

Oscar Pino<sup>1,2</sup>  
Georgina Guilera<sup>2,3</sup>  
Juana Gómez-Benito<sup>2,3</sup>  
Antonia Najas-García<sup>2</sup>  
Sílvia Rufián<sup>2</sup>  
Emilio Rojo<sup>1</sup>

# Neurodesarrollo o neurodegeneración: Revisión sobre las teorías de la esquizofrenia

<sup>1</sup>Servicio de Psiquiatría, Hospital General de Granollers – Benito Menni CASM

<sup>2</sup>Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento, Facultad de Psicología, Universidad de Barcelona

<sup>3</sup>Instituto de Investigación en Cerebro, Cognición y Conducta (IR3C)

---

La etiopatogenia de la esquizofrenia ha sido explicada por diversas teorías. La hipótesis del neurodesarrollo anormal se basa en la presencia de alteraciones tanto prenatales como perinatales, diferencias en el coeficiente intelectual, o la existencia de anomalías genéticas, que al interactuar con ciertos factores medioambientales, hacen que el trastorno esquizofrénico se manifieste en algún momento del desarrollo. Esta teoría es muy bien acogida por la comunidad científica ya que explica muy bien cómo estos factores dan como resultado una alteración en el desarrollo normal y como pueden derivar en un trastorno de esquizofrenia. Por otra parte, una cantidad menor aunque no menos apreciable de estudios sugiere la existencia de un proceso degenerativo y se sustentan en variables como la presencia de neurotoxicidad en los cerebros de individuos con esquizofrenia, las alteraciones estructurales y de conectividad cerebral. En este contexto se revisan los diferentes factores subyacentes a ambas hipótesis, donde algunos son difíciles de catalogar en uno u otro enfoque dada la controversia y falta de consenso en los datos. Finalmente se discute la necesidad de adoptar un modelo alternativo no excluyente que ayude a comprender la evidencia disponible sobre el origen, curso y consecuencias de la enfermedad.

**Palabras clave:** Esquizofrenia, Neurodesarrollo, Neurodegeneración, Psicosis

*Actas Esp Psiquiatr* 2014;42(4):185-95

## Neurodevelopment or neurodegeneration: Review of theories of schizophrenia

Many hypothesis have tried to explain the aetiology of schizophrenia, the abnormal neurodevelopmental hypothesis is one of the most widely acknowledged and is based on the presence of both prenatal and perinatal disorders, differences in IQ or the existence of genetic abnormalities, which, with the interaction of certain environmental factors, schizophrenia could occur at some point in the development. This hypothesis provides a good account of how these factors result in an alteration in the normal development and how they can lead to a disorder of schizophrenia. On the other hand, a smaller but not insignificant number of studies based on variables such as the presence of neurotoxicity in the brains of individuals with schizophrenia, alterations at the structural and brain connectivity, suggest the existence of a degenerative process in the course of this disease. In this work, we review the different factors underlying both hypotheses, some of which are difficult to categorize in either approach given the controversy and lack of consensus in their interpretation of the available data. Finally, we discuss the need for a non-exclusive alternative model to help understand the available evidence on the origin, course and consequences of the disease.

**Keywords:** Schizophrenia, Abnormal neurodevelopmental hypothesis, Neurodegeneration hypothesis, Psychosis

---

Correspondencia:

Oscar Pino  
Departamento de Psiquiatría  
Hospital General de Granollers  
Benito Menni CASM  
Av. Francesc Ribas, s/n  
08400 Granollers, Barcelona, España  
Tel.: +34-938425035  
Fax: +34-938404994  
Correo electrónico: [opino@hospitalbenitomenni.org](mailto:opino@hospitalbenitomenni.org)

## INTRODUCCIÓN

La etiopatogenia de la esquizofrenia como enfermedad mental ha sido objeto de interés desde principios del siglo XX. Autores como Bender<sup>1</sup> o Watt<sup>2</sup> figuran entre los primeros en aportar datos sobre un desarrollo neural anormal previo a la aparición de la enfermedad. El avance en las técnicas de investigación junto a un creciente interés en la neurobiología, genética, y neurogénesis tanto del desarrollo normal como del patológico, permitieron acumular un gran conocimiento de las anomalías neurales en pacientes de esquizofrenia, las cuales se atribuían generalmente a un neurodesarrollo anómalo. Una gran cantidad de estudios provenientes de diferentes áreas de investigación encuentran en esta teoría una buena explicación de los datos que arrojan, por ejemplo: a) el aumento de la prevalencia de esquizofrenia en interacción con determinados factores pre y/o perinatales, como complicaciones obstétricas o infecciones durante el embarazo; b) alteraciones genéticas que conllevan a una expresión anormal de ciertos procesos neuronales, como una alterada migración neuronal o sinaptogénesis o un crecimiento axonal anormal; c) la presencia de ciertas anomalías físicas menores en pacientes con esquizofrenia, como una menor circunferencia craneal, paladar ojival, orejas de implantación baja y diferencias en los dermatoglifos; y d) diversas alteraciones que surgen durante el desarrollo del individuo, déficits en determinadas habilidades sociales y cognitivas.

Pese a ello, hay varios aspectos de la enfermedad que la hipótesis del neurodesarrollo anormal no ha podido explicar. De hecho Kraepelin en una de las primeras definiciones de esquizofrenia, "dementia praecox"<sup>3</sup>, ya subrayaba los aspectos degenerativos de la misma. Los procesos neurodegenerativos en el cerebro de pacientes con esquizofrenia son evidentes tal y como muestran estudios sobre la presencia de neurotoxicidad, alteraciones morfológicas cerebrales (como la reducción de los lóbulos frontal y temporal y el agrandamiento de los ventrículos), y el hecho de que la medicación antipsicótica parezca frenar el avance de la enfermedad, son algunos ejemplos que apoyarían la idea de que la esquizofrenia sigue un curso degenerativo.

Pese a los avances en investigación gracias a las técnicas de neuroimagen y estudios de genética entre otros, hoy en día aún no existe una teoría concluyente sobre el origen de la esquizofrenia. Con el objetivo de esclarecer hasta qué punto las dos hipótesis descritas son capaces de explicar la etiopatogenia de la patología, se recogen los datos más relevantes aportados por las mismas para intentar clarificar tan intrincado asunto.

## HIPÓTESIS DEL NEURODESARROLLO ANORMAL

El modelo del neurodesarrollo alterado propone que la evolución de la esquizofrenia sigue una evolución dia-

crónica. Según la misma, el individuo nace con unos factores genéticos determinados que, en interacción con ciertos factores medioambientales hacen que no se produzca un desarrollo normal del cerebro, y, en algún momento, la persona puede verse afectada por factores externos o internos que determinen el inicio de la enfermedad<sup>4,5</sup>. De este modo, esta hipótesis de doble impacto sugiere que la acción de un primer factor deletéreo temprano, altera en cierta medida el neurodesarrollo, generando un estado de vulnerabilidad a la acción posterior (más tardía) de un segundo impacto. Será este último el que ocasione las lesiones que provoquen el cuadro psicótico propiamente dicho. En ningún caso es suficiente con la primera presunción, o con el factor tardío; es preciso el concurso de ambas variables<sup>6</sup>. Según esta teoría, las alteraciones biológicas y otras características de la enfermedad estarían presentes en la vida mucho antes del inicio de la sintomatología característica de la patología, pero no se manifestaría hasta alcanzado un determinado grado del desarrollo, al interactuar con ciertos factores medioambientales.

## Alteraciones pre y perinatales

En el año 1988 se realizó un estudio en el que se observó un aumento de la prevalencia de esquizofrenia en los niños de madres en el segundo semestre de gestación durante la epidemia de gripe del año 1957<sup>7</sup>, así como en bebés de madres que habían padecido rubéola durante el embarazo<sup>8</sup>. La estación del nacimiento también parece influir en el desarrollo posterior de esta patología puesto que se observó que la esquizofrenia es entre un 5 y un 8% más frecuente en personas nacidas en primavera o en invierno que en el resto de estaciones<sup>9</sup>.

Asimismo, el lugar de nacimiento parece determinar la aparición de la enfermedad puesto que existe una relación significativamente positiva entre el tamaño de las ciudades de nacimiento y la incidencia de esquizofrenia y otras psicosis, siendo más prevalentes cuanto más grande fuera la ciudad<sup>10</sup>.

Varios estudios se han llevado a cabo sobre la relación entre complicaciones obstétricas y esquizofrenia observando que los individuos que padecen alguna dificultad durante el alumbramiento como hipoxia, una cesárea complicada, el hecho de ser prematuro o la incompatibilidad del Rh, tienen más probabilidades de desarrollar esquizofrenia<sup>11,12</sup>. Sin embargo, no se han de menospreciar los numerosos trabajos que han cuestionado el valor predictivo de dichos hallazgos<sup>13-15</sup>.

## Alteraciones del desarrollo

La presencia de ciertas anomalías físicas menores en personas con esquizofrenia es otro de los factores que

sustenta la hipótesis del neurodesarrollo anormal ya que estas alteraciones, que suelen tener poca importancia respecto a la fisiología o a la apariencia física, se desarrollan durante el primer y principios del segundo trimestre del embarazo, el periodo de mayor desarrollo cerebral; además, estas malformaciones son debidas a un alteración en el ectodermo, lo que implica que comparten su origen embrionario con el del cerebro<sup>16</sup>. Varios metaanálisis se han llevado a cabo al respecto de dichas malformaciones<sup>17,18</sup>, los cuales destacan alteraciones como una menor circunferencia craneal en el momento del nacimiento, sugiriendo la existencia de un retraso en el crecimiento cerebral<sup>19</sup>, las orejas de implantación baja<sup>20</sup>, velo del paladar más alto, la lengua surcada, epicanto, paladar hendido, telecanto y gran brecha entre los primeros y segundos dedos de los pies<sup>18</sup>.

Un gran número de estudios de seguimiento identifica una mayor frecuencia en ciertos retrasos en los hitos del desarrollo infantil y un menor funcionamiento social y de inteligencia general en los niños que posteriormente desarrollaron esquizofrenia<sup>21-23</sup>. Cabe destacar la disfunción motora como uno de los hallazgos más consistentes entre los estudios sobre los precedentes de la esquizofrenia, capaz de distinguir niños y/o adolescentes que posteriormente desarrollarán esquizofrenia<sup>24,25</sup>.

Otras alteraciones presentes en individuos con esquizofrenia que se manifiestan a lo largo del desarrollo son: el coeficiente de inteligencia (CI), que ha sido descrito como menor en niños que posteriormente manifiestan las características clínicas de la esquizofrenia en comparación con otros individuos sanos<sup>27</sup>, aunque la evidencia no es muy concluyente. Varios estudios apuntan a que hay una disminución en el coeficiente intelectual durante la adolescencia, otros, que el rendimiento es mayor en aquellos individuos cercanos a un brote psicótico, o que el CI se deteriora con la transición a la psicosis<sup>27,28</sup>. Aún así, hay que destacar que el CI no parece situarse fuera del rango de la normalidad en los individuos que acaban desarrollando esquizofrenia y que las diferencias resultantes de la comparación con sujetos normales son pequeñas. De este modo, de manera aislada, el valor predictivo del bajo CI es muy modesto, prediciendo sólo el 3% de los casos de esquizofrenia<sup>29</sup>.

### Alteraciones neuroquímicas

El desarrollo del cerebro depende de procesos secuenciales, altamente complejos y organizados por lo que cualquier complicación en los estadios iniciales del desarrollo puede generar enormes anomalías en estadios subsecuentes. En esquizofrenia se ha mostrado fehacientemente que existen alteraciones en algunas señalizaciones moleculares específicas que intervienen en la formación y organización celular y por tanto, estructura y funcionamiento del cerebro. Por ejemplo, se han observado déficits en la expresi-

ón tisular postmortem de la reelina en pacientes con esquizofrenia, siendo este hecho relevante al ser la reelina una proteína que guía a ciertas poblaciones neuronales hacia su lugar apropiado en el cerebro y que se expresa de modo intenso durante el periodo de migración neuronal<sup>30,31</sup>. Asimismo, se ha hallado una reducida adición de ácido polisialílico (PSA) a la molécula de adhesión celular neural (NCAM) en pacientes con esquizofrenia. Esta molécula estaría implicada tanto en el crecimiento axonal como en la sinaptogénesis de las interneuronas y en la formación de circuitos inhibitorios relacionados con el trastorno<sup>32,33</sup>. Por nombrar algunas proteínas que se asume desde hace tiempo estar implicadas en el trastorno son: el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDG)<sup>34</sup>, factor neurotrófico derivado de la glía (FNDG)<sup>35</sup> y factor de crecimiento epitelial (FCE)<sup>36</sup>.

### Genética y ambiente

Podemos afirmar que la genética, el neurodesarrollo y la esquizofrenia están inextricablemente ligados<sup>37</sup>. Todas las moléculas involucradas en el neurodesarrollo, como las mencionadas en el apartado anterior, están controladas por genes específicos relacionados con el desarrollo y con los trastornos de la maduración pre y postnatal del cerebro<sup>38,39</sup>.

La heredabilidad en la patogénesis de la esquizofrenia está estimada entre el 70% y el 85%<sup>40</sup>. Además, se han descubierto numerosas asociaciones entre la esquizofrenia y algunos genes como la neuroregulina 1 (NRG1)<sup>41,42</sup>, la disbindina<sup>43</sup>, el DISC-1<sup>44</sup>, la prolina deshidrogenasa<sup>42,45</sup> y el regulador de la proteína G señalización-4 (RGS4)<sup>40</sup>, lo que confirma la idea de que la esquizofrenia no viene determinada por la expresión de un solo gen. Pero aunque en la etiología de la enfermedad debemos incluir factores genéticos, alrededor de un 60% de las personas afectadas por la misma, nunca han tenido un familiar de primer o segundo grado con este trastorno y además, el grado de concordancia para la esquizofrenia entre gemelos monocigóticos tan sólo llega al 50%<sup>40,46</sup>.

Dado que la herencia por sí sola no puede explicar la etiología de la esquizofrenia, se ha investigado sobre el rol de los factores medioambientales. Ejemplos de estos factores serían los ya comentados previamente sobre alteraciones pre y perinatales, como las infecciones, momento de nacimiento y las complicaciones obstétricas<sup>40</sup>. Además, el estrés<sup>48</sup>, el abuso de sustancias como el cannabis y otras drogas<sup>49</sup>, adversidades sociales durante la infancia y/o adolescencia<sup>50</sup>, aislamiento social<sup>51,52</sup>, son circunstancias que podrían predisponer a la psicosis en individuos vulnerables.

### Alteraciones en el funcionamiento neurocognitivo

A diferencia de otros síntomas, los cognitivos en la esquizofrenia podrían reflejar el curso evolutivo de la enfer-

medad, de tal forma que, si existiera un curso degenerativo del cerebro en la esquizofrenia podría observarse claramente un declive del procesamiento cognitivo de los pacientes (p.e. empeoramiento progresivo de las capacidades de atención/concentración, memoria, lenguaje, etc.). Sin embargo los estudios sobre el curso de la enfermedad no son concluyentes y aunque recientemente se postula un curso a través de estadios clínicos<sup>53</sup> actualmente no se conoce su relación con la afectación en las diferentes funciones cognitivas de pacientes esquizofrénicos. Los datos que ofrecen son ambiguos y no parecen apoyar claramente ni la hipótesis del Neurodesarrollo ni la Neurodegenerativa. Este dilema queda bien descrito en los resultados obtenidos por el recientemente metaanálisis de Napal et al.<sup>54</sup> Estos autores analizaron por separado estudios transversales y longitudinales y compararon grupos de pacientes en sus diferentes fases de la enfermedad: alto riesgo (AR), primeros episodios psicóticos (PEP) y esquizofrenia crónica (EC). Encontraron que dependiendo del tipo de estudio empleado los resultados indicaban deterioro progresivo de las funciones cognitivas, como en el caso de los estudios transversales o, estabilidad del deterioro una vez iniciada la enfermedad, como en el caso de los estudios longitudinales. Son varios los estudios que muestran que pacientes con PEP tienen un rendimiento cognitivo inferior que aquellos en estado de AR y al mismo tiempo superior que los pacientes con EC<sup>55-58</sup>. Sin embargo, aquellos estudios que han llevado un seguimiento de los mismos pacientes a lo largo de los años muestran que el deterioro que presentan los pacientes no es progresivo<sup>59,60</sup>. En conjunto, los estudios sobre el tema parecen indicar que existe un déficit cognitivo general en todas las áreas y aunque no es posible definir un perfil característico de deterioro cognitivo en esquizofrenia, es evidente ya desde la fase prodrómica de la enfermedad<sup>54</sup>. Estudios metaanalíticos sobre cognición antes y en las primeras fases de la enfermedad coinciden en que la atención, memoria y funciones ejecutivas están más deterioradas que en controles<sup>61,62</sup>. Existen muchas limitaciones a la hora de estudiar el curso del deterioro cognitivo en esquizofrenia, como es la influencia de la medicación, la heterogeneidad de la sintomatología y de la evolución de la enfermedad, la variedad de métodos e instrumentos de análisis empleados para medir la cognición, etc.

## HIPÓTESIS DE LA NEURODEGENERACIÓN

Esta hipótesis se centra en el hecho de que el trastorno de la esquizofrenia se caracteriza por ser un trastorno crónico y progresivo del sistema nervioso, que implica cambios bioquímicos que conducen a distintos síndromes clínicos, afecta a la pérdida de función neurológica y deterioro del comportamiento<sup>63</sup>.

La psicosis casi siempre surge en la adolescencia tardía o adultez temprana, generalmente entre los 18 y los 25 años, cuando la corteza prefrontal está aún en desarrollo. Todavía

no entendemos todos los cambios en el desarrollo cortical normal de este período por tanto en lo que concierne a la esquizofrenia tampoco está del todo claro. Al examinar el curso clínico de la enfermedad, vemos que algunos pacientes tienen un curso crónico, con una probabilidad de deterioro que se correlaciona con el número de períodos y la duración de los síntomas positivos<sup>64</sup>. El curso estático es poco frecuente en esquizofrenia, siendo las mejorías aún menos frecuentes. La recuperación sostenida ocurre en menos del 14% de los pacientes y generalmente dentro de los primeros cinco años después de una episodio psicótico<sup>65</sup>.

## Alteraciones estructurales y conectividad cerebral

Varios estudios morfológicos apoyan la existencia de cambios en el cerebro de los pacientes con esquizofrenia que podrían estar reflejando el efecto degenerativo que tiene la enfermedad sobre el cerebro. Uno de los hallazgos más significativos es la reducción del lóbulo temporal, que fue hallada en un 74% de los estudios realizados mediante resonancia magnética funcional (RMF)<sup>66,67</sup>. El volumen del lóbulo frontal también ha sido descrito como diferente, teniendo las personas afectadas por la patología un menor volumen comparado con controles sanos, tal y como se muestra en el 59% de los estudios revisados<sup>68</sup>. Otros estudios de pacientes con esquizofrenia muestran que tenían un volumen hipocampal menor que individuos sanos de su misma edad, además la reducción del volumen era mayor en pacientes ancianos que jóvenes<sup>69</sup>. En un metaanálisis de estudios longitudinales llevado a cabo por Shenton y cols. vieron también diferencias en áreas como el hipocampo, los ganglios basales o cavum septum pellucidum entre individuos sanos y pacientes con esquizofrenia a lo largo del tiempo<sup>70</sup>. Estudios longitudinales nos muestran también que existe una reducción anual del tálamo del 7% en adolescentes con esquizofrenia<sup>71</sup>. Reducciones considerables del tamaño en estas áreas cerebrales reflejan la existencia de una pérdida de sustancia blanca y sustancia gris en pacientes con el trastorno de esquizofrenia. Estos, junto a un agrandamiento de los ventrículos conforman los hallazgos más consistentes de la literatura sobre el tema<sup>72</sup>. Un incremento del ventrículo lateral fue localizado en el 80% de los estudios así como un agrandamiento del tercer ventrículo fue avalado por el 73% de estudios<sup>73</sup>. Estas diferencias se han localizado recientemente en primeros episodios psicóticos y también se han mostrado en pacientes con inicio temprano de la enfermedad, lo cual sugiere que el proceso degenerativo se da desde las primeras fases del trastorno<sup>72-74</sup>.

La gliosis cerebral es otro indicativo de degeneración neuronal ya que este tipo de células dan respuesta de determinadas lesiones neuronales y se observa en cerebros con trastornos neurodegenerativos. Estudios postmortem muestran que existe ausencia de gliosis en pacientes con esquizofrenia<sup>75</sup>, lo cual apuntaría en contra de la hipó-

tesis neurodegenerativa, sin embargo, los resultados no son concluyentes. Recientemente en una revisión de estudios postmortem llevada a cabo por Schnieder et al. mostraron diferencias, aunque no concluyentes, en astroitosis y microgliosis de cerebros con esquizofrenia, y concluyen que no hay que menospreciar los hallazgos positivos ya que ambos tipos de gliosis son comunes en la autopsia de los cerebros, sobre todo los de mediana edad en adelante, por lo que es necesario llevar a cabo más estudios con pacientes jóvenes<sup>76</sup>. Los datos parecen ser más claros en lo que concierne a otro tipo de glía, los oligodendrocitos. Parece ser que este tipo de gliosis si se observa en esquizofrenia<sup>77</sup> y puede interpretarse como una respuesta alterada ante un proceso patológico en el cerebro. Bartzokis et al. proponen que el mecanismo alterado observado en el proceso de mielinización en esquizofrenia, podría ser el factor precipitante de la pérdida de sustancia blanca en la corteza prefrontal<sup>78</sup>, esta mielinización se lleva a cabo por células gliales como la oligodendroglía que acabamos de comentar, para mantener y fortalecer los axones y las conexiones<sup>72,78</sup>. Estos autores también sostienen que una reducida formación de sinapsis inhibitorias y una excesiva poda de las sinapsis excitatorias a lo largo del curso de la enfermedad serían los responsables de la pérdida de sustancia gris cerebral observada en esquizofrenia, sobre todo en los lóbulos frontales, y del desequilibrio observado entre excitación-inhibición en la corteza prefrontal<sup>72</sup>. Estos datos apoyan la hipótesis de la neurodegeneración ya que la poda, viene a ser una forma de degeneración, retracción o excreción exagerada de axones<sup>79</sup>. Otro mecanismo que explicarían la degeneración progresiva en esquizofrenia es la disminución de la neuroplasticidad, un deterioro en la actividad de las espinas dendríticas y las sinapsis, donde la fuerza de conducción estaría deteriorada por la debilitación de las conexiones y reducción de las espinas dendríticas, generando la consecuente reducción de neuropilo (ovillo denso de terminales axónicos, dendritas y células gliales)<sup>80</sup>. Debe existir una forma sutil de apoptosis de las dendritas terminales y sinapsis individuales para causar eliminación sináptica y disminución del tamaño del soma neuronal sin generar la muerte celular<sup>72,81</sup>.

Resaltando la idea de que la esquizofrenia trata de una enfermedad de la conectividad varios estudios destacan una alteración en la *Default Mode Network* y en adelante DMN, puede definirse como una línea base de actividad neuronal donde el sujeto esta en reposo sin pensamientos dirigidos a ninguna meta en concreto<sup>82</sup>. Se ha comprobado que la DMN está claramente relacionada con la esquizofrenia donde existe una desconexión, desintegración y desincronización de la red en comparación con individuos sanos<sup>83</sup>, al igual que ocurre en enfermedades degenerativas como el Alzheimer, donde la falta de integridad de la DMN es un biomarcador de depósitos de proteína cerebral, a los cuales la red es especialmente sensible<sup>84,85</sup>.

## Alteraciones químicas

Una de las variables sobre las que se sustenta la hipótesis de la neurodegeneración es la presencia de alteraciones químicas<sup>86</sup>.

Se ha mostrado, por ejemplo, que la dopamina está implicada en procesos de proliferación, migración y poda neuronal, así como en procesos de estrés oxidativo y excitotoxicidad que producen neurodegeneración<sup>87</sup>. Aunque la hipótesis de la dopamina fue ampliamente reconocida por sus altas concentraciones en cerebros de pacientes con esquizofrenia y responder ante determinados fármacos antagonistas, resultó ser insuficiente para explicar la etiología de la esquizofrenia.

En los últimos años han ido ganando importancia los estudios sobre los receptores tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Estos receptores están implicados en la neurotransmisión del glutamato y parece ser que la disfunción de sus receptores NMDA, generan síntomas muy parecidos a la esquizofrenia, como se observa con la administración de antagonistas como la ketamina<sup>88</sup> y en sentido contrario, con la administración de co-agonistas, como la glicina, que generan mejorías en la sintomatología esquizofrénica<sup>86,88,89</sup>. Esta teoría, que generalmente se conoce como "hipótesis de la hipofunción de los receptores de NMDA" apoya la idea de la neurodegeneración por la muerte neuronal inducida por una excesiva liberación de glutamato y sobreactivación de los receptores NMDA, lo cual se conoce como excitotoxicidad<sup>90</sup>. El elevado influjo de sodio y calcio a través de los canales NMDA dependientes de glutamato producen una liberación excesiva de radicales libres, generando estrés oxidativo y propiciando así la muerte neuronal<sup>91-93</sup>.

La hipótesis de los receptores NMDA y la dopaminérgica están estrechamente relacionadas, ya que se ha visto que la hipofunción de los receptores NMDA podría ser responsable de una situación hiperdopaminérgica, e inversamente, la administración de antagonistas dopaminérgicos parece influir en la función de los receptores NMDA<sup>94</sup>.

Por otro lado la hipótesis gabaérgica considera que una alteración en este sistema de transmisión llevaría a una disminución del control inhibitor que ejerce el GABA sobre las vías dopaminérgicas<sup>95</sup>. El grupo de Lewis de la Universidad de Pittsburg, pionero en este campo de estudio, ha visto que las células piramidales de la corteza y las llamadas células candelabro o interneuronas adyacentes gabaérgicas son más vulnerables a la muerte neuronal en esquizofrenia<sup>95</sup>. Estas neuronas, son características de la corteza prefrontal y en esquizofrenia presentan cuerpos más pequeños y menos espinas dendríticas que en sujetos sanos. Se sospecha que el proceso de poda o eliminación de sinapsis en pacientes con esquizofrenia no discrimina y elimina tanto sinapsis débiles como potentes<sup>96</sup>, o bien puede que las sinapsis en esquizofrenia no sean lo suficientemente robustas como para

afrontar el proceso de poda neuronal<sup>97</sup>. Por otra parte parece haber una reducción en la neurotransmisión gabaérgica entre las neuronas candelabro y las neuronas piramidales que afectaría al desarrollo de las neuronas y la eficacia de sus conexiones, siendo estas más débiles y por tanto más vulnerables a la poda neuronal<sup>95</sup>.

Además de las alteraciones de neurotransmisión química, existen marcadores de apoptosis (o muerte celular programada genéticamente de las neuronas) que parecen estar elevados en la esquizofrenia. Estos marcadores nos indican que una hiperfunción apoptótica podría también apoyar el proceso degenerativo en esquizofrenia<sup>98</sup>. Las células que no quedan expuestas de modo suficiente a factores tróficos, o las que quedan bajo la acción de serotonina o glutamato, inician los pasos que conducen a la muerte celular por apoptosis a través de la activación de reacciones en cascada de proteínas como la Ccl2-Bax-Caspasa<sup>37</sup>. Un alto índice de Bax/Bcl-2 es indicativo de mayor vulnerabilidad a apoptosis y los pacientes con esquizofrenia crónica muestran un cociente de Bax/Bcl-2 un 50% mayor que el de población no psiquiátrica<sup>67</sup>. Este hecho podría provocar que los pacientes con esquizofrenia fueran más proclives a sufrir muerte neuronal.

## Tratamiento con antipsicóticos

Aunque existe una amplia colección de estudios sobre el posible efecto antipsicótico sobre el curso de la esquizofrenia, lo cierto es que no existe un consenso ampliamente aceptado que apoye una u otra hipótesis sobre la esquizofrenia.

Algunos autores han sugerido que el tratamiento farmacológico suprime los síntomas de la enfermedad pero no altera el curso o el potencial de progresión de la misma<sup>71,99,100</sup>. Sin embargo hay estudios que apuntan a que los antipsicóticos pueden actuar como neuroprotectores del sistema nervioso<sup>78,101-104</sup>, prevenir<sup>105</sup> o incluso mejorar el curso de la enfermedad<sup>106</sup>. Por ejemplo Bartzokis et al.<sup>78</sup>, concluyen que a largo plazo la risperidona inyectada puede prevenir la caracterizada pérdida de sustancia blanca cerebral en pacientes esquizofrénicos. Además existen estudios que vieron que si se daban periodos largos de síntomas psicóticos activos antes del primer tratamiento, la posterior evolución del paciente era peor y por tanto sería aconsejable la intervención farmacológica temprana para mejorar el pronóstico de la enfermedad<sup>107,108</sup>. Además algunos estudios han mostrado que la progresiva pérdida de densidad frontal que caracteriza a los pacientes con esquizofrenia parece empeorar con el número de episodios psicóticos experimentados y que, con medicación antipsicótica atípica se pueden atenuar estos cambios<sup>109</sup>. De hecho algunos estudios sostienen que aquellos pacientes que responden bien al tratamiento presentan menos síntomas negativos y mejor rendimiento cognitivo<sup>78,104</sup>.

Recientes estudios sobre el tratamiento a corto y largo plazo en esquizofrenia llevados a cabo por Harrey, afirman que los pacientes que interrumpen el tratamiento tienen más recaídas que aquellos que lo mantienen, esto nos revela el poder estabilizador que tiene la medicación sobre el curso de la enfermedad<sup>110</sup>. Sin embargo, los autores señalan la emblemática situación de que a pesar de la importancia del mantenimiento del tratamiento, a largo plazo este puede generar un reajuste biológico que haga disminuir su eficacia llegando a ser inefectivo o incluso dañino. En otras palabras, el organismo se habitúa a la medicación y lo hace más vulnerable a las recaídas cuando este se interrumpe<sup>111</sup>. Los autores llevaron a cabo un seguimiento durante 2 años de pacientes en sus primeros episodios sin tratamiento farmacológico y pacientes con esquizofrenia crónica el cual reveló que la mejora máxima sintomática se produce dentro de los primeros 6 meses de tratamiento y que la progresión de la enfermedad puede atenuar la eficacia del tratamiento, tanto en primeros episodios como en pacientes con esquizofrenia crónica<sup>112</sup>.

Ahondando más en la controversia en los resultados farmacológicos, cabe comentar que varios estudios experimentales en sujetos no humanos han mostrado efectos neutros, neurotóxicos y neurodegenerativos de los antipsicóticos sobre el cerebro<sup>113-119</sup>. En lo referente a estudios con pacientes, el reciente metaanálisis llevado a cabo por Fusar-Poli et al. los autores analizaron diferentes estudios longitudinales de RMF y concluyeron que la progresiva pérdida de sustancia gris que caracteriza a pacientes con esquizofrenia empeora en aquellos que han tenido un tratamiento antipsicótico prolongado<sup>120</sup>. Sin embargo algunos estudios apuestan por que el tratamiento no tiene efectos sobre el volumen cerebral<sup>99</sup>.

## DISCUSIÓN

### Críticas a la adopción de una de las hipótesis

Diferentes áreas de investigación han invertido un gran esfuerzo en arrojar luz sobre la etiología y el curso de la esquizofrenia, sin embargo, no hay todavía una teoría o hipótesis que acomode todos los datos de forma satisfactoria. Para poder concebir la enfermedad como un trastorno del desarrollo deberían encontrarse evidencias claras de un inicio temprano, no tratable y estático. Por otro lado, la evidencia que apoyaría que la esquizofrenia es un trastorno neurodegenerativo se hallaría en datos histopatológicos de degeneración neuronal y de deterioro cognitivo progresivo<sup>39</sup>, sin embargo, como hemos expuesto, la mayoría de los factores estudiados pueden ser explicados por la teoría del desarrollo o por la degenerativa y según el punto de vista que se opte, los datos quedan mejor o peor explicados. Por ejemplo, cuando la esquizofrenia es vista como un trastorno del desarrollo, los factores relacionados con la genética,

alteraciones pre y perinatales, factores medioambientales, etc. son convenientemente entendidos. Por otro lado, evidencias vinculadas a las alteraciones estructurales, químicas o de conectividad cerebral quedan mejor explicadas a través de un modelo degenerativo. Sin embargo, los resultados de algunos estudios son cuestionables y no dejan clara su aportación hacia uno u otro bando, como por ejemplo sucede con los estudios sobre el tratamiento antipsicótico y el funcionamiento cognitivo.

Es muy difícil que la gran cantidad de evidencia disponible sobre la esquizofrenia quede satisfactoriamente explicada a través de un único modelo, rígido y contundente, basado meramente en el neurodesarrollo o la neurodegeneración. El escepticismo a la hora de proponer modelos alternativos que expliquen la enfermedad y la falta de propuestas integradoras de ambos modelos puede acarrear un descuido del principal objetivo de la ciencia, que es en última instancia hallar explicación a las evidencias, y por ende, entender la verdad.

Teniendo en cuenta que la presencia de una alteración en el neurodesarrollo no excluye la posibilidad que exista al mismo tiempo un proceso neurodegenerativo y viceversa, las teorías de neurodegeneración podrían explicar muchas características respecto al curso de la enfermedad y de aparición más tardía, mientras que la hipótesis de neurodesarrollo podría explicar muy bien factores relacionados con el origen y estadios iniciales<sup>6</sup>. Esta reflexión ha dado lugar en los últimos tiempos a concebir la patogénesis de la esquizofrenia como un *trastorno del neurodesarrollo progresivo*<sup>39,121,122</sup>.

### Modelo integrador: trastorno del neurodesarrollo progresivo

En base a los estudios revisados, en el presente apartado nos atrevemos a abogar por un modelo alternativo, que define la esquizofrenia como una enfermedad donde el desarrollo se encuentra alterado y que cursa de forma heterogénea y variable. Por definición se trata de una enfermedad que evoluciona durante todo el curso vital, sin embargo, no quedaría catalogada por una progresión continua, en el sentido de un proceso neurodegenerativo primario, sino que iría progresando transitoriamente en etapas<sup>79</sup>, generando subgrupos de pacientes en función de la evolución de la enfermedad. Por tanto, habría pacientes que mejorarían, otros que empeorarían y otros que quedarían estabilizados<sup>110</sup>. Por lo general, las etapas iniciales de la enfermedad no distinguirían de un desarrollo normal sano y las etapas finales se asemejarían a las enfermedades degenerativas donde las capacidades se encuentran gravemente deterioradas en comparación con sujetos controles<sup>54</sup>. En este modelo la esquizofrenia no sería neurodegenerativa en el sentido tradicional, lo cual no implicaría que se tratase de un trastorno puramente del neurodesarrollo<sup>123</sup>. Por tanto, esta teoría acepta-

ría las siguientes premisas en el estudio de la esquizofrenia: 1) comienza prenatalmente; 2) progresa hasta alcanzar un umbral crítico; 3) causa pérdida progresiva de masa cerebral que se ralentiza con los años y 4) causa un deterioro cognitivo y funcional<sup>122</sup>.

### Futuros estudios

Más esfuerzos deberían dirigirse a conocer el curso de esta enfermedad. Se ha prestado relativamente poca atención a los procesos neurodegenerativos, a pesar de la evolución clínica de la enfermedad y el hecho de que en el ámbito clínico, la mayoría de los pacientes experimentan diversos grados de deterioro cognitivo y de comportamiento<sup>46</sup>. Esto se debe a la concepción que tradicionalmente se tiene de la neurodegeneración. Es muy posible, sin embargo, que el verdadero curso de la enfermedad este oscurecido por varios factores como son las complejidades metodológicas, histológicas, de imaginación, también por la falta de estandarización de pruebas de evaluación, la heterogeneidad de las muestras (aguda, crónica, estable...), los efectos potenciales de tratamiento, etc. A esto se le suma el insuficiente seguimiento longitudinal de los estudios actuales<sup>54</sup>. Al igual que el inicio de la enfermedad se ve influenciado por factores genéticos y ambientales, su evolución también, y esto es algo que debe dilucidarse para garantizar el éxito de futuras intervenciones y prevenciones, así como para conocer mejor la etiopatogenia de la enfermedad<sup>124</sup>.

### CONCLUSIÓN

Hemos visto como los factores implicados en la etiopatogenia de la enfermedad son múltiples y su integración resulta complicada puesto que algunos hallazgos no son concluyentes, replicables, o incluso pueden llegar a ser, en ocasiones, contradictorios. Quizá esta multiplicidad de variables y resultados es subyacente a una etiopatogenia de la esquizofrenia también múltiple, que sólo se puede descifrar mediante la integración de varias hipótesis. Debemos mantener una visión amplia respecto a los posibles modelos explicativos de la enfermedad que no nos conduzca a sesgar información y que ayude a potenciar nuevos y futuros estudios para descifrar el origen y el curso de este complejo entramado de síntomas, donde en función de determinadas variables todavía por investigar, podamos establecer subgrupos de pacientes con esquizofrenia con patrones de desarrollo o "trayectorias" de evolución diferentes.

### AYUDAS Y FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por el Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació de la Generalitat de Catalunya (2009SGR00822) y por el Ministerio de Economía y Competitividad (PSI2012-32275).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bender L. Childhood Schizophrenia: Clinical study of 100 schizophrenia children. *Am J Orthopsychiatry*. 1947;17(1):40–56.
2. Watt NF. Patterns of childhood social development in adult schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. 1978 Feb;35(2):160–5.
3. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia* [Internet]. Chicago: Chicago Medical Book Co.; 1919 [cited 2013 Sep 2]. Available from: <http://archive.org/details/dementiapræcox00kraeia>
4. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull*. 2009 May;35(3):528–48.
5. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1228–38.
6. Soriano CRB, García RP, Quintero FJ, Moreno AC, Correas J, Vega M, et al. Etiopatogenia de la esquizofrenia: el valor de la neurobiología, el neurodesarrollo y la neurodegeneración. *Psiquis Rev Psiquiatr Psicol Médica Psicosomática*. 2004;25(6):8–25.
7. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Feb;45(2):189–92.
8. Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, et al. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001 Mar 15;49(6):473–86.
9. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, et al. Effects of Family History and Place and Season of Birth on the Risk of Schizophrenia. *N Engl J Med*. 1999;340(8):603–8.
10. Arnold SE, Talbot K, Hahn C-G. Neurodevelopment, neuroplasticity, and new genes for schizophrenia. *Prog Brain Res*. 2005;147:319–45.
11. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1995 Dec;167(6):786–93.
12. Zornberg GL, Buka SL, Tsuang MT. The problem of obstetrical complications and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2000;26(2):249–56.
13. Crow TJ, Done DJ. Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1992 Sep;161:390–3.
14. Susser E, Lin SP, Brown AS, Lumey LH, Erlenmeyer-Kimling L. No relation between risk of schizophrenia and prenatal exposure to influenza in Holland. *Am J Psychiatry*. 1994 Jun;151(6):922–4.
15. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1080–92.
16. Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Knijnik D, Teruchkin B, Ghisolfi E, Henriques A. Neurodevelopmental risk factors in schizophrenia. *Braz J Med Biol Res*. 2001 Feb;34(2):155–63.
17. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2007 Jan;89(1–3):72–85.
18. Xu T, Chan RCK, Compton MT. Minor Physical Anomalies in Patients with Schizophrenia, Unaffected First-Degree Relatives, and Healthy Controls: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2011 Sep 8;6(9):e24129.
19. Lohr JB, Flynn K. Minor physical anomalies in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Bull*. 1993;19(3):551–6.
20. Sivkov ST, Akabaliev VH, Kaleva NN. Comparative dermatoglyphic study of schizophrenic patients: evidence of the neurodevelopmental model of schizophrenia. *Folia Med (Plovdiv)*. 2009 Sep;51(3):25–30.
21. Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Jan;58(1):24–32.
22. Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005 Oct 1;78(1):27–34.
23. Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999 Sep;156(9):1342–8.
24. Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen M, Leon DA, Murray RM, Jones PB, et al. Increased Risk of Schizophrenia From Additive Interaction Between Infant Motor Developmental Delay and Obstetric Complications: Evidence From a Population-Based Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 2011 Dec;168(12):1295–302.
25. Dickson H, Laurens KR, Cullen AE, Hodgins S. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol Med*. 2012;42(04):743–55.
26. Schenkel LS, Silverstein SM. Dimensions of premorbid functioning in schizophrenia: a review of neuromotor, cognitive, social, and behavioral domains. *Genet Soc Gen Psychol Monogr*. 2004 Aug;130(3):241–70.
27. Kremen WS, Buka SL, Seidman LJ, Goldstein JM, Koren D, Tsuang MT. IQ Decline During Childhood and Adult Psychotic Symptoms in a Community Sample: A 19-Year Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 1998 May 1;155(5):672–7.
28. Leeson VC, Sharma P, Harrison M, Ron MA, Barnes TRE, Joyce EM. IQ Trajectory, Cognitive Reserve, and Clinical Outcome Following a First Episode of Psychosis: A 3-Year Longitudinal Study. *Schizophr Bull*. 2011 Jul 1;37(4):768–77.
29. Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia. *Neuropsychol Rev*. 2005 Jun 1;15(2):73–95.
30. Abdolmaleky HM, Cheng K, Russo A, Smith CL, Faraone SV, Wilcox M, et al. Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 2005 Apr 5;134B(1):60–6.
31. 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 U S A*. 1998 Dec 22;95(26):15718–23.
32. Gómez-Climent MÁ, Guirado R, Castillo-Gómez E, Varea E, Gutierrez-Mecinas M, Gilabert-Juan J, et al. The polysialylated form of the neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) is expressed in a subpopulation of mature cortical interneurons characterized by reduced structural features and connectivity. *Cereb Cortex New York N* 1991. 2011 May;21(5):1028–41.
33. Guirado R, Perez-Rando M, Sanchez-Matarredona D, Castillo-Gómez E, Liberia T, Rovira-Esteban L, et al. The Dendritic Spines of Interneurons Are Dynamic Structures Influenced by PSA-NCAM Expression. *Cereb Cortex* [Internet]. 2013 Jun 17 [cited 2013 Aug 13]; Available from: <http://cercor.oxfordjournals.org/content/early/2013/06/17/cercor.bht156>
34. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2011 Sep;16(9):960–72.
35. Lee K, Kunugi H, Nanko S. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) gene and schizophrenia: polymorphism screening and association analysis. *Psychiatry Res*. 2001 Oct

- 10;104(1):11-7.
36. Futamura T, Toyooka K, Iritani S, Niizato K, Nakamura R, Tsuchiya K, et al. Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry*. 2002;7(7):673-82.
  37. McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II. *Psychiatric genetics and genomics*. Oxford: Oxford University Press; 2004.
  38. Jaaro-Peled H, Hayashi-Takagi A, Seshadri S, Kamiya A, Brandon NJ, Sawa A. Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1. *Trends Neurosci*. 2009 Sep;32(9):485-95.
  39. Gupta S, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian J Psychiatry*. 2010;52(1):21-7.
  40. Gottesman II, Erlenmeyer-Kimling L. Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001 Aug 1;51(1):93-102.
  41. 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;8(5):485-7.
  42. Schwab SG, Knapp M, Mondabon S, Hallmayer J, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, et al. Support for Association of Schizophrenia with Genetic Variation in the 6p22.3 Gene, Dysbindin, in Sib-Pair Families with Linkage and in an Additional Sample of Triad Families. *Am J Hum Genet*. 2003 Enero;72(1):185-90.
  43. Blackwood DHR, Fordyce A, Walker MT, St. Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ. Schizophrenia and Affective Disorders—Cosegregation with a Translocation at Chromosome 1q42 That Directly Disrupts Brain-Expressed Genes: Clinical and P300 Findings in a Family. *Am J Hum Genet*. 2001 Agosto;69(2):428-33.
  44. Fan J-B, Zhang C-S, Gu N-F, Li X-W, Sun W-W, Wang H-Y, et al. Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: A large-scale association study plus meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2005 Jan 15;57(2):139-44.
  45. Mirnics K, Lewis DA. Genes and subtypes of schizophrenia. *Trends Mol Med*. 2001 Jul 1;7(7):281-3.
  46. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*. 1999 Sep 15;46(6):729-39.
  47. Sullivan PF. The Genetics of Schizophrenia. *PLoS Med*. 2005;2(7):e212.
  48. Corcoran C, Walker E, Huot R, Mittal V, Tessner K, Kestler L, et al. The Stress Cascade and Schizophrenia: Etiology and Onset. *Schizophr Bull*. 2003 Jan 1;29(4):671-92.
  49. Hambrecht M, Häfner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1996 Diciembre;40(11):1155-63.
  50. Wicks S, Hjern A, Gunnell D, Lewis G, Dalman C. Social Adversity in Childhood and the Risk of Developing Psychosis: A National Cohort Study. *Am J Psychiatry*. 2005 Sep 1;162(9):1652-7.
  51. Thornicroft G, Bisoffi G, De Salvia D, Tansella M. Urban-rural differences in the associations between social deprivation and psychiatric service utilization in schizophrenia and all diagnoses: a case-register study in Northern Italy. *Psychol Med*. 1993 May;23(2):487-96.
  52. Starr Jr. RH, Dubowitz H. Chapter 41 - SOCIAL WITHDRAWAL AND ISOLATION. In: William B. Carey, MD, Allen C. Crocker, MD, William L. Coleman, MD, et al., editors. *Dev-Behav Pediatr* Fourth Ed [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders, 2009 [cited 2013 Aug 14]. p. 397-406. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416033707000419>
  53. Iriondo MR, Salaberria K, Odrozola EE. Análisis y tratamiento psicológico de la esquizofrenia en función de los estadios clínicos. *Actas Españolas Psiquiatr*. 2013;41(1):52-9.
  54. Napal O, Ojeda N, Sánchez P, Elizagárate E, Peña J, Ezcurra J, et al. The course of the schizophrenia and its impact on cognition: a review of literature. *Actas Españolas Psiquiatr*. 2012 Aug;40(4):198-220.
  55. Simon AE, Cattapan-Ludewig K, Zmilacher S, Arbach D, Gruber K, Dvorsky DN, et al. Cognitive Functioning in the Schizophrenia Prodrome. *Schizophr Bull*. 2007 May;33(3):761-71.
  56. Brewer WJ, Francey SM, Wood SJ, Jackson HJ, Pantelis C, Phillips LJ, et al. Memory Impairments Identified in People at Ultra-High Risk for Psychosis Who Later Develop First-Episode Psychosis. *Am J Psychiatry*. 2005 Enero;162(1):71-8.
  57. Joyce EM, Hutton SB, Mutsatsa SH, Barnes TRE. Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2005 Dec;187:516-22.
  58. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Aug;56(8):749-54.
  59. Keefe RSE, Perkins DO, Gu H, Zipursky RB, Christensen BK, Lieberman JA. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2006 Dec;88(1-3):26-35.
  60. Reichenberg A, Caspi A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, Murray RM, et al. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *Am J Psychiatry*. 2010 Feb;167(2):160-9.
  61. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2009 May;23(3):315-36.
  62. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jun 1;69(6):562-71.
  63. Hardy J, Gwinn-Hardy K. Genetic classification of primary neurodegenerative disease. *Science*. 1998 Nov 6;282(5391):1075-9.
  64. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991;17(2):325-51.
  65. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Mar;161(3):473-9.
  66. Keshavan MS, Haas GL, Kahn CE, Eduardo Aguilar, Dick EL, Schooler NR, et al. Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: Progressive, static, or reversible? *J Psychiatr Res*. 1998 May 1;32(3-4):161-7.
  67. Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Miller P, Best JJK, et al. Temporal lobe volume changes in people at high risk of schizophrenia with psychotic symptoms. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2002 Aug;181:138-43.
  68. Hulshoff Pol HE, Kahn RS. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008 Mar;34(2):354-66.
  69. Chakos MH, Schobel SA, Gu H, Gerig G, Bradford D, Charles C, et al. Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2005 Jan;186:26-31.
  70. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001 Apr 15;49(1-2):1-52.

71. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*. 1994 Oct;151(10):1409–16.
72. Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho B-C. Progressive Brain Change in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct 1;70(7):672–9.
73. Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nord J Psychiatry*. 2009;63(3):196–201.
74. Cahn W, Pol H, Lems EE, et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: A 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Nov 1;59(11):1002–10.
75. 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 Feb;25(1):48–53.
76. Schnieder TP, Dwork AJ. Searching for Neuropathology: Gliosis in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011 Enero;69(2):134–9.
77. Dwork AJ, Mancevski B, Rosoklija G. White matter and cognitive function in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 2007 Aug;10(4):513–36.
78. Bartzokis G, Lu PH, Amar CP, Raven EP, Detore NR, Altschuler LL, et al. Long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia: differential impact on white matter myelination trajectory. *Schizophr Res*. 2011 Oct;132(1):35–41.
79. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):187–93.
80. Black JE, Kodish IM, Grossman AW, Klintsova AY, Orlovskaya D, Vostrikov V, et al. Pathology of layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):742–4.
81. Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA, Jarskog LF. Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Jan 1;81(1):47–63.
82. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci*. 2001 Jan 16;98(2):676–82.
83. Woodward ND, Rogers B, Heckers S. Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011 Aug;130(1-3):86–93.
84. Vergara E F, Behrens MI. Default mode network and Alzheimer's disease. *Rev Médica Chile*. 2013 Mar;141(3):375–80.
85. Sporns O. *Networks of the Brain*. MIT Press;
86. Giménez C. Bases moleculares de la esquizofrenia. *An Real Acad Nac Farm [Internet]*. 2013 [cited 2013 Aug 4]. Available from: <http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1379>
87. Gaur N, Gautam S, Gaur M, Sharma P, Dadheech G, Mishra S. The biochemical womb of schizophrenia: A review. *Indian J Clin Biochem IJCB*. 2008 Oct;23(4):307–27.
88. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Dec;52(12):998–1007.
89. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1991 Oct;148(10):1301–8.
90. Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Escoto-Delgadillo M, Vazquez-Valls E, González-Castañeda RE, Beas-Zarate C. Estructura y función de las subunidades del receptor a glutamato tipo NMDA. *Neurología*. 2012 Jun;27(5):301–10.
91. Ayala Grosso C. Hipofunción de los receptores de NMDA inducida por el maleato de dizocilpina (MK801). Modulación de calpains y el metabolismo de aminoácidos neurotransmisores. *Rev Fac Farm*. 2011 May 17;72(1):23–36.
92. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*. 1993 Oct 29;262(5134):689–95.
93. Cascales Angosto M, González González P. Factores implicados en la patogénesis de la enfermedad de alzheimer. *Estrés oxidativo*. *Monogr Real Acad Nac Farm [Internet]*. 2009 Apr 3 [cited 2013 Aug 24];0(0). Available from: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/822>
94. Giménez C, Zafra F. Hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia. *Monogr Real Acad Nac Farm [Internet]*. 2009 [cited 2013 Aug 4]; Available from: <http://anales.ranf.com/index.php/mono/article/view/915/883>
95. Lewis DA. Neuroplasticity of excitatory and inhibitory cortical circuits in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009 Sep;11(3):269–80.
96. Volk DW, Lewis DA. Prefrontal Cortical Circuits in Schizophrenia. In: Swerdlow NR, editor. *Behav Neurobiol Schizophr Its Treat [Internet]*. Springer Berlin Heidelberg; 2010 [cited 2013 Aug 24]. p. 485–508. Available from: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854\\_2010\\_44](http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2010_44)
97. Glausier JR, Lewis DA. Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience*. 2012 Apr 27;
98. Boyajyan AS, Chavushyan AS, Zakharyan RV, Mkrtchyan GM. Markers of apoptotic dysfunctions in schizophrenia. *Mol Biol*. 2013 Aug 15;47(4):587–91.
99. Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutiérrez D, Ortiz-García de la Foz V, Ayesa-Arriola R, Gutiérrez A, Tabarés-Seisdedos R, et al. Effect of antipsychotic drugs on cortical thickness. A randomized controlled one-year follow-up study of haloperidol, risperidone and olanzapine. *Schizophr Res*. 2012 Oct;141(1):22–8.
100. Ayesa-Arriola R, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, Roiz-Santiañez R, Martínez-García O, Sánchez-Moreno J, et al. Long-term (3-year) neurocognitive effectiveness of antipsychotic medications in first-episode non-affective psychosis: a randomized comparison of haloperidol, olanzapine, and risperidone. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Jun;227(4):615–25.
101. Keilhoff G, Grecksch G, Bernstein H-G, Roskoden T, Becker A. Risperidone and haloperidol promote survival of stem cells in the rat hippocampus. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010 Mar 1;260(2):151–62.
102. Jann MW. Implications for atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: neurocognition effects and a neuroprotective hypothesis. *Pharmacotherapy*. 2004 Dec;24(12):1759–83.
103. Bartzokis G, Lu PH, Stewart SB, Oluwadara B, Lucas AJ, Pantages J, et al. In vivo evidence of differential impact of typical and atypical antipsychotics on intracortical myelin in adults with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009 Sep;113(2-3):322–31.
104. De Bartolomeis A, Balletta R, Giordano S, Buonaguro EF, Latte G, Iasevoli F. Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics: Correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses. *Psychiatry Res [Internet]*. [cited 2013 Aug 26]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178113003582>
105. Lieberman JA, Kane JM, Sarantakos S, Gadaleta D, Woerner M, Alvir J, et al. Prediction of relapse in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Jul;44(7):597–603.
106. DeQuardo JR, Tandon R. Review Do atypical antipsychotic medications favorably alter the long-term course of schizophrenia? *J Psychiatr Res*. 1998 May 1;32(3-4):229–42.
107. Wyatt RJ, Damiani LM, Henter ID. First-episode schizophrenia.

- Early intervention and medication discontinuation in the context of course and treatment. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998;172(33):77-83.
108. Haas GL, Garratt LS, Sweeney JA. Delay to first antipsychotic medication in schizophrenia: impact on symptomatology and clinical course of illness. *J Psychiatr Res.* 1998 Aug;32(3-4):151-9.
  109. Van Haren NEM, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RCW, Collins DL, et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2007 Oct;32(10):2057-66.
  110. Harrow M, Jobe TH. Does Long-Term Treatment of Schizophrenia With Antipsychotic Medications Facilitate Recovery? *Schizophr Bull.* 2013 Mar 19;sb034.
  111. New Antipsychotics 2013 | Schizophrenia | Harrow and Jobe [Internet]. *Mad Am.* [cited 2013 Aug 26]. Available from: <http://www.madinamerica.com/2013/03/do-antipsychotics-worsen-long-term-schizophrenia-outcomes-martin-harrow-explores-the-question/>
  112. Szymanski SR, Cannon TD, Gallacher F, Erwin RJ, Gur RE. Course of treatment response in first-episode and chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1996 Apr;153(4):519-25.
  113. Pillai A, Dhandapani KM, Pillai BA, Terry AV, Mahadik SP. Erythropoietin Prevents Haloperidol Treatment-Induced Neuronal Apoptosis through Regulation of BDNF. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Sep 5;33(8):1942-51.
  114. Pillai A, Kale A, Joshi S, Naphade N, Raju MSVK, Nasrallah H, et al. Decreased BDNF levels in CSF of drug-naive first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(04):535-9.
  115. Gassó P, Mas S, Molina O, Bernardo M, Lafuente A, Parellada E. Neurotoxic/neuroprotective activity of haloperidol, risperidone and paliperidone in neuroblastoma cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012 Jan 10;36(1):71-7.
  116. Wang H-D, Dunnivant FD, Jarman T, Deutch AY. Effects of antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of the adult rat. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2004 Jul;29(7):1230-8.
  117. Wakade CG, Mahadik SP, Waller JL, Chiu F-C. Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J Neurosci Res.* 2002;69(1):72-9.
  118. Ukai W, Ozawa H, Tateno M, Hashimoto E, Saito T. Neurotoxic potential of haloperidol in comparison with risperidone: implication of Akt-mediated signal changes by haloperidol. *J Neural Transm.* 2004 Jun 1;111(6):667-81.
  119. Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK. Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology.* 29(6):1063-9.
  120. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Sep;37(8):1680-91.
  121. Rapoport JL, Gogtay N. Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci.* 2011 May;29(3):251-8.
  122. Woods BT. Is Schizophrenia a Progressive Neurodevelopmental Disorder? Toward a Unitary Pathogenetic Mechanism. *Am J Psychiatry.* 1998 Diciembre;155(12):1661-70.
  123. Gross G, Huber G. [Schizophrenia: neurodevelopmental disorder or degenerative brain process?]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2008 May;76 Suppl 1:S57-62.
  124. Harvey PD, Davidson M. Schizophrenia: course over the lifetime. *Neuropsychopharmacol Fifth Gener Prog.* 2002;5:641-55.