrenia han variado mucho en estos últimos 20 años (58-62). Vamos a centrarnos en sus últimas propuestas (61, 62), haciendo un análisis crítico de las mismas. Aparte de su propia trayectoria de investigación, las teorías de Crow se basan en estos momentos en cuatro puntos: la teoría de la mente bicameral de Jayne (37), la hipótesis del gen de la dominancia derecha de Annette (63), las teorías del desarrollo filogenético cerebral de Randall, que ya hemos comentado (57), y por último ha incorporado las teorías del psicolingüista alemán Buhler (64). Crow, que hasta el año 1988 defendió las hipótesis virales de la enfermedad, se rindió ante la evidencia que dicha teoría viral chocaba de frente con la universalidad de la enfermedad; esto le llevó a modificar su hipótesis, sustituyendo el retrovirus por un único gen y englobándolo todo en un marco dentro de la teoría de la evolución.

De forma esquemática, lo que Crow propone es que el mismo gen de dominancia manual de Annett sería responsable de la dominancia cerebral y, por tanto, de la aparición del lenguaje en los homínidos y también de los síntomas nucleares de la esquizofrenia que se producirían por una alteración en el desarrollo de las conexiones hemisféricas. Crow plantea además que este gen estaría ligado al cromosoma X, lo que explicaría las diferencias de las asimetrías cerebrales entre hombres y mujeres y también las diferencias clínicas según el sexo. ¡Demasiado para un solo gen! Los principales datos para apoyar su teoría además de la universalidad de la esquizofrenia, serían: las posibles anomalías en el cuerpo calloso en estos pacientes (65), las alteraciones en la lateralidad en los niños con alto riesgo de desarrollar esquizofrenia (66), y la edad de comienzo más tardío en la mujer (17).

Las principales críticas a la hipótesis de Crow son: en primer lugar a su propuesta genética, ya que todos los

TABLA I Principales propuestas de posibles desconexiones en la esquizofrenia

<i>Autor/año</i>	<i>Lugar de la desconexión</i>
Weinberger, 1987	Fronto-diencefalo
McGuire y Frith, 1996	Fronto-temporal
Bogerts, 1997	Temporo-límbico
Randall, 1998	Cuerpo calloso
Crow, 1998	Temporal-cuerpo calloso
Andreasen, 1996	Fronto-diencefalo-cerebelo

estudios genéticos apuntan a un modelo poligénico y no monogénico (10-12). El segundo aspecto es la falta de especificidad de las alteraciones en la lateralización cerebral que, desde luego, de existir, no serían exclusivas de la esquizofrenia (67, 68). Por ejemplo, si el déficit de lateralización cerebral es la clave de la esquizofrenia ¿cómo es que los niños disléxicos en donde hay claros indicios de esta alteración de la lateralización cerebral (69) no tienen mas prevalencia de este trastorno? En definitiva, la hipótesis de Crow es muy atractiva en cuanto a su capacidad de asociar datos e integrarlos dentro de una teoría común, teoría que para él es la única que explica el conjunto de interrogantes que plantea este trastorno.

Y aquí debemos plantearnos qué relación guardan estas teorías con los modelos sobre la esquizofrenia más al uso actualmente. Esto es lo que vamos a intentar en el siguiente apartado.

La esquizofrenia como síndrome de desconexión

Durante años, la neuropsicología tradicional han intentado abordar el problema de la esquizofrenia con el mismo planteamiento que el realizado con las lesiones cerebrales focales. Durante años, la pregunta esencial era: ¿cuál es el déficit cognitivo específico de la enfermedad? Que traducido a términos localizacionistas es: ¿dónde está la lesión? (70). Las propuestas han sido tan variadas que prácticamente ningún área cerebral se ha quedado libre de la acusación de ser el lugar responsable de la enfermedad. A pesar de que ha habido avances importantes no se ha encontrado un tipo de déficit ni una lesión localizada específica de la enfermedad (71). Más recientemente, gracias a las técnicas de neuroimagen, se ha retomado la antigua idea de Bleuler (8) de conceptualizar la esquizofrenia como un síndrome de desconexión (72, 73). Sin embargo, aquí también las propuestas de posibles desconexiones son múltiples (tabla I). Así, B. Bogerts defiende, a partir de diferentes datos como son las formas secundarias de psicosis por lesiones diencefálicas, o de los hallazgos de neuroimagen, o de los modelos farmacológicos, la disfunción de las conexiones temporo-límbicas para explicar sobre todo los síntomas positivos (74). Andreasen y su grupo (75, 76), a partir de los datos de técnicas de neuroimagen PET, RNMf, sugieren el concepto de «*dismetría cognitiva*» en la que el circuito

que estaría básicamente alterado sería el que conecta el lóbulo prefrontal –el tálamo y el cerebelo.

McGuire et al han analizado los mecanismos que pueden estar implicados en las pseudoalucinaciones auditivas, utilizando la tomografía de emisión positrónica, y encuentran un fracaso en la activación de áreas temporales, sugiriendo una posible desconexión entre las áreas fronto-temporales como un aspecto clave de la patogenia de la esquizofrenia (77).

Daniel Weinberger, en un trabajo ya clásico en defensa de la hipótesis del neurodesarrollo (78), sostiene que sería la desconexión fronto diencefálica la principal causa del trastorno, estando el origen de la misma en una alteración en el desarrollo de las estructuras dorsolaterales del córtex prefrontal. Para una actualización de esta hipótesis e intento de integración de las teorías neuroquímicas se puede consultar la reciente revisión de Weickert y Weinberger (79).

Recientemente (80) los hallazgos neuropatológicos de Lynn Selemon y Patricia Goldman-Rakic de una hiperdensidad neural en el córtex prefrontal con una reducción del neuropilo, han reforzado la hipótesis del córtex prefrontal como uno de los candidatos a presentar una alteración temprana que luego repercutiría en la conectividad con estructuras subcorticales.

Pero ¿cuál de todas estas posibles desconexiones es la verdadera desconexión de la esquizofrenia? ¿Cuál es la esencial? Por ahora cada autor ha aportado datos para defender con más o menos apasionamiento que la desconexión esencial, para la enfermedad o para algunos de los síntomas más característicos de la misma, es la desconexión que ellos proponen. Estos modelos neuropsicológicos se han relacionado e integrado con la teorías que conceptualizan la esquizofrenia como una enfermedad del neurodesarrollo, bien sea por una lesión precoz (81, 82) o por un trastorno en el neurodesarrollo más tardío (83). Aunque este modelo de desconectividad en el proceso de neurodesarrollo es el aceptado por la mayoría de los autores, por sí solo no puede responder a diferentes interrogantes sobre la enfermedad. No responde, en particular, a la paradoja de la universalidad y persistencia de la esquizofrenia, ni tampoco queda claro el por qué de las diferencias fenotípicas y evolutivas de estos pacientes. Como comenta H. Hafner todos los datos que hablan de la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo son inespecíficos y no explican por sí mismos los síntomas psicóticos ni el curso de la enfermedad (84).

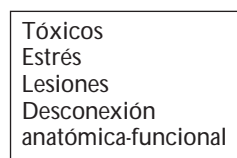
Se hace por tanto necesario un modelo de integración entre las teorías evolucionistas y los modelos neuropsicológicos. En esa dirección va la propuesta que hacemos a continuación.

UNA PROPUESTA DE INTEGRACIÓN DE LOS MODELOS EVOLUCIONISTAS Y NEUROPSICOLÓGICOS

El primer punto de partida es la propia conceptualización de la enfermedad. Buchanan y Carpenter (85) han

1. *Variabilidad mutacional intragrupo.* Variabilidad-mutación de los genes codificadores de los circuitos específicos del *homo sapiens*. (Explica la persistencia de la prevalencia del trastorno.)

2. *Déficit en la selección neural.* Tanto pre como postnatal. (Explica la posibilidad del trastorno a partir de daños en el neurodesarrollo y los déficit neuropsicológicos en niños de riesgo.)



3. *Trastorno funcional de la conectividad.* Regiones: frontales, temporales, diencefálicas, c. calloso. (Explica los hallazgos de neuroimagen y las formas secundarias a daño cerebral focal o al uso de sustancias.)

4. *Variabilidad en el fenotipo esquizofrénico.* Desde síntomas psicóticos aislados hasta la esquizofrenia. (Explica la inespecificidad y variabilidad en los hallazgos biológicos en el fenotipo esquizofrenia según DSM-IV.)

FIG. 1.—Modelo propuesto de cuatro pasos para una integración de las teorías evolucionistas y neuropsicológicas de la esquizofrenia.

resumido las tres posibilidades de conceptualizar la esquizofrenia: una entidad nosológica única, un síndrome con diversas fisiopatologías, o diversos síndromes con diversas fisiopatologías. A pesar del DSM-IV o del CIE-10 hay que ir admitiendo que la mayoría de los datos epidemiológicos y biológicos que tenemos en la actualidad, van en contra de la conceptualización de la esquizofrenia como una enfermedad única.

Como hemos visto, las diferentes propuestas de desconexión cerebral sugieren una implicación muy compleja y versátil de diversos síndromes de desconexión. Sin embargo algunos autores, persisten en lo que podríamos denominar «el complejo de la llave mágica». Éste se puede definir como la fe en que existe una llave, un único mecanismo fisiopatológico, que es el punto clave para entender la enfermedad. Hay que recordar que es paradójico que otros síndromes también definidos de forma exclusivamente clínica, como es el tradicional Síndrome de Demencia, se admite sin problemas el que puedan estar provocados no sólo por múltiples patogenias, sino también que estén implicados diversos mecanismos fisiopatológicos. En este sentido, en relación a la genética, la fragilidad del fenotipo esquizofrénico (DSM-IV) como entidad biológica es cada vez más patente (86).

Tratando de compaginar lo más relevante de lo hasta aquí revisado, sugerimos un posible marco de integra-

ción de las teorías evolucionistas y neuropsicológicas. (Fig. 1). En este modelo se entenderían cuatro pasos esenciales. Siguiendo en primer lugar el modelo de neurodesarrollo de Edelman (87), en el primer estadio nos encontraríamos los genes responsables de la conectividad de la nueva circuitería específicamente humana, apoyando la idea ya comentada del continuum. En definitiva, lo que se transmitiría en la esquizofrenia es una combinación de genes que predisponen de forma variable a rasgos esquizotípicos o a síntomas esquizofrénicos más o menos marcados, pero que esos mismos genes son los responsables de la formación de las redes neurales implicadas en las nuevas capacidades adaptativas de los humanos (lenguaje, consciencia), lo que explicaría su persistencia y universalidad. Estos genes provocarían desviaciones en la selección primaria en el modelo de *darwinismo neural* de Edelman. El segundo factor, también a nivel genético, estaría en la mayor mutabilidad genética de los humanos que facilitaría mutaciones que provocarían alteraciones en la conectividad de los filogenéticamente nuevos circuitos neurales según la propuesta de Gerike (53).

En un segundo estadio estarían las complicaciones obstétricas que afectarían a fases de selectividad secundaria (sinaptogenesis), que coincidirían con los modelos del daño precoz en el neurodesarrollo (81). Por otro lado, factores ambientales durante el desarrollo emocional del niño pueden provocar alteraciones en la selectividad de los mapas de reentrada, (87) coincidiendo también con el modelo de daño tardío en el neurodesarrollo, en particular en el momento previo a la adolescencia (83). Por último, pudiera ser que en sujetos sin una alteración decisiva en el neurodesarrollo, una lesión en alguno de los circuitos antes mencionados o una disfunción neuroquímica provocada por drogas produzca como resultado un trastorno transitorio o permanente de la conectividad neural (88). Esto sería lo que tradicionalmente se denomina psicosis secundaria, en las que siempre hay en mayor o menor medida un grado de vulnerabilidad previa y que, en mi opinión, y en la de otros (89), el hallazgo de causa «orgánica» no debería ser un criterio excluyente del síndrome global de las esquizofrenias.

En el centro de esta concepción está, por tanto, el trastorno de la conectividad. Dicho trastorno de la conectividad puede tener un carácter anatómico, funcional o efectivo, según el modelo propuesto por Friston (72), pudiendo aquí estar afectados de forma reversible o irreversible varios de los sistemas funcionales mencionados. Todo ello se traduce en un fenotipo clínico que es en realidad un continuum de sintomatología que va desde los síntomas psicóticos aislados, hasta los cuadros de esquizofrenia crónica. En definitiva, este modelo sólo pretende ser una propuesta integradora en la que quizá el enunciado sería la perspectiva de la esquizofrenia, no como ha sugerido Crow como el precio del *homo sapiens* por el lenguaje, sino como uno de los precios que los humanos pagamos por nuestra complejidad cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Darwin Ch. On the Origin of Species by Means of Natural Selection. London: Murray; 1859.
2. Darwin Ch. The descent of Man, and Selection in Relation to Sex. 2nd Ed. London: Murray; 1879.
3. Barkow J, Cosmides L, Tooby J. The Adapted Mind. Evolutionary Psychology and the Generation of Culture. New York: Oxford University Press; 1992.
4. Crawford CH, Krebs D. Handbook of Evolutionary Psychology. Ideas, Issues, and Applications. London: Lawrence Erlbaum; 1998.
5. Mcguire MT, Marks I, Nesse RM, Troisi A. Evolutionary biology: a basic science for psychiatry? Acta Psychiatr Scand 1992;86:89-96.
6. McGuire M, Troisi A. Darwinian Psychiatry. Oxford: Oxford University Press; 1998.
7. Colodron A. El trastorno esquizofrénico de la acción humana. Madrid: Fundación Archivos de Neurobiología; 1995.
8. Bleuler E. Demencia precoz del grupo de las esquizofrenias. Paidós; 1911.
9. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg GE, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization Ten-country study. Psychol Med 1992;(Supl 20):1-97.
10. Maier W, Schawp S. Molecular genetics of schizophrenia. Curr Op Psychiatry 1998;11:19-25.
11. Portin P, Alanen YO. A critical review of genetic studies of schizophrenia. I Epidemiological and brain studies. Acta Psychiatr Scand 1997;95:1-5.
12. Portin P, Alanen YO. A critical review of genetic studies of schizophrenia. II Molecular genetic studies. Acta Psychiatr Scand 1997;95:73-80.
13. Lewis SW. Computerised Tomography in Schizophrenia. 15 Years On. Br J Psychiatry 1990;157(Supl 9):16-24.
14. Van Horn JD, McManus IC. Ventricular Enlargement in Schizophrenia. A Meta-analysis of studies of the Ventricle: Brain Ratio (VBR) Br J Psychiatry 1992;160:687-97.
15. Conley R, Buchanan RW. Evaluation of Treatment-Resistant Schizophrenia. Schizophr Bull 1997;23(4):663-74.
16. Gold JM, Harvey P. Cognitive Deficits in schizophrenia. Psychiatric Clin North Am 1993;16(2):295-312.
17. Angermeyer MC, Kuhn L. Gender differences in Age at Onset of Schizophrenia. An Overview. Eur Arch Psychiatr Neurol Sci 1988;237:351-64.
18. Murthy GVS, Janakiramaiah N, Gangandhar BN, Subbakrishna DK. Sex difference in age of onset of schizophrenia: discrepant findings from India. Acta Psychiatr Scand 1998:321-5.
19. Nimgaonkar VL. Reduce fertility in schizophrenia: here to stay? Acta Psychiatr Scand 1998;98(5):438-53.
20. Huxley J, Mayr E, Osmond H, Hoffer A. Schizophrenia as a genetic morphism. Nature 1964;204:220-1.
21. Carter M, Watts CAH. Possible biological advantages among schizophrenics' relatives. Br J Psychiatry 118:453-60.

22. Jeste DV, Akiko GJ, Lindamer LA, Lacro JP. Medical Comorbidity in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22(3):413-30.
23. Eaton WW, Hayward C, Ram R. Schizophrenia and rheumatoid arthritis: A review. *Schizophr Res* 1992; 6:181-92.
24. Wilson EO. *Sociobiología: La nueva síntesis*. Barcelona: Omega; 1982.
25. Maudsley H. *Heredity, Variation and Genius*. London: Bale & Daniellson; 1908.
26. Karlsson Inheritance of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974;(Supl 274):1-116.
27. Vallejo Najera JA. *Locos Egregios*. Barcelona: Planeta; 1980.
28. Brenot P. *Le genie et la folie. En peinture, musique et literature*. Paris: Libraire Plon; 1997.
29. Moran PAP. Class migration and the schizophrenic polymorphism. *Ann Human Genet* 1965;28:261-8.
30. Allen JS, Sarich VM. Schizophrenia an evolutionary prespective. *Perspective Biol Med* 32:132-53.
31. Steven A, Price J. *Evolutionary Psychiatry. A new be-gining*. London: Routledge; 1996.
32. Kellet JM. Evolutionary theory for the dichotomy of the functional psychoses. *Lancet* 1973;i:860-3.
33. Weiss L, Luchins DJ. Evolutionary Approaches to Psy-chiatry and Problems of Method. *Comprehensive Psychiatry* 1988;29(6):598-603.
34. Wynn T. The intelligence of Acheulian hominids. *Man* 1979;14:371-91.
35. Millar TP. Schizophrenia an etiological speculation. *Perspective Biol Med* 1987;30:597-607.
36. McLean PD. *The triune brain in evolution: role in paleocerebral functions*. New York: Plenum Press; 1990.
37. Jayne J. *The origins of Consciousness in the break-down of the Bicameral Mind*. Boston: Houghton Mif-flin; 1990.
38. Brothers L. *The social brain. A poject for integrating primate behavior and neurophysiology in a new do-main*. Concepts in Neuroscience 1990;15:27-51.
39. Gazzaniga MS. *El cerebro social*. Madrid. Alianza Editorial, 1993. Traducción original: *The Social brain. Discovering the networks of the Mind*. Basic Books; 1985.
40. Bemporad JR. Dementia Praecox as a failure of neo-tenia. *Theoret Med* 1991;12:45-51.
41. Jones S, Martín R, Pilbeam D. *The Cambridge Ency-clopedia of Human Evolution*. Cambridge University Press; 1994.
42. Grusser OJ. Impairment of perception and recogni-tion of faces, facial expression, and gestures in schi-zophrenic children and adolescents. En: Eggers C, ed. *Schizophrenia and Youth*. Berlin: Springer; 1991. p. 100-18.
43. Feirman JR. A testable hypothesis about schizophre-nia generated by evolutionary theory. *Ethol Sociobiol* 1994;15:263-82.
44. Keshavan MS, Reynolds ChF, Miewald JM, Montrose DM, Sweeney JA, Vasko R, Kupfer D. Delta sleep de-ficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:443-8.
45. Horrobin DF. Schizophrenia: the illness that made us human. *Med Hypotheses* 1998;50(4):269-88.
46. Sullivan RJ, Allen JS. Social deficits associated with schizophrenia defined in terms of interpersonal Machiavellianism. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99: 148-54.
47. Guze SB. *Why Psychiatry Is Branch of Medicine*. New York: Oxford University Press. Basic Books; 1989.
48. Farley JD. Phylogenetics adaptations and the genetics of psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1976;53:173-92.
49. Obiols JE, Garcia Domingo M, Trincheria I, Dome-nech E. Psychometric schizotypy and sustained at-tention in young males. *Personality Individual Diffe-rences* 14:381-4.
50. Kendler KS, Hewitt J. The structure of self report schizotypy in twins. *J Personality Dis* 1992;6:1-7.
51. Klerman, G. The national Institute of Mental Health-Epidemiology Catchment Area Program Soc Psy-chiatry 1986;21:159-66.
52. Van Os J. Síntomas psicóticos en población general. Ponencia III Congreso Nacional de Psiquiatría. Gero-na; 1998.
53. Gerike GS. A paradigmatic Shift in the Approach to Neuropsychiatric Gene Linkage May Require an An-tropogenetic Perspective. *Medical Hypotheses. Med Hypotheses*, 1995;45:517-22.
54. Lenzenweger MF, Dworkin RH. Edits Origins and De-velopment of Schizophrenia. *Advance in experimen-tal psychopathology*. Washington: American Psycho-logical Association; 1998.
55. Randall PL. A Neuroanatomical theory on the aetio-logy of schizophrenia. *Med Hypotheses* 1980;6:645-58.
56. Randall PL. Schizophrenia abnormal conection, and brain evolution. *Med Hypotheses* 1983;10:247-80.
57. Randall PL. Schizophrenia as a consequence of brain evolution. *Schizophr Res* 1998, 10;30(2):143-8.
58. Crow TJ. Is schizophrenia an infectious disease? *Lan-cet* 1983;22:173-5.
59. Crow TJ. Left brain, retrotraspons, and schizophre-nia. *Br Med J* 1986;293:3-4.
60. Crow TJ. Schizophrenia as anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(129):1145-50.
61. Crow TJ. A Darwinian approach to the origins of psy-chosis. *Br J Psychiatry* 1995;167:12-25.
62. Crow TJ. Nuclear Schizophrenic symptoms as a win-dow on the relationship between thought and spe-ech. *Br J Psychiatry* 1998;173:303-9.
63. Annett M. *Left, Right, Hand and Brain*. London: Erl-baum; 1985.
64. Buehler K. *Theory of Language: The representational function of language*. Amsterdam: J Benjamins; 1990 (original 1934).
65. Woodruff PWR, McManus JC, David AS. Meta-analy-sis of corpus callosum size in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:457-61.

66. Crow TJ, Done DJ, Sacker A. Cerebral Lateralization is delayed in children who later develop schizophrenia. *Schizophr Res* 22, 1996:181-5.
67. Flor-Henry P, Gruzelier J. *Laterality and Psychopathology*. Amsterdam: Elsevier; 1983.
68. Kinsbourne M. *Cerebral Hemisphere Function in Depression*. Washington: American Psychiatric Press; 1988.
69. Bakker DJ. Hemispheric Specialization and Specific Reading Retardation. En: Ruter, ed. *Developmental Neuropsychiatry*. Edimburgh: Churchill Livingstone; 1984.
70. Stevens J. *Anatomy of Schizophrenia Revisited*. *Schizophr Bull* 1997, 23;(39):373-83.
71. Sanjuan J. Neuropsicología de las esquizofrenias: más datos, más interrogantes. *Arch Neurobiol* 1998;61 (4):257-60.
72. Friston KJ, Theoretical neurobiology and schizophrenia. *Br Med Bull* 1996;52:644-55.
73. McGuire PK, Frith CD. Disordered functional connectivity in schizophrenia. *Psychol Med* 1996;26:663-7.
74. Bogerts B. Temporolimbic System Theory of Positive Schizophrenic Symptoms. *Schizophr Bull* 1997;23;(3):423-35.
75. Andreasen NC, O'leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezal K, Boles Ponto L, Watkins GL, Hicwa R. Schizophrenia and cognitive Dysmetria: A positron-emision tomography study of dysfunctional Prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;9985-90.
76. Crespo Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'leary D, Watkins L, Boles Ponto L, Hicwa R. Recalling Word List Reveals «Cognitive Dysmetria» in Schizophrenia: A positron Emission Tomography Study. *Am J Psychiatry* 1999;156:386-92.
77. McGurire PK, Silbersweig I, Murray R, Frankowiak SJ, Frith CD. The Neural Correlates of Inner Speech and Auditory Verbal Imagery In Schizophrenia: Relationship to auditory Verbal Hallucinations. *Br J Psychiatry* 1996;169:148-59.
78. Weinberger DR. Implications of Normal Brain Development for the pathogenesis of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-9.
79. Weickert CS, Weinberger DR. A candidate Molecule Approach to defining Developmental Pathology in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998;24(2):303-16.
80. Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduce Neuro-pil Hypothesis: A circuit Based Model of Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:17-25.
81. Verdoux H, Geddes JR, Takein, Lawrie. SM Obstetric complications and age of onset in schizophrenia: a international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997;154(9):1220-7.
82. Bullmore ET, Frangous S, Murray RM, The displastic Net hypothesis: an integration of developmental and disconnectivtyn theories of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;19(28):143-56.
83. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiat Res* 17:319-30.
84. Hafner H. Neurodevelopmental disorder and psychosis: one disease or major risk factor? *Curr Op Psychiatry* 1998;11:17-8.
85. Buchanan RW, Carpenter WT. The neuroanatomies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23(3):367-72.
86. Freedman R. Biological phenotypes in the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;44:939-40.
87. Edelman G. *Bright Air, Brilliant Fire. On the matter of the Mind*. New York: Basic Books; 1992.
88. Davison K. Schizophrenia-like Psychoses Associated with Organic Cerebral Disorders: A review. *Psychiatr Dev* 1983;1:1-34.
89. Kane JM, Selzer J. Considerations on «Organic» Exclusion Criteria for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991;17(1):69-73.

Correspondencia:
 Julio Sanjuán
 Unidad de Psiquiatría
 Departamento de Medicina
 Facultad de Medicina
 Avda. Blasco Ibáñez, 15
 46010 Valencia
 E-mail: julio.sanjuan@uv.es