

ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LA ESQUIZOFRENIA

Jordi E. OBIOLS*

RESUMEN

Se revisan algunos de los campos de investigación biológica en relación con la esquizofrenia: la genética, la neurofisiología (potenciales evocados), la tomografía axial computadorizada, etc. Además, se ofrecen algunos modelos nosológicos actuales de este trastorno a la luz de las investigaciones biológicas recientes.

ABSTRACT

Some biological aspects of schizophrenia are reviewed: genetics, neurophysiology (evoked potentials), computerized tomography, etc. Modern models of schizophrenia related to these biological findings are also summarized.

INTRODUCCIÓN

Si intentamos responder a la simple pregunta ¿qué es la esquizofrenia? nos damos cuenta de que, a pesar de ser un concepto de casi cien años de antigüedad, estamos todavía lejos de poder dar una definición concreta, precisa y unánime.

¿Por qué después de tantos años y esfuerzos dedicados al estudio de

* Departament de Psicologia de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona.

este cuadro nos hallamos en esta frustrante situación? ¿Qué razón o razones explican el que la esquizofrenia haya escapado una y otra vez a desvelar sus secretos, a ser definida de modo inequívoco, a ser, en definitiva, un término operativo y científicamente válido?

Probablemente la respuesta sea compleja, pero sobresale, de entre las posibles razones, una principal, que afecta no sólo al conocimiento de la esquizofrenia sino, en general, a todo el conjunto de trastornos mentales graves, y que tiene que ver con el grado de desarrollo técnico y epistemológico de la psiquiatría como ciencia. La psiquiatría, en su vertiente investigadora de los trastornos mentales, ha sido fundamentalmente psico-patológica. Es decir, el abordaje de los trastornos mentales ha sido casi exclusivamente «psicológico», fenomenológico, clínico, cuando no filosófico o ideológico. Se ha intentado definir y conocer un trastorno tan complejo como la esquizofrenia describiendo, estudiando y clarificando sus *síntomas* conductuales. Apenas ha habido, hasta años muy recientes, abordajes de otro tipo: bioquímico, neuroanatómico, neurofisiológico, etc. Y aun cuando existían, no prosperaban por falta de resultados positivos. A la psicopatología clásica se le ha exigido no sólo recopilar, estudiar y ordenar la sintomatología esquizofrénica, sino el dar cuenta de toda la enfermedad/trastorno; es decir, se le ha exigido demasiado. Es ejemplar en este sentido la infructuosa (y todavía vigente) búsqueda de síntomas patognomónicos para el diagnóstico de la esquizofrenia. Quien más se acercó al objetivo fue K. Schneider, con sus síntomas de primer rango. Pero incluso este clásico se ha visto refutado por rigurosos estudios, realizados en los años setenta, que han hecho encoger el optimismo de quienes creían, con Schneider, haber encontrado la «fórmula» para diagnosticar la esquizofrenia.

Probablemente debamos concluir que la psicopatología clásica ha cumplido ya su función histórica en el desarrollo de la psiquiatría científica. Ha llegado el momento en que otras disciplinas, otras tecnologías cojan el relevo o, mejor aún, sumen sus esfuerzos en la apasionante tarea del conocimiento de la enfermedad mental.

Este cambio de orientación en la nosología psiquiátrica, que supone una verdadera ruptura epistemológica, está, pues, ligado a la irrupción de las nuevas tecnologías que han surgido en las últimas décadas. Si podemos hablar, o empezar a hablar, de una biología de la esquizofrenia es porque algo empezamos a conocer de la biología del sistema nervioso central. Y ello es posible gracias a técnicas de investigación y ramas básicas de la biología de muy reciente nacimiento. Así, la bioquí-

mica cerebral, con los estudios sobre neurotransmisores y el funcionalismo sináptico; la electroencefalografía computadorizada y los potenciales evocados; las técnicas de visualización y de «mapeo», como el flujo sanguíneo regional, la tomografía de emisión de positrones, la resonancia nuclear magnética; la microscopía electrónica y las técnicas de neuropatología cuantitativa en microanatomía y la tomografía computadorizada en la macroanatomía... Estas, y muchas otras, son algunas de las nuevas tecnologías y abordajes que, poco a poco y dificultosamente, pero de manera firme, nos están proporcionando un conocimiento objetivo y útil del funcionalismo normal y patológico del sistema nervioso humano.

En esta breve revisión, que no tiene ninguna pretensión de exhaustividad, repasaremos algunos de los conocimientos actuales sobre la biología de la esquizofrenia.

GENÉTICA

Sin duda, un pilar fundamental de la concepción biológica de la esquizofrenia ha sido la demostración, indiscutible ya, de su base genética. Queda archivada pues, por estéril y obsoleta, la vieja polémica «herencia-ambiente» sobre la etiología de la esquizofrenia.

La demostración de la transmisión genética de la esquizofrenia se fundamenta en tres tipos de estudios: 1. Estudios de familias de esquizofrénicos, 2. Estudios de gemelos y 3. Estudios de hijos adoptivos.

Los *estudios familiares* en la esquizofrenia de ZERBIN-RUDIN (1972), M. BLEULER (1978) y KARLSSON (1973), entre otros, han establecido las prevalencias y los riesgos de padecer la enfermedad en los distintos grupos de familiares de esquizofrénicos. Así, y simplificando los resultados, a veces notablemente discrepantes, los riesgos de padecer esquizofrenia son:

— población general	1 ‰
— padres de esquizofrénicos	6 a 10 ‰
— hijos (de un padre esquizofrénico)	10 a 12 ‰
— hijos (de dos padres esquizofrénicos)	28 a 40 ‰
— hermanos	8 a 13 ‰

Los estudios de concordancia de esquizofrenia en *gemelos* de GOTTESMAN y SHIELDS (1967) han establecido las siguientes cifras sobre el

riesgo de padecer la enfermedad si uno de los gemelos es esquizofrénico:

— pares dicigóticos	9-26 %
— pares monocigóticos	35-58 %

Estos datos son altamente demostrativos de que la aparición de la sintomatología esquizofrénica está fuertemente supeditada a la dotación genética del individuo y, a la par, demuestra que, por sí sola, la herencia *no* explica toda la causalidad; si así fuera, cabría esperar una concordancia cercana al 100% en gemelos monocigóticos.

La demostración definitiva de la base genética de la esquizofrenia proviene de los estudios de *hijos adoptivos*, especialmente los que utilizaron la muestra danesa, como los de ROSENTHAL (1971) y KETY (1968), a finales de los sesenta.

En este tipo de estudios han sido utilizadas diversas estrategias:

a) Comprobar el índice de esquizofrenia en muestras de hijos de madres esquizofrénicas, separados al nacer y educados en familias normales, y compararlo con muestras de hijos adoptivos de madres normales.

b) Estudiar el índice de esquizofrenia en familiares (hermanos, primos, etc.) de esquizofrénicos que fueron adoptados, y compararlo con los grupos correspondientes sin antecedentes biológicos de esquizofrenia.

c) Comparar grupos de esquizofrénicos adoptados y controles normales adoptados y comprobar retrospectivamente el índice de esquizofrenia en los padres biológicos respectivos.

d) Comparar índices de esquizofrenia en grupos de hijos de padres normales, adoptados por familias con un miembro esquizofrénico, y grupos de hijos de padre(s) esquizofrénico(s), adoptados por familias normales.

Todos estos abordajes han venido a demostrar lo mismo: lo relevante, a la hora de evaluar los índices de esquizofrenia, son los orígenes *biológicos*, que son los que provocarán, en un alto grado, las diferencias en el riesgo de padecer la enfermedad. Las influencias del ambiente/educación familiar quedan relegadas a un discreto segundo plano.

LA ESQUIZOFRENIA COMO PATOLOGÍA SUBCORTICAL

Desde los ya clásicos trabajos de Papez y de McLean, han empezado a clarificarse la organización, el funcionalismo y el papel de las estruc-

turas subcorticales que conocemos como *sistema límbico*. Diversas líneas de investigación apuntan a su importancia (¿etiológica?) en la esquizofrenia.

Sabemos hoy en día que estas estructuras cerebrales juegan un papel determinante en la *emoción*, en la afectividad, y también en funciones «cognitivas» como la memoria a corto término y la *atención*.

Numerosos teóricos de la esquizofrenia han subrayado los trastornos de la concentración/atención como básicos y «nucleares» de la patología esquizofrénica. Por otra parte, es innegable que los trastornos de la afectividad en forma de ansiedad, ambivalencia, aplanamiento, etc. son parte fundamental de la clínica esquizofrénica.

Otra línea de evidencia proviene de la psicopatología de la epilepsia del *lóbulo temporal*. Es conocido que los focos idiopáticos o secundarios, de origen profundo en los lóbulos temporales, y especialmente del lado dominante, ocasionan a menudo una clínica psicótica curiosamente «esquizofreniforme». Esta similitud, que en ocasiones plantea problemas de diagnóstico diferencial al clínico, hace reflexionar sobre el origen «anatómico» de ciertos aspectos de la sintomatología esquizofrénica.

Sin duda, la teoría bioquímica actual más sólida para explicar la esquizofrenia es la *teoría dopamínica*. Actualmente conocemos de forma aceptable la organización de las vías dopaminérgicas cerebrales, incluidos sus orígenes mesencefálicos y sus puntos de terminación.

Los haces mesolímbico y mesocortical son, suponemos, los implicados en el origen y en la expresión de ciertos cuadros psicóticos. Así pues, volvemos a encontrar aquí una relación de las estructuras subcorticales y límbicas con la patología esquizofrénica. También, y de forma harto interesante, nos llama la atención este circuito mesocortical, con importantes terminaciones en los lóbulos frontales. Como veremos, hallazgos biológicos recientes apuntan hacia una «hipofrontalidad» del enfermo esquizofrénico.

Finalmente, los recientes hallazgos de la TAC craneal han demostrado de forma fehaciente la *dilatación de los ventrículos laterales* cerebrales y del tercer ventrículo, al menos en un subgrupo de esquizofrénicos.

Todo ello induce a pensar que el daño o la disfunción de las estructuras límbicas/subcorticales tiene alguna relación (¿cuál?) con las alteraciones conductuales que llamamos esquizofrenia.

TÉCNICAS NEUROFISIOLÓGICAS

Los trabajos, escasos todavía, con técnicas de «mapeo» cerebral y de estudio *in vivo* del funcionalismo cerebral coinciden en lo antes comentado: la hipofrontalidad de los esquizofrénicos. Las publicaciones de INGVAR y FRANZEN (1974), midiendo el *flujo sanguíneo cerebral* por regiones, y los del grupo de BUCHSBAUM (1982), utilizando la tomografía por emisión de positrones, que permite la visualización del grado de *activación metabólica* selectiva de las distintas zonas del cerebro, han llegado a una conclusión similar: los lóbulos frontales y prefrontales de los esquizofrénicos, en estado de reposo, no muestran el mismo grado de activación del flujo sanguíneo y del metabolismo que los controles normales, y estas diferencias no pueden ser explicadas por la medicación u otras variables espúreas.

Otra técnica, la *electroencefalografía computadorizada* (EEGC), también aporta datos a este respecto: la actividad α , típica del estado de reposo en las zonas occipitales de los sujetos normales, desaparece, como patrón global, en los cerebros de esquizofrénicos. En cambio, y también en condiciones de reposo, la actividad eléctrica lenta, tipo delta, muy escasa en sujetos normales, aparece de forma evidente y considerable en las zonas frontales de los esquizofrénicos. Cabe recordar que los sujetos que padecen trastornos vasculares cerebrales muestran dos de los aspectos comentados: baja irrigación en la zona afectada junto con aumento de actividad EEG lenta.

POTENCIALES EVOCADOS

La técnica neurofisiológica de los potenciales evocados (PE) empezó a ser ampliamente utilizada a partir de principios de la década de los sesenta. Esta técnica implica la presentación repetitiva de un estímulo, el registro de la señal EEG durante dicha presentación y el promediado de la señal en los 500-1000 milisegundos siguientes al estímulo. Es decir, se trata de registrar los cambios/potenciales eléctricos de muy bajo voltaje (entre 0 y $10 \mu\text{V}$, aproximadamente) que se producen en el cerebro, a distintos niveles anatómicos y funcionales, como respuesta a un estímulo sensorial procedente del exterior. Para poder captar tan pequeña señal, sumergida en el «mar de fondo» de la señal EEG espontánea, se hace necesaria la presentación repetitiva del estímulo y el posterior pro-

mediaje de todas las respuestas. Este proceso permite eliminar el ruido de fondo y sólo ha sido posible con la aplicación de máquinas computadoras.

La técnica de los PE provee datos temporales, de magnitud y topográficos (como el EEG), pero la relación directa entre estímulo y respuesta la convierte en un instrumento mucho más incisivo que el EEG. Los estímulos pueden presentarse en distintas modalidades sensoriales, típicamente las auditivas, visual y somatosensorial; ello permite estudiar el funcionalismo de los distintos centros subcorticales implicados en la transmisión de la señal eléctrica en cada una de estas vías sensoriales. La neurología, la pediatría, la oftalmología y otras ramas de la medicina ya sacan provecho de este aspecto de los PE.

Por otra parte, la implicación de las áreas corticales, y la relación con los procesos elementales de la cognición (*information processing*), hace de esta técnica un instrumento poderoso para el estudio de la psicología y la psicopatología humanas.

Así entramos en la etapa moderna de los PE, a finales de los setenta y en la década actual, con la aplicación de los llamados *potenciales evocados cognitivos* (PEC), también llamados, en traducción literal del inglés, «potenciales relacionados con eventos» (*event-related-potentials*), al estudio de la esquizofrenia.

De hecho, el primer antecedente de este tipo de metodología, lo encontramos en Sutton, quien, junto a sus colaboradores, publicó en 1965 el primer trabajo sobre el componente tardío de los PE, hoy llamado P300 (SUTTON, 1965). En este estudio, realizado con sujetos normales voluntarios, se demostró la presencia de una onda positiva (de ahí la P) de gran magnitud, alrededor de los 300 mseg., cuando el sujeto se había enfrentado a una situación de incertidumbre. La P300, también llamada P3, por ser la tercera onda positiva de la respuesta evocada cortical, ha sido estudiada en extensión a partir del trabajo pionero de Sutton *et al.*

El llamado *odd-ball paradigm* ha sido el método más ampliamente utilizado en los trabajos sobre la P300. Este paradigma implica al sujeto en la detección de un estímulo auditivo diana, que se halla distribuido al azar en una secuencia en la que hay otro(s) tipo(s) de estímulos. El estímulo diana, que suele ser más infrecuente y de características físicas distintas, provoca la presencia de la P300. Se han detectado dos factores determinantes en la génesis de la P300: la novedad, la incertidumbre o la sorpresa del estímulo para el individuo y su relevancia en el marco de

una tarea previamente asignada. Las dos variables son independientes, y su efecto, aditivo. Así pues, la amplitud de la P300 dependerá de:

- a) probabilidad subjetiva del estímulo;
- b) relevancia del estímulo para la tarea.

Se comprende, de esta manera, que la P300 pueda obtenerse con una «ausencia» de estímulo, si esta ausencia es suficientemente infrecuente en la secuencia de estimulación y el sujeto está dedicado a detectarla.

La latencia de la P300 dependerá del tiempo que tarda el sujeto en categorizar o reconocer el estímulo. La latencia de la P300 aumenta fisiológicamente con la edad, a razón de 1-1,5 mseg./año aproximadamente. La P300 es un componente endógeno de los PE, pues cumple las características siguientes:

1. Aparece y varía en función de la tarea asignada al sujeto.
2. Es independiente de los parámetros físicos del estímulo.
3. Depende de la adecuada vigilancia y atención del sujeto.
4. Es una respuesta no obligatoria ante el estímulo.
- 4.1. Puede ser evocada por la «ausencia» de estímulo.

Otros componentes endógenos de los PE son:

- N 200;
- onda lenta (*slow wave*);
- VCN;
- potencial de anticipación (*readiness potential*), de los cuales la VCN o Variable Contingente Negativa ha sido aplicada extensamente al estudio de la esquizofrenia y de otras condiciones psicopatológicas.

Los conceptos de atención, novedad, capacidad de sorpresa y concentración en una tarea son claves en el estudio de la psicología básica y del procesamiento de la información de la esquizofrenia, especialmente después de los trabajos clásicos de SHAKOW (1962).

Desde el punto de vista conductual es bien conocida la *alteración de la atención* en los sujetos esquizofrénicos, así como la falta de motivación y de respuesta ante lo que se consideran estímulos relevantes.

La aplicación de los PEC al estudio de la esquizofrenia no se podía hacer esperar: en 1972, Roth y Cannon publicaron el primer trabajo de aplicación de la P300 al estudio de la esquizofrenia. Utilizando el *odd-ball paradigm*, se estudiaron 21 sujetos normales y 21 esquizofrénicos. La amplitud de la P300 de los esquizofrénicos era inferior a la

normal, con valores estadísticos muy significativos. Las latencias no mostraron, en cambio, diferencias relevantes.

En sucesivas publicaciones, el grupo de Standford dirigido por Roth, sin duda el grupo más activo en este campo, ha confirmado el hallazgo en esquizofrénicos de un patrón P3 con:

- baja amplitud;
- latencia normal.

La conclusión de los autores es que tales alteraciones neurofisiológicas no son específicas ni, aun menos, patognomónicas de ninguna entidad diagnóstica psiquiátrica. Sin embargo, su presencia objetiva, la posibilidad de cuantificación y su diferente presentación en las diferentes categorías estudiadas permite suponer su futura utilización clínica como índices de orientación diagnóstica.

LA TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADORIZADA CEREBRAL

La aparición de la tomografía axial computadorizada (TAC) del cerebro ha supuesto una verdadera revolución en neuroradiología, desbancando totalmente a la vieja pneumoencefalografía. La TAC es una técnica no invasiva, inocua, de obtención de imágenes de alta precisión. Desde 1976, fecha del primer estudio de TAC con sujetos esquizofrénicos a cargo de Johnstone *et al.*, se ha aplicado en numerosas investigaciones con pacientes psiquiátricos.

La aplicación de la TAC al estudio del cerebro se ha hecho con diversos tipos de medidas y parámetros de diversas regiones anatómicas. Sin embargo, y especialmente en los últimos años, se ha impuesto el llamado cociente ventrículo-cerebral o *ventricular-brain ratio* (VBR). La VBR se obtiene mediante la previa medición planimétrica de las áreas ventriculares máximas y la cerebral del mismo plano. El cociente entre ambos está considerado como el índice aproximativo más fiable del volumen ventricular real. Otras técnicas para medir el grado de atrofia cortical cerebral y cerebelar a través de la dilatación de los surcos y fisuras cerebrales, y de la asimetría hemisférica, no están tan bien establecidas.

El hallazgo más recurrente y consolidado de los estudios de TAC en esquizofrénicos es el de la dilatación de los ventrículos laterales cerebrales. El estudio pionero de este hallazgo fue el del grupo británico de

JOHNSTONE *et al.* (1976). En este estudio se midieron los ventrículos laterales de 17 esquizofrénicos crónicos institucionalizados y se compararon con ocho controles voluntarios. Los pacientes, de cincuenta y ocho años de promedio de edad, tenían una *dilatación ventricular* (DV) significativamente superior a los controles. Además, en este primer estudio se observó una correlación positiva entre el trastorno cognitivo y la DV que sería, en los años siguientes, una de las asociaciones clínicas más estudiadas.

La DV sólo es un aspecto de los hallazgos radiológicos de la TAC en cerebros de esquizofrénicos. La *atrofia cortical* es, sin duda, el segundo hallazgo en frecuencia e importancia después de la dilatación de los ventrículos laterales. WEINBERGER *et al.* (1979) determinaron las anchuras de tres tipos de surcos: la cisura de Silvio, la cisura interhemisférica y los tres surcos corticales mayores. Hallaron dilatación de, al menos, una de estas medidas en 19 de los 60 esquizofrénicos de la muestra. Los otros 15 pacientes psiquiátricos del grupo control no tenían ninguna anormalidad. La edad, la duración de la enfermedad, el tiempo de hospitalización y la VBR no correlacionaron con estas anormalidades corticales. De hecho, nueve de los 19 pacientes con atrofia cortical no presentaban DV. Ello sugiere que los dos hallazgos pueden obedecer a distintas etiologías. En este estudio, los pacientes con DV no presentaban anormalidades en las cisternografías isotópicas practicadas para descartar anormalidades de la circulación del LCR. Un estudio publicado recientemente (OXENSTIERNA, 1984) ha hallado trastornos circulatorios del LCR en 10 esquizofrénicos de una muestra de 30, de treinta y tres años de edad promedio. También se demostraron signos de atrofia cortical en 10 de estos enfermos, pero en este caso tampoco se observó correlación entre el trastorno circulatorio y la atrofia cortical. En cambio, la atrofia cortical estaba significativamente relacionada con la esquizofrenia no familiar.

El sistema ventricular ha sido explorado en detalle, aparte de las medidas de los ventrículos laterales. Hay evidencia de aumento del tamaño del tercer ventrículo en esquizofrénicos, lo cual sugiere que este hallazgo también pueda tener relación con la patología de la esquizofrenia.

Si algo se puede afirmar con respecto a la DV en la esquizofrenia, el hallazgo de la TAC más consistente, es en sentido negativo: ni es diagnóstica de la esquizofrenia, puesto que muchos pacientes no la presentan, ni es específica, puesto que se ha demostrado en pacientes demenciados, psicosis afectivas y alcohólicos. No por ello la DV es menos

interesante o importante como posible marcador biológico de la esquizofrenia. Cuando menos, podemos sospechar que algo ha ocurrido en el cerebro del sujeto que presenta la DV, y que ese algo tiene una fuerza superior a lo que nos pueda indicar cualquier marcador periférico (por ejemplo, la actividad de la MAO plaquetaria). Además, aunque desconocemos los posibles subtipos y sus correspondientes etiologías, la presencia/ausencia de daño estructural cerebral representa una estrategia de investigación viable y de innegable potencial heurístico. Recogemos a continuación las principales conclusiones a las que llega Weinberger en su exhaustiva revisión (1983): 1) Se han podido detectar varias anormalidades inespecíficas en las TAC cerebrales de pacientes esquizofrénicos. Ninguna de ellas es característica de todos los pacientes y la mayoría de ellos no presentan tales taras. Sin embargo, la evidencia de daño estructural cerebral no es inusual y es más frecuente que en sujetos normales. 2) La dilatación ventricular lateral, la atrofia cortical, o ambas a la vez, son los hallazgos más prevalentes. Estas anormalidades no se explican por los tratamientos anteriores y parecen preceder la irrupción de la enfermedad, ya que ocurren en algunos jóvenes en su primer brote esquizofrénico. 3) No queda claro si los pacientes con signos de atrofia pertenecen a un subtipo de la esquizofrenia específico o bien son simplemente ejemplos extremos de un proceso patológico más general. Sin embargo, existe cierta evidencia de que la DV está asociada a un subgrupo de pacientes clínicamente más homogéneo y deteriorado. Aunque la DV podría tener una etiología múltiple, probablemente refleja un trastorno precoz del SNC. 4) Otros hallazgos, como la atrofia cerebelar, la inversión de la asimetría hemisférica y el decremento de la radiodensidad parecen tener menor relevancia clínica y requieren más investigación.

Finalmente, revisaremos el problema de los *subtipos de la esquizofrenia* y el intento de definir subgrupos en base a la homogeneidad de variables no sintomatológicas de tipo biológico (genéticas, neurobioquímicas, neurofisiológicas, etc.) o a la combinación entre ambos tipos de variables.

El grupo de CROW (1980) ha propuesto la división de la esquizofrenia en dos síndromes: tipo I y tipo II. La esquizofrenia tipo I se define por la presencia de síntomas «positivos» de tipo schneideriano, o sea, alucinaciones auditivas y trastornos delirantes, evolución aguda, buena respuesta a los antipsicóticos y buen rendimiento en tests neuropsicológicos.

En el tipo II de Crow se incluirían pacientes de curso crónico, con

síntomas «negativos» (anhedonia, apatía, abulia, etc.), eventual deterioro intelectual, demostrado en tests neuropsicológicos y escasa o nula respuesta a los antipsicóticos (Tabla I).

TABLA I

ESQUIZOFRENIA. SUBTIPOS DE CROW *ET. AL.*, 1980

TIPO I

TIPO II

Síntomas característicos	Alucinaciones, delirios, trastorno del pensamiento. Síntomas «positivos» (Schneider)	Aplanamiento afectivo, pobreza de lenguaje, apatía/abulia, síntomas «negativos» (Bleuler-Kraepelin)
Tipo de enfermedad	Esquizofrenia aguda	Esquizofrenia crónica
Respuesta a los AP	Buena	Escasa
Curso	Reversible	Irreversible
Fisiopatología	Incremento receptores DA	Pérdida celular y cambios estructurales cerebrales
Trastorno intelectual	Ausente	Presente, a veces

Para los autores, existirían diferentes fisiopatologías en esta dicotomía: el tipo I estaría originado por un incremento de los receptores dopamínico-cerebrales, mientras que el tipo II estaría relacionado con cambios estructurales cerebrales. Para esta última hipótesis, Crow se basa en recientes estudios radiológicos que demuestran dilatación ventricular en ciertos esquizofrénicos.

MACKAY *et al.* (1980) proponen una subclasificación muy similar a la de Crow, del cual disienten en lo tocante a la fisiopatología (Tabla II). Los hallazgos de este tipo bioquímico son utilizados por Mackay para proponer un modelo fisiopatológico contrario (Tabla II).

Es importante destacar el énfasis que pone Crow en la calificación de «síndrome» y no «enfermedad» para sus tipos de esquizofrenia. Ello está relacionado con el concepto dinámico/cronológico subyacente a este modelo, en el que un mismo paciente puede, secuencialmente, pade-

TABLA II
ESQUIZOFRENIA. SUBTIPOS
MACKAY ET. AL., 1980

	Esquizofrenia clásica (Kraepelin/Bleuler)	Psicosis agudas no afectivas (Schneider)
Fenómenos clínicos	De tipo «negativo», estado defectual, esquizofrenia simple ± síntomas accesorios	Síntomas floridos de tipo SPR
Diagnóstico	Difícil transversalmente	Fácil y fiable transversalmente
Curso	Crónico sin <i>restitutio ad integrum</i>	Agudo, a veces irrumpe en un estado defectual
Respuesta a los AP	Mala (¿empeoran?).	Buena.
HVA en LCR	Baja.	?
Bioquímica post-mortem	↑ núm. de receptores DA ↑ [DA] cerebral.	? ?
Estructura cerebral	Dilatación ventricular (TAC).	?
Intelecto	Afectado.	?
Clasificación de Crow	Tipo II	Tipo I
Estatus dopaminérgico	¿Hipoactivo?	¿Hiperactivo?

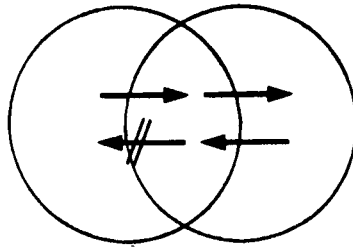
cer ambos síndromes. Crow escribe: «Son particularmente interesantes los cambios que pueden producirse con el paso del tiempo. Así, pacientes con el síndrome tipo I evolucionan adquiriendo síntomas tipo II y, con el tiempo, algunos perderán sus síntomas positivos. Otros pacientes pueden readquirirlos, esto es, experimentar exacerbaciones agudas de la psicosis. Lo que creo infrecuente, y si ocurre sería interesante de notificar, es que pacientes con síntomas negativos (síndrome tipo II) pierdan dichos síntomas una vez establecidos. De acuerdo con mi hipótesis, ello se debe a que tales síntomas están asociados a cambios estructurales del

cerebro» (CROW 1981). En el siguiente esquema se resumen estas hipótesis de Crow.

ESQUIZOFRENIA TIPOS I Y II (CROW, 1981)

Tipo I

Tipo II



Esquizofrenia paranoide
Esquizofrenia de buen
pronóstico
Psicosis esquizofreniforme
Esquizofrenia reactiva

Esquizofrenia hebefrénica

Esquizofrenia simple
El «estado defectual»

Otra interesante aportación dentro de esta línea es la de JESTE *et al.* (1982), quienes practicaron en un grupo de 103 esquizofrénicos crónicos un estudio de siete variables clínicas y biológicas: 1) dilatación ventricular (VBR); 2) adaptación premórbida; 3) respuesta terapéutica a los neurolepticos; 4) actividad de la MAO plaquetaria; 5) rasgos paranoides; 6) ediscinesia tardía, y 7) asimetrías hemisféricas en los TAC cerebrales.

Según los autores, dos variables biológicas, la VBR y la actividad MAO, podrían ser útiles para identificar dos subgrupos distintos de esquizofrénicos crónicos. El subgrupo con dilatación ventricular estaría asociado a mala adaptación premórbida, trastorno neurológico y escasa respuesta al tratamiento; por otro lado, el subgrupo con baja actividad de la MAO estaría caracterizado por presencia de rasgos paranoides y discinesia tardía (Tabla III).

La distinción de ANDREASEN (1982) entre esquizofrenia «positiva» y esquizofrenia «negativa» consiste en una pormenorizada y rigurosa confirmación de la asociación entre los síntomas de uno y otro signo con otras variables clínicas y biológicas. Así, Andreasen encuentra que los

TABLA III
ESQUIZOFRENIA. SUBTIPOS
 JESTE *ET. AL.*, 1982

Características	VBR anormal	Baja actividad MAO plaq.
Rasgos clínicos	Trastornos neurológicos	Síntomas paranoides
Adaptación premórbida	Mala	Variable
Hallazgos bioquímicos	Variable	Prolactina plasma
Respuesta a AP	Escasa	Discinesia tardía
Factores patógenos posibles	Atrofia cerebral	Hiperactividad cateco-laminérgica (especialmente NA)

pacientes con síntomas negativos presentan mala adaptación premórbida, nivel general de funcionamiento social inferior, trastornos de tipo cognitivo, e indicadores de daño cerebral previo y de atrofia cerebral. En cambio, los pacientes con sintomatología positiva presentan mejor adaptación premórbida, mejores niveles generales de funcionamiento social, función cognitiva normal y ausencia de atrofia cerebral. La autora considera la existencia de una tercera categoría, la esquizofrenia «mixta», en la que la mezcla de síntomas positivos y negativos podría ser explicada hipotéticamente de distintas formas: puente de un *continuum* entre los dos tipos extremos, o subtipo distinto a los otros dos, o grupo de pacientes con esquizofrenia positiva que evoluciona hacia la esquizofrenia negativa.

Bibliografía

- ANDREASEN, N.C., 1982, «Negative vs. Positive schizophrenia: definition and validation», *Arch. Gen. Psychiat.* 39, pp. 789-795.
- BLEULER, M., 1978, *The schizophrenic disorders: long-term patient and family studies*, Yale University Press, New Haven.
- BUCHSBAUM, M.S. *et al.*, 1982, «Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia», *Arch. Gen. Psychiat.* 39, pp. 251-259.
- CROW, T.J., 1980, «Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process?», *Brit. Med. J.*, pp. 66-68.

- CROW, T.J., 1981, «Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine», *Brit. J. Psychiat.* 139, pp. 251-254.
- DONGIER, M., 1973, «Event-related slow potentials changes in psychiatry» en S. BOGOCH (ed.), *Biological diagnosis of brain disorders*, Spectrum, Nueva York, pp. 47-59.
- GOTTESMAN, I.I. y SHIELDS, J., 1967, «A polygenic theory of schizophrenia», *Proc. natl. Acad. Sci.* 58, pp. 199-205.
- INGVAR, D.H. y FRANZEN, G., 1974, «Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia», *Acta Psychiat. Scand.* 50, pp. 425-462.
- JESTE, D.V. *et al.*, 1982, «Ex uno multi: subtyping the schizophrenic syndrome», *Biol. Psychiat.* 2, pp. 199-212.
- JOHNSTONE, E.C. *et al.*, 1986, «Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia», *Lancet* 2, pp. 924-926.
- KARLSSON, J.L., 1973, «An Icelandic family study of schizophrenia», *Brit. J. Psychiat.* 123, pp. 594-654.
- KETY, S.S. *et al.*, 1968, «The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics», en «The Transmission of Schizophrenia», D. ROSENTHAL y S. KETY (eds.), *J. Psychiat. Res.* 6, Suppl. 1, pp. 345-362.
- MACKAY, A., 1980, «Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine», *Brit. J. Psychiat.* 137, pp. 379-386.
- OXENSTIERNA, G. *et al.*, 1984, «Evidence of disturbed CSF circulation and brain atrophy in cases of schizophrenic psychosis», *Brit. J. Psychiat.* 144, pp. 654-661.
- ROTH, W.T. y CANNON, M.A., 1972, «Some features of the auditory evoked response in schizophrenics» *Arch. Gen. Psychiat.* 27, pp. 466-471.
- ROSENTHAL, D.P. *et al.*, 1971, «The adopted-away offspring of schizophrenics», *Amer. J. Psychiat.* 128, pp. 307-311.
- SHAKOW, D., 1962, «Segmental set: a theory of the formal psychological deficit in schizophrenia», *Arch. Gen. Psychiat.* 6, p. 17.
- SUTTON, S. *et al.*, 1965, «Evoked potential correlates of stimulus uncertainty», *Science* 150, p. 1187.
- WEINBERGER, D.R. *et al.*, 1979, «Structural abnormalities in the cerebral cortex of chronic schizophrenic patients», *Arch. Gen. Psychiat.* 36, pp. 935-939.
- , 1983, «Neuropathological studies of schizophrenia: a selective review», *Schizophrenia Bull* 9, p. 2.
- ZERBIN-RUDIN, E., 1972, «Genetic research and the theory of schizophrenia», *Int. J. Ment. Health* 1, pp. 42-62.