

Alteraciones volumétricas del sistema nervioso central asociadas a esquizofrenia: una revisión sistemática.

Volumetric alterations of the central nervous system associated with schizophrenia: a systematic review.

Fecha de recepción: 11-06-2022

Fecha de aceptación: 26-01-2024

José Bruno Villalba Miralles

resumen/abstract:

La esquizofrenia es un trastorno heterogéneo. La literatura que la estudia anatómicamente ofrece resultados dispares. Presentamos una revisión sistemática centrada en las últimas dos décadas según directrices PRISMA. Se realizaron búsquedas en las bases de datos Pubmed, Scoop, Web of Science y Scielo. Se seleccionaron 32 metaanálisis y 10 ensayos clínicos. La esquizofrenia se desvela como una entidad múltiple y biológicamente difícil de explicar. Muchas investigaciones coinciden en la presencia de pérdida de materia gris, materia blanca, incremento del tamaño de los ventrículos y alteraciones funcionales del hipocampo. El estudio de alteraciones en otras estructuras cerebrales es objeto de fuertes controversias. Se precisa ampliar conocimiento e incorporar la perspectiva de redes cerebrales para clarificar si se trata de una única entidad con diversos subtipos o un conglomerado de alteraciones distintas.

Schizophrenia is a heterogeneous disorder. The literature that studies it anatomically offers disparate results. We present a systematic review focused on the last two decades according to PRISMA guidelines. Searches were carried out in the databases Pubmed, Scoop, Web of Science and Scielo. 32 meta-analyses and 10 clinical trials were selected. Schizophrenia is revealed to be a multiple entity that is biologically difficult to explain. Many investigations agree on the presence of loss of gray matter, white matter, increase in the size of the ventricles and functional alterations of the hippocampus. The study of alterations in other brain structures is the subject of strong controversy. It is necessary to expand knowledge and incorporate the perspective of brain networks to clarify whether it is a single entity with various subtypes or a conglomerate of different alterations.

palabras clave/keywords:

Esquizofrenia, criterios diagnósticos, neuroanatomía, revisión sistemática.

Schizophrenia, diagnostic criteria, neuroanatomy, systematic review.

Introducción

¿De qué hablamos cuando hablamos de esquizofrenia (EQZ)?

Los primeros intentos de establecer una categoría diagnóstica que explicase esta entidad desde un punto de vista positivista y biológicamente fundamentado se dieron en 1889 cuando Kraepelin estableció su célebre *dementia praecox*. Habrían de transcurrir dos décadas hasta la creación del propio término en 1908 por Eugen Bleuler. A finales del siglo XIX y principios del XX fueron numerosos y reiterados los fracasos en encontrar correlatos anatómico-patológicos a través de estudios *post mortem*. Las autopsias no mostraban lesiones cerebrales concretas (Capone y Martínez, 2013). Quién sabe si a causa de este fracaso,

Correspondencia: josebrunov@yahoo.com

muchos de los futuros intentos clasificatorios de este trastorno optaron por la metodología descriptiva descartando el encuentro de causas anatómicas. Se describieron así categorías a partir de la agrupación de síntomas. Fruto de este esfuerzo fue la ampliamente aceptada clasificación en subtipos fenomenológicos propugnada por las diferentes ediciones del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM), a saber, desorganizada, catatónica, paranoide, indiferenciada y residual. En la actualidad, el propio DSM-5 se ha visto en la tesitura de renunciar a esta clasificación debido a que muchas de las categorías compartían síntomas entre sí y, sobre todo, a la dificultad en la clínica real para establecer diagnósticos medianamente precisos (Tan y Os, 2014). Los criterios diagnósticos DSM permanecen estables respecto a ediciones anteriores: hacen énfasis en la presencia de delirios, alucinaciones, desorganización del pensamiento y/o de la conducta y catatonía (Tan y Os, 2014). No obstante, ni el DSM-5 ni la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) incluyen subtipos clínicos de esquizofrenia (Valle, 2020).

El Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos ha creado el proyecto *Research Domain Criteria* en un esfuerzo por lograr establecer los correlatos fisiológicos entre anomalías estructurales y/o funcionales del sistema nervioso central y los síntomas observados en las patologías comúnmente denominadas psicóticas (Valle, 2020).

Contamos con avanzadas técnicas que nos permiten la observación de estructuras nerviosas con una fiabilidad destacable. Son consideradas ya clásicas la resonancia magnética cerebral (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET). La morfometría basada en vóxeles (MBV) añade a las técnicas de neuroimagen técnicas estadísticas no paramétricas, logrando analizar estructuras cerebrales con una precisión inferior al milímetro. La técnica Free Surfer 12 puede analizar con alta precisión el grosor cortical. El tensor de difusión mapea el movimiento del agua en los tejidos y puede describir la anatomía de la sustancia blanca. El Task fMRI puede medir la actividad cerebral mientras los sujetos realizan tareas cognitivas. Éstas, y otras técnicas han sido utilizadas en una amplia diversidad de estudios científicos para estudiar los correlatos fisiológicos de la EQZ (Biur et al., 2017).

El avance tecnológico ha aportado datos, teorías e hipótesis en un número exponencialmente superior a cualquier época anterior (Saiz et al., 2010). Quedan innumerables interrogantes abiertos. No sabemos interpretar muchos de los hallazgos (Saiz et al., 2010). Ni siquiera podemos afirmar si nos encontramos ante un solo trastorno o lo que entendemos por esquizofrenia aglutina diferentes alteraciones aun no diferenciadas.

En el ámbito de la salud pública sabemos que el tratamiento farmacológico de la EQZ es fundamental. En la práctica sanitaria, los neurolépticos son la intervención de primera línea. Éstos, a largo plazo, también pueden causar daño estructural en el SNC. Se ha de plantear cómo reducir el tiempo y el número de ensayos necesarios hasta encontrar el medicamento diana que causa mejor efecto con menor daño. Avanzar en el conocimiento del papel que las alteraciones del SNC juegan en la EQZ puede aportar valiosa información para alcanzar este objetivo.

Los estudios clásicos centraron su atención en siete áreas en las que la presencia de NSNC parecía bien establecida: ventrículos laterales, sistema límbico, córtex prefrontal, volumen

total cerebral, tálamo, ganglios basales e hipófisis (Saiz et al., 2010). En la última década, los avances en técnicas de neuroimagen (TNI) amplían el interés a un número considerablemente más elevado de áreas. Destaca la investigación en catorce: “volumen intracraneal, volumen cerebral total, ventrículos laterales, tercer ventrículo, materia gris total, materia gris frontal, materia gris prefrontal, materia gris temporal, circunvolución temporal superior, planum temporale, hipocampo, circunvolución fusiforme, ínsula y núcleo caudado” (Kuo y Pogue-Geile, 2019). Paradójicamente, en el presente surgen estudios que cuestionan la NSNC en más de un treinta por cien de los casos de EQZ estableciendo dos tipos, con y sin NSNC (Chand et al., 2020).

¿Existe consenso en la comunidad científica respecto a qué estructuras del SNC están afectadas volumétricamente en EQZ? ¿Cuáles son éstas? ¿La pérdida neuronal es una característica inherente a la EQZ? ¿Se pueden establecer correlatos entre áreas cerebrales y síntomas?

Objetivos

El estudio de la etiología de la esquizofrenia puede abordarse desde cinco tipos de hipótesis clásicas: genéticas, factores de riesgo ambientales, alteraciones en la neurotransmisión (dopaminérgica, glutamatérgica, serotoninérgica, colinérgica y/o gabaérgica), alteraciones en el neurodesarrollo y neuropatías en la estructura del sistema nervioso central (NSNC) (Saiz et al., 2010).

El objetivo de este trabajo es clarificar el conocimiento y lagunas que suscita la quinta hipótesis.

Método

El procedimiento utilizado para la siguiente revisión bibliográfica fue guiado por las directrices PRISMA (elementos de notificación preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis) (Moher et al, 2009).

Criterios de elegibilidad

Dada la inagotable producción de literatura científica se dio prioridad al estudio de los metaanálisis. Éstos ofrecen la oportunidad de analizar información relativa a muestras de tamaño muy amplio y simplifican la complejidad de abordar miles de ensayos clínicos y artículos. Se obtiene así información de calidad quizá excluyendo ciertos hallazgos puntuales, pero sin sacrificar el grueso de conocimiento.

Se excluyeron aquellos metaanálisis y artículos que vinculaban EQZ con la funcionalidad, hiper-hipoconexión o alteraciones en la neurotransmisión en determinadas estructuras del SNC. También se descartaron aquellos que hacían referencia a hipótesis genéticas, ambientales o relacionadas con neurodesarrollo. El interés se centró solo en alteraciones volumétricas.

Fuentes de información

La primera aproximación a través de la base de datos PubMed en diciembre de 2021 utilizó los términos *neuroanatomical schizophrenia* y el operador booleano “AND” sin filtros. Se

obtuvieron 802 resultados. Se aplicaron después dos filtros: reducción de publicaciones a los últimos 21 años y selección de solo metaanálisis. Se comenzó por la lectura de los 13 metaanálisis referenciados desde el año 2000 para situar el estado de la cuestión. Se descartaron 3 por no ser exclusivos de la esquizofrenia y ofrecer resultados no específicos de ésta, sino compartidos con otros trastornos.

Gracias a la lectura de los 10 metaanálisis seleccionados se identificaron los términos relevantes y se amplió la búsqueda. Se incluyeron nuevos términos y bases de datos. A Pubmed se añadió Scoop, Web of Science, y Scielo. Se utilizaron los operadores booleanos “AND” y “OR” para combinar al término *schizophrenia* con las áreas más referenciadas en la primera búsqueda: *intracranial volume, ventricles, gray matter, temporal gyrus, hippocampus, insula, caudate nucleus, pituitary, history* y *diagnostic criteria*. Los 10 metaanálisis estudiados tras el primer filtro dieron cuenta de las posiciones básicas al respecto, se centraron las nuevas búsquedas en los últimos diez años para trabajar con la información más novedosa. En la mayoría de términos fue posible trabajar información muy reciente. En áreas cerebrales muy concretas en las que se carecía de información se amplió el periodo temporal hasta un máximo de 20 años para incluir metaanálisis clave cuya aportación era necesaria.

Se resume este proceso en la tabla 1.

Tabla 1.- Proceso de selección de artículos (a) y metaanálisis (ma).

Términos de búsqueda.	Localizados.	Seleccionados.	Autores/año.
Criterios diagnósticos/ Historia	90 a	9 a	Valle (2020) Biurg et al. (2019) Dietsche et al. (2017) Torres et al., (2017) Brugger y Howes, (2017) Tan y Os (2014) Capone y Martínez(2013) Saiz et al. (2010) Eisenberg center (2013)
Neuroanatomía	13 ma	10 ma	Referenciados en tabla 3.
Volumen intracraneal	19 ma	5 ma	Chee et al (2020) Kuo y Pole. (2019) Zwarte et al. (2019) De Peri et al. (2012) Hajima et al. (2012)

Circunvolución temporal	23 ma	3 ma	Frajman et al. (2020) Erp et al. (2018) Walton et al. (2017)
Hipocampo	26 ma	4 ma	Osimo et al. (2020) Haukvik et al. (2018) Baglivo et al. (2018) Antoniades et al (2017)
Ínsula	2 ma a	1 ma 1 a	Sepherd et al. (2012) Calderoni et al. (2018)
Núcleo caudado	6 ma	3 ma	Li et al. (2018) Stangeland et al. (2018) Brugger et al. (2017)
Ventrículos	9 ma	4 ma	Wang et al. (2020) Beraldi et al. (2018) Wojtalik et al. (2017) Sayo et al. (2012)
Tálamo	18 ma	1 ma	Brand et al. (2019)
Hipófisis	1 ma	1 ma	Saunders et al. (2019)
TOTAL METAANÁLISIS	116	32	
TOTAL ESTUDIOS	90	10	

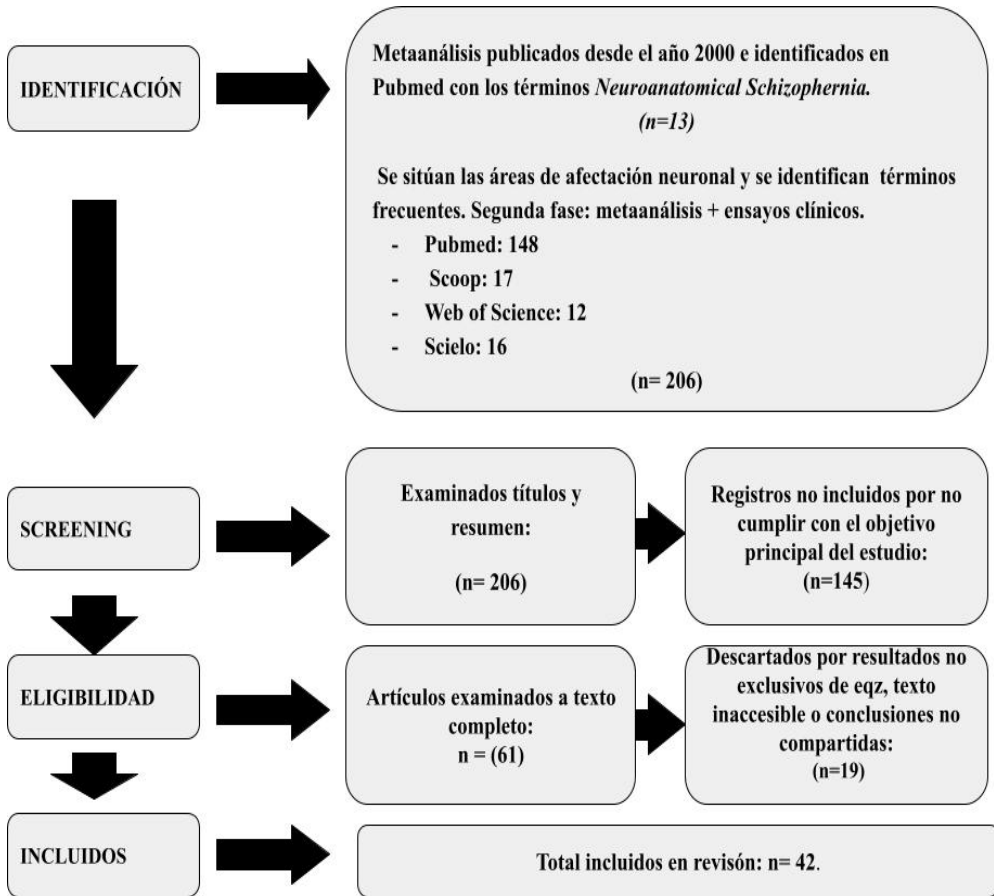
Selección de estudios

El proceso de selección se describe en la figura 1. La relevancia de cada estudio tras su localización en base de datos fue valorada en función de los títulos y resúmenes particulares analizando detalladamente si la información aportada respondía a las cuestiones planteadas. En una segunda revisión se descartaron todas las aportaciones que no mostraba alteraciones volumétricas o mostraban conclusiones aisladas y no compartidas. Quedaron 32 metaanálisis y 10 artículos que aportan datos útiles a nuestro propósito.

Características de los estudios

Las características de los estudios seleccionados se mencionan en la tabla 2. Se referencia si se trata de metaanálisis (MA), ensayo clínico (EC) o un artículo de reflexión que analiza el estado de la cuestión sin referencias a valores estadísticos (AR), por lo que no cuentan con muestra ($n=0$). En algunos artículos faltan referencias numéricas respecto al tamaño de

Figura 1.- Diagrama de flujo de la selección de estudios.



la muestra o el número de estudios incluidos. En tal caso se ha referenciado con la letra x minúscula. Pese a ser esta una carencia relevante se decidió no excluirlos por considerar que aportan información relevante y necesaria para analizar un área específica.

La diferencia del tamaño de la muestra entre estudios es muy significativa, oscilando entre los 5263 casos y 6007 controles (Liyola et al., 2017) y los 58 casos y 76 controles (Baglivo et. al).

Resulta también significativa la diferencia entre autores referenciados, oscilando entre los 2 y los 19.

Resultados

Se exponen los hallazgos en dos fases. En la primera se muestran las conclusiones obtenidas tras la búsqueda que utilizó los términos *neuroanatomical schizophrenia*. En la segunda se

Tabla 2.- Características de los estudios seleccionados.

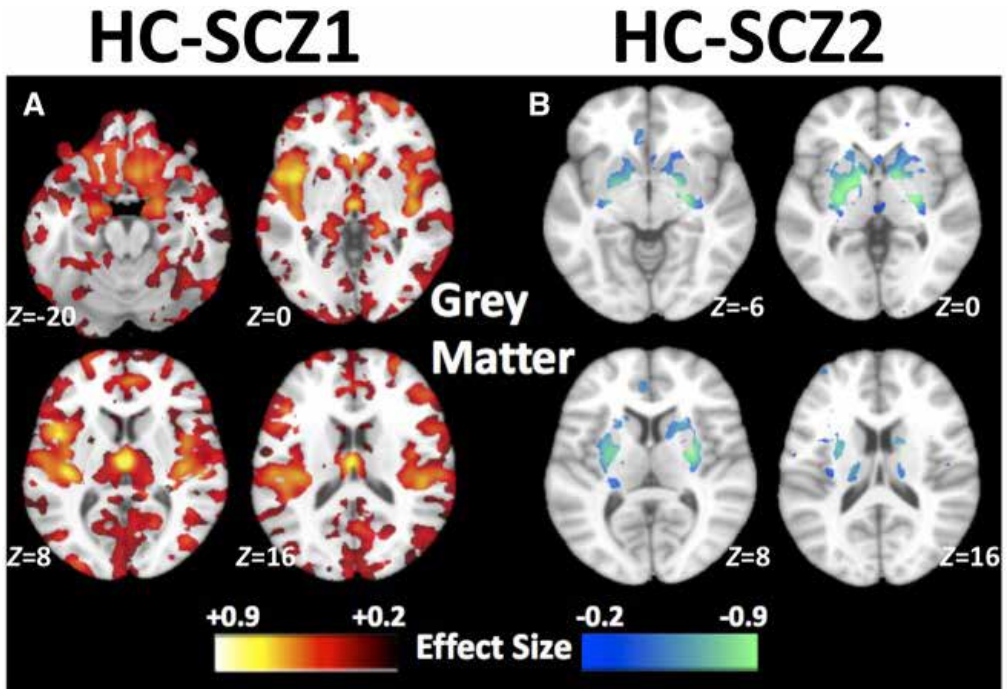
Autor/ año	País	Tipo	n estudios	n EQZ	n control.
Antoniades et al. (2017)	Reino Unido	MA	17	755	914
Baglivo et al. (2018)	Italia	EC	1	58	76
Brand et al. (2017)	Alemania	MA	163	4962	4575
Beraldi et al. (2018)	Brasil	MA	9	463	630
Birur et al. (2019)	EEUU	MA	146	x	x
Bora et al. (2011)	Australia	MA	49	1999	2180
Brand et al. (2019)	Alemania	MA	173	4962	4565
Brugger et al., (2017)	Reino Unido	MA	108	3901	4040
Caldirolì et al. (2018)	Italia	EC	1	133	113
Caponi y Martínez (2013)	Brasil	AR	0	0	0
Chand et al. (2020)	EEUU	EC	1	307	364
Chee et al. (2020)	Singapur	MA	24	562	835
De Peri et al. (2012)	Italia	MA	45	1198	1382
Dietsche et al. (2017)	Australia	MA	36	513	421
Erp et al. (2018)	EEUU	MA	15	4474	5098
Eisenberg center (2013)	EEUU	MA	114	x	x
Fornara et al. (2017)	Italia	MA	18	813	904
Frajman et al. (2020)	Israel	EC	1	19	14
Fusar-Poli et al. (2013)	Reino Unido	MA	30	1046	780
Hajima et al. (2012)	Países Bajos	MA	317	8317	9050
Haukvik et al. (2018)	Noruega	MA	21	887	853
Kuo et al. (2019)	EEUU	MA	246	5786	5354
Li et al. (2018)	China	MA	12	x	x
Liloya et al. (2021)	Italia	MA	124	5263	6007
Modinos et al. (2013)	Reino Unido	MA	9	438	307
Niklitschek et al. (2011)	Chile	AR	x	x	x
Osimo et al. (2020)	Reino Unido	MA	36	504	553
Palaniyappan et al. (2012)	Reino Unido	MA	16	733	563
Park et al. (2018)	Canadá	MA	32	486	545
Saiz et al. (2010)	España	AR	x	x	x
Saunders et al. (2019)	Reino Unido	MA	11	165	123
Sayo et al. (2012)	EEUU	MA	72	x	x
Sepherd et al. (2012)	Australia	MA	43	945	863
Stangeland et al. (2018)	Reino Unido	MA	76	264	232
Tan y Os (2014)	Reino Unido	AR	0	0	0
Torres et al., (2017)	Brasil	EC	1	161	151
Trzesniak et al. (2011)	Brasil	MA	15	1054	866
Valle (2020)	Perú	AR	0	0	0
Walton et al. (2017)	EEUU	MA	x	1987	x
Wang et al. (2020)	China	MA	25	2392	1445
Wojtalik et al. (2017)	EEUU	MA	53	1631	x
Zwarte et al. (2019)	Países Bajos	MA	34	2780	2246

muestra la información lograda en las diferentes búsquedas dirigidas a cada área cerebral específica.

Neuroanatomía general

En la primera búsqueda, ocho de los diez metaanálisis seleccionados muestran la pérdida de materia gris (PMG) como una de las principales NSNC. El acuerdo es casi generalizado en las diferentes investigaciones analizadas. Frente a este acuerdo aparecen dos posiciones discrepantes: uno de los metaanálisis afirma que los déficits en EQZ no son explicables por la PMG sino como alteraciones de las redes cerebrales (Park et al., 2018). Un segundo metaanálisis muestra la PMG como una posible consecuencia del consumo crónico de psicofármacos y no como un factor causal (Fusar-Poli et al., 2013). Un estudio muy reciente afirma que la PMG sólo concurre en dos tercios de las EQZs, a las que denomina subtipo 1. Junto a ellas coexiste el subtipo 2 que aglutina el tercio restante, en el que no concurre ninguna NSNC (Chand et al., 2020). Figura 2.

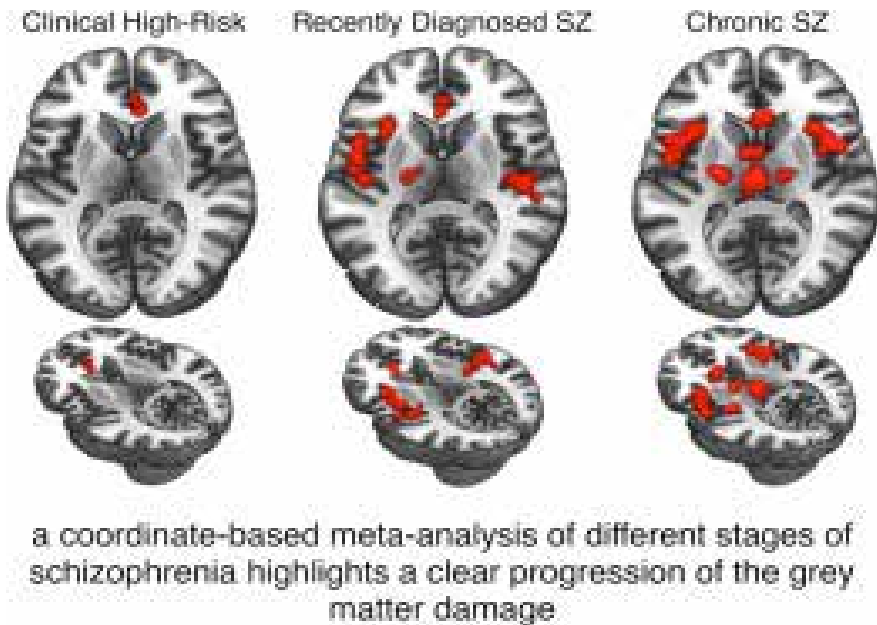
Figura 2.- Volúmenes de MG que sugieren dos subtipos de EQZ.



Nota: las imágenes A muestran una significativa PMG no presente en B. Tomado de (Chand et al., 2020).

En cuanto a la localización anatómica de la PMG, cinco de los diez metaanálisis analizados coinciden en que está ubicada en el área frontotemporal (AFT). Para Erp et al. (2018) se manifiesta como un adelgazamiento de la corteza sin añadir otras NSNC. Para Bora et al. (2011) además del AFT, también la ínsula, el tálamo, la amígdala izquierda y el cíngulo anterior sufren PMG y ésta se encuentra asociada con los síntomas negativos. A estos déficits hay que añadir la pérdida de materia blanca (PMB) en estructuras subcorticales. Para Liloya et al. (2021) la PMG comienza frontalmente y avanza hacia el área temporal, extendiéndose progresivamente de izquierda a derecha y desde las capas externas de la corteza hacia zonas subcorticales como puede verse en la figura 3. El incremento de área dañada se correlaciona con el mayor déficit observable en la enfermedad. Palaniyappan et al. (2012) y Fornara et al. (2017) coinciden en que al deterioro cortical del AFT hay que añadir PMG en la ínsula y otras estructuras subcorticales.

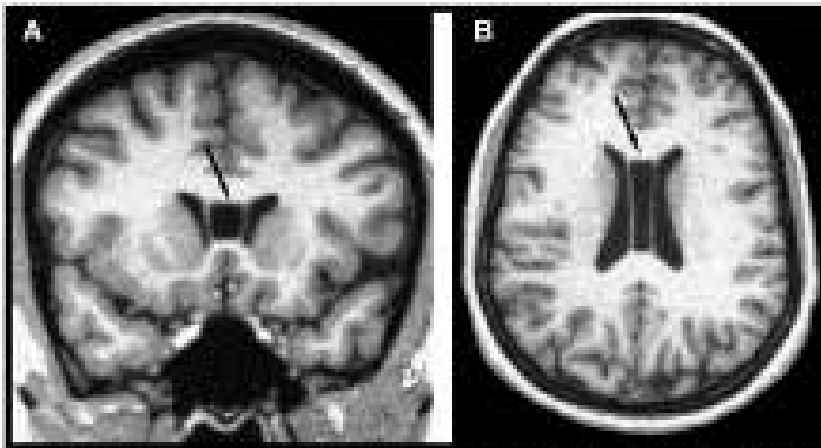
Figura 3.- Morfometría Basada en Vóxeles.



Las imágenes muestran la progresión en el deterioro de MG cortical-subcortical e izquierda-derecha que avanza con la cronicidad de la enfermedad. Tomado de Liloya et al. (2021).

Otro grupo de autores no valoran el déficit en el AFT y sitúan el énfasis en otras NSNC. Para Fusar-Poli et al. (2013) la PMG no está presente al inicio de la enfermedad, aparece con la evolución de la misma y está asociada al consumo crónico de psicofármacos. Se pregunta si éstos pueden ser la causa de la NSNC. Este resultado se ve refrendado por el metaanálisis de Erp et al. (2018) donde se concluye que el tamaño del efecto del adelgazamiento de la corteza cerebral es de dos a tres veces mayor en enfermos sometidos a medicación crónica. Modinos et al. (2013) enfatizan el papel de las disfunciones en la circunvolución temporal superior (CTS), área clásicamente relacionada con la psicopatología del lenguaje, como explicativas de la presencia de alucinaciones auditivas. Trzesniak et al. (2011) centran su atención en el tamaño del *cavum septum pellucidum* (CSP) y señalan que un tamaño grande de esta estructura está asociado a una mayor incidencia de trastornos del espectro de la esquizofrenia (TEE), un tamaño normal o disminuido no se relaciona con ninguna psicopatología. El resultado es compatible con las hipótesis clásicas que incidían en el agrandamiento de los ventrículos laterales (VLs) como una característica morfométrica de EQZ (Saiz et al., 2010). Figura 4.

Figura 4.- Resonancia magnética cerebral.



Nota: Ambas imágenes muestran un CSP agrandado. El espacio delimitado por dos pequeñas láminas, en variantes anatómicas normales tiene una anchura menor a seis milímetros. Tomado de Trzesniak et al. (2011).

Dominios específicos

Volumen intracraneal

Los metaanálisis más recientes confirman la pérdida de volumen cerebral total (VCT) en los sujetos que padecen EQZ (Kuo y Pogue-Geile, 2019). Este resultado, bien establecido, no permite establecer ninguna tipología. Para que ésta sea posible es imprescindible abordar el estudio de áreas cerebrales concretas y desvelar si en ellas hay pérdida de volumen y/o

neuropatías concretas. Algunos autores afirman que con los conocimientos actuales no se pueden dar por válidas las diferencias volumétricas en áreas específicas (Chee et al. 2020). Otros, por el contrario, dirigen sus esfuerzos al estudio de zonas cerebrales muy definidas. Damos cuenta de estas aportaciones.

Circunvolución temporal superior

La CTS es el giro de la corteza cerebral que se sitúa en la parte más elevada del lóbulo temporal, en contacto directo con la cisura de Silvio. Tradicionalmente ha sido relacionada con los trastornos del lenguaje, especialmente con las afasias. Algunos autores señalan que una pérdida de volumen en esta área está relacionada con el incremento de alucinaciones auditivas (Modino et al. 2013) o síntomas positivos inespecíficos (Wallon et al. 2017). Otros no sitúan el énfasis en la pérdida de volumen sino en la disminución de receptores gabaérgicos (RC) en dicha área (Frajman et al, 2020).

Hipocampo

El hipocampo (HC) o caballito de mar, estructura que forma parte del sistema límbico, está situada bilateralmente bajo la corteza en cada lóbulo temporal. Tradicionalmente su estudio ha estado muy relacionado con los procesos de consolidación de memoria. Diversos metaanálisis relacionan las anormalidades del HC con EQZ. Parece darse un importante consenso entre diversos autores en que su volumen está reducido. Algunos metaanálisis simplemente señalan reducciones bilaterales (Antoniades et. al 2018); otros apuntan a una reducción izquierda en el área CA1 o CA1 y CA4 simultáneamente. Por último, otros autores hacen mayor énfasis en la reducción de sinaptosina (proteína que forma parte de las vesículas sinápticas) en el HC.

Ínsula

No se localizan metaanálisis publicados en los últimos 5 años que hagan referencia al volumen de la ínsula en EQZ. Los estudios más recientes están más orientados a la interconectividad de esta estructura que a sus alteraciones anatómicas. Se pueden rescatar aportaciones anteriores que señalan una disminución bilateral de esta estructura en EQZ con mayor afectación de la parte anterior que la posterior (Sepherd, 2021) y las que relacionan un menor volumen de la ínsula con un menor cociente intelectual en EQZ.

Núcleo caudado

El papel del núcleo caudado (NC) en la etiología de la EQZ es especialmente controvertido. Esta estructura de los ganglios basales que participa en la modulación del movimiento es rica en dopamina por lo que es factible interrogarse por su posible asociación con los síntomas positivos. Los tres metaanálisis relevantes publicados en los últimos cinco años llegan a conclusiones distintas. Tras la revisión de 12 estudios se concluyó que el circuito de recompensa aparecía dañado en sujetos esquizofrénicos con especial PMG en el NC izquierdo (Li et al., 2018). Estos resultados no están en consonancia con los estudios de daño cerebral que detectan que las lesiones vasculares que causan síndromes descriptivamente más similares a la esquizofrenia y al trastorno delirante son los que tienen lugar en zonas fronto-parietales derechas y en el NC derecho (Stageland et. al., 2018). Menos aún con los

que afirman que no hay evidencia de pérdida volumétrica en el NC en EQZ (Bugger et al., 2017).

Ventrículos

Mucho mayor es el acuerdo respecto al tamaño aumentado de los VLs pero no se debe pasar por alto un matiz. Los cuatro metaanálisis seleccionados concluyen que el volumen de los VLs y en especial del CSP aparece aumentando en sujetos que padecen EQZ. Uno de ellos relaciona el tamaño de los VLs en EQZ con niveles de adaptación y concluye que a mayor tamaño de los VLs peor nivel de adaptación cognitiva y social (Wojtalik et al., 2017). En estudios comparativos con respecto a los trastornos del estado de ánimo (TEA) sí aparecen discordancias. De un lado se concluye que el tamaño de los VLs es una característica compartida entre EQZ y TEA (Wang et al., 2020) y de otro que es una NSNC exclusiva de la EQZ y no compartida con TEA (Beraldi et al., 2018). Ambos metaanálisis, no obstante, coinciden en que en EQZ el volumen está aumentado.

Conviene ser conservadores respecto al tamaño del efecto. Los estudios efectuados por un gran número de autores (de los que se espera mayor calidad) no están en desacuerdo con el mayor volumen ventricular, pero informan de un menor tamaño del efecto que los efectuados por grupos reducidos de autores (Sayo et al., 2012). Este resultado puede hacernos pensar que quizá se haya sobreestimado esta característica como definitoria de la EQZ.

Tálamo

La literatura que relaciona el tálamo con la esquizofrenia es extensa. Se encontraron 18 metaanálisis publicados en los últimos 5 años. Solo uno de ellos referenciaba la pérdida volumétrica de esta estructura (Brand et al., 2019). El resto se centraba en disfunciones metabólicas, de neurotransmisión o en hipoconectividad, cuestiones altamente relevantes pero que no son objeto de esta revisión.

Hipófisis

Se encontró un único metaanálisis que hacía referencia al volumen de la hipófisis en EQZ. Según este, la hipófisis es la única estructura del SNC que presenta un incremento de volumen en TEE. Este incremento correlaciona positivamente con el tiempo de exposición a psicofármacos y está asociado a una desregulación metabólica que cursa junto a la enfermedad (Sanders et al., 2019).

Conclusiones

La literatura científica está muy lejos de resolver las innumerables incógnitas que nos plantea la neurobiología de la EQZ. La perspectiva de las anomalías estructurales en SNC es un área de estudio que ha generado algunos acuerdos clásicos entre investigadores. En los últimos años, con el desarrollo de nuevas TNI, se ha multiplicado la capacidad de obtener información al respecto. El acceso a mayor conocimiento, más que reforzar evidencias, ha cuestionado algunas hipótesis clásicas.

Los mayores acuerdos entre autores se centran en las pérdidas de VI y de MG, especialmente en la zona frontotemporal; en el aumento del tamaño de los ventrículos y del CSP; por

último, en la presencia de alteraciones volumétricas y/o funcionales en el HC. No obstante, recientes estudios postulan que al menos un tercio de las esquizofrenias no están asociadas a pérdidas volumétricas (Chand et al., 2020).

La presencia de alteraciones en el SNC es indiscutible en un porcentaje significativo de personas que padecen esta enfermedad. Queda pendiente aclarar si la pérdida de VI y MG es estable o progresiva, si está presente desde inicio y cómo se desarrolla temporalmente. Tampoco está clara la relación causa/efecto y la relación entre los daños estructurales y la evolución clínica (Dietsche et al. 2017).

Discusión

Es necesario investigar con mayor profundidad si las anomalías en el SNC son causa de la enfermedad o son efecto de los tratamientos prolongados con antipsicóticos. Algunos autores aseveran sin dudas que las dosis acumuladas de neurolépticos son la causa del deterioro frontotemporal (Torres et al., 2017). Otros que el deterioro temporal superior está moderado por la exposición a psicofármacos (De Peri et al., 2012). Un tercer metaanálisis revelaba que la pérdida de MG está presente tanto en medicados como en no medicados, pero con mayor presencia en los primeros (Hajima et al., 2012). Sería recomendable incidir en la investigación de estudios diferenciales entre pacientes de riesgo aún no diagnosticados, primeros episodios psicóticos, y personas que han desarrollado la enfermedad a medio y largo plazo. También sobre la diferente evolución estructural en función del tiempo de exposición y tipo de psicofármacos a los que han estado expuestos.

Más difusa es la cuestión de asociar síntomas específicos con deterioros concretos. Las únicas referencias encontradas al respecto son las que asocian los daños en la CTS con las alucinaciones auditivas (Modino et al., 2013) y con los síntomas positivos inespecíficamente (Walton et al., 2017). Respecto a los síntomas negativos, clásicamente se han relacionado con la pérdida celular y cambios estructurales (Crow, 1980). Hemos incidido en la búsqueda de metaanálisis publicados en la última década que relacionan síntomas negativos con pérdida estructural, PMG, atrofia cerebelar o incremento de tamaño ventricular sin éxito. Sí hemos encontrado, paradójicamente, estudios que relacionan éstos con menor daño en VMPFC y menor PMG (Zang et al., 2015) o a volúmenes reducidos del núcleo accumbens (De Rossi et al., 2016). En este sentido estamos de acuerdo con Brugger y Howes (2017) cuando afirman: “no se sabe si la heterogeneidad clínica observada en el trastorno se refleja a nivel neurobiológico, por ejemplo, en las diferencias en la variabilidad interindividual de estos volúmenes cerebrales en relación con los individuos de control”. Es decir, no contamos con conocimiento suficiente para asociar síntomas concretos a NSNC específicas.

El objeto de estudio de este trabajo han sido las alteraciones volumétricas. Junto a ellas existe una multiplicidad de factores obviados en esta revisión, pero que juegan un papel ineludible para la comprensión: alteraciones en la neurotransmisión, factores genéticos, ambientales, psicosociales y un largo etc. configuran un entramado etiopatogénico que no puede ser explicado desde una perspectiva única.

Tampoco podemos olvidar el paradigma de las redes neuronales. Según éste, el SNC está configurado como un sistema descentralizado en el que cada función específica no depende tanto de un área geográfica cerebral como de la trama de interconexiones que genera diferentes subsistemas interrelacionados. Se rompe así con la idea de una localización estricta de la función para abrir paso al procesamiento en paralelo (Niklitschek et al., 2011). Desde este modelo no tendría sentido atribuir una deficiencia o síntoma específico a una pérdida volumétrica localizada.

Este estado de la cuestión nos deja en una tesitura complicada. Estamos, de un lado, frente a una enorme variabilidad de factores etiológicos y, por el otro, de una gran heterogeneidad sintomática y clínica. Poner en relación causas y efectos es una tarea cuya resolución señala un horizonte muy lejano.

Probablemente lo que hoy llamamos EQZ no tenga una etiología uniforme. Quizá existan múltiples causas distintas que converjan en idénticas manifestaciones cognitivo-conductuales y viceversa, una misma causa se materialice en diferentes síntomas (Biur et al., 2017). Quizá en un futuro la EQZ no sea entendida como una entidad única, sino como un conglomerado en el que confluyen cambios químicos, rupturas de redes, pérdidas volumétricas etc. que dan lugar a diferentes a diferentes síndromes de desconexión con distintos fenotipos (Cumming et al., 2020).

Como avanzamos en la introducción, los enfoques categoriales basados en síntomas CIE-11 y DSM-5 se ha visto abocados a descartar los subtipos de esquizofrenia. Hasta el momento, aunque ambas clasificaciones son conscientes de la necesidad, no han desarrollado un modelo dimensional que pueda dar cuenta de la diversidad clínica (Tan et al., 2014). Queda pendiente avanzar en el estudio fenomenológico de dimensiones que puedan dar cuenta de diferencias individuales entre manifestaciones psicológicas. Éstas se han de situar en continuos y no en categorías. La relación entre la posición de cada sujeto particular en los distintos continuos y sus correlatos biológicos se nos antoja, a priori, no biunívoca.

La prolífica y, en ocasiones, contradictoria información hallada en esta revisión nos hace pensar que la EQZ presenta diferentes variantes neuroanatómicas, tan distintas que nos hacen interrogarnos si estamos ante una única entidad clínica. Debemos interpretar cada estudio con mucha cautela, cuestionarlo y contrastarlo reiteradamente antes de dar por sentada cualquier evidencia. Más allá de la coincidencia más o menos generalizada en la presencia de PMG, PMB e incremento del tamaño ventricular, es frecuente encontrar resultados dispares e incluso incompatibles. Insistir en el estudio desde la ciencia positiva desde perspectivas progresivamente más amplias y complejas quizá ayudará a ubicar la extensa heterogeneidad con la que nos enfrentamos.

Referencias bibliográficas

Antoniades, M., Schoeler, T., Radua, J., Valli, I., Allen, P., Kempton, M. J., & McGuire, P. (2018). Verbal learning and hippocampal dysfunction in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 86, 166–175. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.12.001>

- Baglivo, V., Cao, B., Mwangi, B., Bellani, M., Perlini, C., Lasalvia, A., Dusi, N., Bonetto, C., Cristofalo, D., Alessandrini, F., Zoccatelli, G., Ciceri, E., Dario, L., Enrico, C., Francesca, P., Mazzi, F., Paolo, S., Balestrieri, M., Soares, J. C., Ruggeri, M., ... GET UP Group (2018). Hippocampal Subfield Volumes in Patients With First-Episode Psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 44(3), 552–559. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx108>
- Brandl, F., Avram, M., Weise, B., Shang, J., Simões, B., Bertram, T., Hoffmann Ayala, D., Penzel, N., Gürsel, D. A., Bäuml, J., Wohlschläger, A. M., Vukadinovic, Z., Koutsouleris, N., Leucht, S., & Sorg, C. (2019). Specific Substantial Dysconnectivity in Schizophrenia: A Transdiagnostic Multimodal Meta-analysis of Resting-State Functional and Structural Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biological psychiatry*, 85(7), 573–583. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.12.003>
- Beraldi, G. H., Prado, K. S., Amann, B. L., Radua, J., Friedman, L., & Elkis, H. (2018). Meta-analyses of cavum septum pellucidum in mood disorders in comparison with healthy controls or schizophrenia. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 28(12), 1325–1338. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.10.001>
- Birur B, Kruguljac NV, Shelton RC, Lahti AC (2017). Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder-a systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature. *NPJ S* 3;3:15.
doi: 10.1038/s41537-017-0013-9.
- Bora, E., Fornito, A., Radua, J., Walterfang, M., Seal, M., Wood, S. J., Yücel, M., Velakoulis, D., & Pantelis, C. (2011). Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophrenia research*, 127(1-3), 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.020>
- Brugger, S. P., & Howes, O. D. (2017). Heterogeneity and Homogeneity of Regional Brain Structure in Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 74(11), 1104–1111. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2663>
- Caldirolì, A., Buoli, M., van Haren, N., de Nijs, J., Altamura, A. C., & Cahn, W. (2018). The relationship of IQ and emotional processing with insula volume in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 202, 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.048>
- Caponi, S. Martínez Hernández A. (2013) Kraepelin, el desafío clasificatorio y otros enredos narrativos. *Scientiæ Zudia*, São Paulo, v. 11, n. 3, p. 467-89. doi.org/10.1590/S1678-31662013000300002.
- Chand GB, Dwyer DB, Erus G, Sotiras A, Varol E, Srinivasan D, Doshi J, Pomponio R, Pignoni A, Dazzan P, Kahn RS, Schnack HG, Zanetti MV, Meisenzahl E, Busatto GF, Crespo-Facorro B, Pantelis C, Wood SJ, Zhuo C, Shinohara RT, Shou H, Fan Y, Gur RC, Gur RE, Satterthwaite TD, Koutsouleris N, Wolf DH, Davatzikos C. (2020). Two distinct neuroanatomical subtypes of schizophrenia revealed using machine learning. *Brain*. Mar 1;143(3):1027-10.
doi: 10.1093/brain/awaa025.
- Chee, T. T., Chua, L., Morrin, H., Lim, M. F., Fam, J., & Ho, R. (2020). Neuroanatomy of Patients with Deficit Schizophrenia: An Exploratory Quantitative Meta-Analysis of Structural Neuroimaging Studies. *International journal of environmental research and public health*, 17(17), 6227. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176227>
- Crow T. J. (1980). Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process?. *British medical journal*, 280(6207), 66–68. <https://doi.org/10.1136/bmj.280.6207.66>
- Cumming, P., Abi-Dargham, A., & Gründer, G. (2021). Molecular imaging of schizophrenia: Neurochemical findings in a heterogeneous and evolving disorder. *Behavioural brain research*, 398, 113004. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113004>
- De Peri, L., Crescini, A., Deste, G., Fusar-Poli, P., Sacchetti, E., & Vita, A. (2012). Brain structural abnormalities at the onset of schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis of controlled magnetic resonance imaging studies. *Current pharmaceutical design*, 18(4), 486–494. <https://doi.org/10.2174/138161212799316253>
- De Rossi, P., Dacquino, C., Piras, F., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2016). Left nucleus accumbens atrophy in deficit schizophrenia: A preliminary study. *Psychiatry research. Neuroimaging*, 254, 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.06.004>

- Dietsche, B., Kircher, T., & Falkenberg, I. (2017). Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 51(5), 500–508. <https://doi.org/10.1177/0004867417699473>
- Erp, T., Walton, E., Hibar, D. P., Schmaal, L., Jiang, W., Glahn, D. C., Pearlson, G. D., Yao, N., Fukunaga, M., Hashimoto, R., Okada, N., Yamamori, H., Bustillo, J. R., Clark, V. P., Agartz, I., Mueller, B. A., Cahn, W., de Zwarte, S., Hulshoff Pol, H. E., Kahn, R. S., ... Turner, J. A. (2018). Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biological psychiatry*, 84(9), 644–654. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.023>
- Fornara, G. A., Papagno, C., & Berlinger, M. (2017). A neuroanatomical account of mental time travelling in schizophrenia: A meta-analysis of functional and structural neuroimaging data. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 80, 211–222. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.027>
- Frajman, A., Maggio, N., Muler, I., Haroutunian, V., Katsel, P., Yitzhaky, A., Weiser, M., & Hertzberg, L. (2020). Gene expression meta-analysis reveals the down-regulation of three GABA receptor subunits in the superior temporal gyrus of patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 220, 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.027>
- Fusar-Poli, P., Smieskova, R., Kempton, M. J., Ho, B. C., Andreasen, N. C., & Borgwardt, S. (2013). Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 37(8), 1680–1691. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.001>
- Haijma, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P. C., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2013). Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophrenia bulletin*, 39(5), 1129–1138. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs118>
- Haukvik, U. K., Tamnes, C. K., Söderman, E., & Agartz, I. (2018). Neuroimaging hippocampal subfields in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 104, 217–226. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.012>
- John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. (2013). First-Generation Versus Second-Generation Antipsychotics in Adults: Comparative Effectiveness. In *Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians*. Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- Kuo, S. S., & Pogue-Geile, M. F. (2019). Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 98, 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.030>
- Li, Y., Li, W. X., Xie, D. J., Wang, Y., Cheung, E., & Chan, R. (2018). Grey matter reduction in the caudate nucleus in patients with persistent negative symptoms: An ALE meta-analysis. *Schizophrenia research*, 192, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.005>
- Liloia, D., Brasso, C., Cauda, F., Mancuso, L., Nani, A., Manuella, J., Costa, T., Duca, S., & Rocca, P. (2021). Updating and characterizing neuroanatomical markers in high-risk subjects, recently diagnosed and chronic patients with schizophrenia: A revised coordinate-based meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 123, 83–103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.010>
- Modinos, G., Costafreda, S. G., van Tol, M. J., McGuire, P. K., Aleman, A., & Allen, P. (2013). Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 49(4), 1046–1055. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.01.009>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Prisma Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Niklitschek L, Sergio, Pino P, Paula, & Aboitiz D, Francisco. (2011). Sincronía neuronal y esquizofrenia: luces y sombras. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 49(4), 372-380. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272011000400009>

- Osimo, E. F., Beck, K., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2019). Synaptic loss in schizophrenia: a meta-analysis and systematic review of synaptic protein and mRNA measures. *Molecular psychiatry*, 24(4), 549–561. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0041-5>
- Palaniyappan, L., Balain, V., & Liddle, P. F. (2012). The neuroanatomy of psychotic diathesis: a meta-analytic review. *Journal of psychiatric research*, 46(10), 1249–1256. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.06.007>
- Park, M., Raznahan, A., Shaw, P., Gogtay, N., Lerch, J. P., & Chakravarty, M. M. (2018). Neuroanatomical phenotypes in mental illness: identifying convergent and divergent cortical phenotypes across autism, ADHD and schizophrenia. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 43(3), 201–212. <https://doi.org/10.1503/jpn.170094>
- Saiz Ruiz, Jerónimo; Vega Sánchez, Diego C. de la; Sánchez Páez, Patricia. (2010) Bases neurobiológicas de la esquizofrenia. *Clínica y Salud*. Volumen 21 N° 3 Paginas 235 - 254
- Saunders, T. S., Mondelli, V., & Cullen, A. E. (2019). Pituitary volume in individuals at elevated risk for psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 213, 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.026>
- Sayo, A., Jennings, R. G., & Van Horn, J. D. (2012). Study factors influencing ventricular enlargement in schizophrenia: a 20 year follow-up meta-analysis. *NeuroImage*, 59(1), 154–167. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.011>
- Shepherd, A. M., Matheson, S. L., Laurens, K. R., Carr, V. J., & Green, M. J. (2012). Systematic meta-analysis of insula volume in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 72(9), 775–784. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.020>
- Stangeland, H., Orgeta, V., & Bell, V. (2018). Poststroke psychosis: a systematic review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 89(8), 879–885. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317327>
- Tan, N., & van Os, J. (2014). The schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in the DSM-5. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 56(3), 167–172.
- Torres, U. S., Duran, F. L., Schaufelberger, M. S., Crippa, J. A., Louzã, M. R., Sallet, P. C., Kanegusuku, C. Y., Elkis, H., Gattaz, W. F., Bassitt, D. P., Zuardi, A. W., Hallak, J. E., Leite, C. C., Castro, C. C., Santos, A. C., Murray, R. M., & Busatto, G. F. (2016). Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: A multi-site, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness. *NeuroImage. Clinical*, 12, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.06.002>
- Trzesniak, C., Oliveira, I. R., Kempton, M. J., Galvão-de Almeida, A., Chagas, M. H., Ferrari, M. C., Filho, A. S., Zuardi, A. W., Prado, D. A., Busatto, G. F., McGuire, P. K., Hallak, J. E., & Crippa, J. A. (2011). Are cavum septum pellucidum abnormalities more common in schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 125(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.016>
- Valle R. (2020). La esquizofrenia en la CIE-11: comparación con la CIE-10 y el DSM-5. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 13(2), 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.01.001>
- Walton, E., Hibar, D. P., van Erp, T. G., Potkin, S. G., Roiz-Santiañez, R., Crespo-Facorro, B., Suarez-Pinilla, P., Van Haren, N. E., de Zwart, S. M., Kahn, R. S., Cahn, W., Doan, N. T., Jørgensen, K. N., Gurholt, T. P., Agartz, I., Andreassen, O. A., Westlye, L. T., Melle, I., Berg, A. O., Mørch-Johnsen, L., ... Ehrlich, S. (2017). Positive symptoms associate with cortical thinning in the superior temporal gyrus via the ENIGMA Schizophrenia consortium. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 135(5), 439–447. <https://doi.org/10.1111/acps.12718>
- Wang, L. X., Li, P., He, H., Guo, F., Tian, P., Li, C., Cui, L. B., Xi, Y. B., & Yin, H. (2020). The Prevalence of Cavum Septum Pellucidum in Mental Disorders Revealed by MRI: A Meta-Analysis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 32(2), 175–184. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18030060>
- Wojtalik, J. A., Smith, M. J., Keshavan, M. S., & Eack, S. M. (2017). A Systematic and Meta-analytic Review of Neural Correlates of Functional Outcome in Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 43(6), 1329–1347. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx008>
- Zhang, T., Koutsouleris, N., Meisenzahl, E., & Davatzikos, C. (2015). Heterogeneity of structural brain changes in subtypes of schizophrenia revealed using magnetic resonance imaging pattern analysis. *Schizophrenia bulletin*, 41(1), 74–84. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu136>

Zwarte, S., Brouwer, R. M., Agartz, I., Alda, M., Aleman, A., Alpert, K. I., Bearden, C. E., Bertolino, A., Bois, C., Bonvino, A., Bramon, E., Buimer, E., Cahn, W., Cannon, D. M., Cannon, T. D., Caseras, X., Castro-Fornieles, J., Chen, Q., Chung, Y., De la Serna, E., ... van Haren, N. (2019). The Association Between Familial Risk and Brain Abnormalities Is Disease Specific: An ENIGMA-Relatives Study of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biological psychiatry*, 86(7), 545–556. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.03.985>

Lista de abreviaturas

AFT: *Área frontotemporal.*

CIE: *Clasificación internacional de enfermedades.*

CSP: *Cavum septum pellucidum.*

CT: *Circunvolución temporal.*

CTS: *Circunvolución temporal superior.*

DSM: *Manual diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales.*

EQZ: *Esquizofrenia.*

FPGE: *Familiares de primer grado de sujetos con esquizofrenia.*

HC: *Hipocampo.*

LCR: *Líquido céfaloraquídeo.*

MB: *Materia blanca. Sustancia blanca.*

MBV: *Morfometría basada en vóxeles.*

MG: *Materia gris. Sustancia gris.*

NC: *Núcleo caudado.*

NSNC: *Neuropatías en el sistema nervioso central.*

PET: *Tomografía por emisión de positrones.*

PMB: *Pérdida de materia blanca.*

PMG: *Pérdida de materia gris.*

RM: *Resonancia magnética.*

RG: *Receptores gabaérgicos.*

TNI: *Técnicas de neuroimagen.*

TEA: *Trastornos del estado de ánimo.*

TEE: *Trastornos del espectro de la esquizofrenia.*

VCT: *Volumen cerebral total.*

VI: *Volumen intracraneal.*

VLs: *Ventrículos laterales.*

VMPFC: *corteza prefrontal ventromedial.*