



**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO TRANSVERSAL Y LONGITUDINAL DE LA MORFOMETRÍA DE LA  
CORTEZA ORBITOFRONTAL EN PACIENTES CON UN PRIMER EPISODIO  
DE PSICOSIS NO AFECTIVA. RELACIÓN CON VARIABLES  
SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y COGNITIVAS**

**Realizada por:**

**MARÍA TERESA SAINZ OLAVARRÍA**

**Dirigida por:**

**Prof. BENEDICTO CRESPO FACORRO**

**Santander, 2017**



D. BENEDICTO CRESPO FACORRO, CATEDRÁTICO DE PSIQUIATRÍA DE LA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

CERTIFICA que:

D<sup>a</sup>. María Teresa Sainz Olavarría ha realizado bajo mi dirección su Tesis Doctoral titulada: "ESTUDIO TRANSVERSAL Y LONGITUDINAL DE LA MORFOMETRÍA DE LA CORTEZA ORBITOFRONTAL EN PACIENTES CON UN PRIMER EPISODIO DE PSICOSIS NO AFECTIVA. RELACIÓN CON VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y COGNITIVAS".

Revisada la misma, reúne las condiciones necesarias para obtener el Grado de Doctor, por lo que doy mi conformidad para su presentación a tal fin.

En Santander, a abril de 2017.

Fdo: D. Benedicto Crespo Facorro



*IN MEMORIAM*

*A Teresa, mi abuela.*



## **AGRADECIMIENTOS**

La realización de una tesis doctoral es un proceso arduo y no exento de dificultades. Por este motivo, tras estos años de ilusión, esfuerzo y dedicación, llega el momento de volver la vista atrás y expresar mi gratitud hacia todas esas personas que -tanto en lo personal como en lo profesional- han colaborado en la elaboración y materialización de este trabajo.

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Benedicto Crespo Facorro, por su confianza desde los primeros momentos, por abrirme las puertas de su grupo de investigación y por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección. El tiempo que con paciencia y desinterés ha comprometido en este trabajo, se ha traducido en aportaciones, críticas y comentarios que han sido la mejor fuente de rigor, motivación y aprendizaje durante este periplo.

A lo largo de estos últimos años, he tenido el honor y el placer de formar parte del programa PAFIP junto a otros investigadores que desde el primer día me han brindado su apoyo. Gracias especialmente a Roberto Roiz Santiañez por su inestimable ayuda con la estadística y a Víctor Ortiz por su soporte técnico en el siempre complejo mundo de la informática. Asimismo, gracias a todos los voluntarios y pacientes que con su colaboración han posibilitado la consecución de una muestra de trabajo tan significativa e imprescindible para la realización de esta tesis.

Remontándome a los preámbulos de esta aventura, sería injusto no mencionar al Dr. Carlos Quintero. Gracias amigo por creer y hacerme creer que esto era factible, porque sin ese empujón inicial nada de esto habría sido posible.

Por su apoyo constante y continuado en el tiempo, por su voluntad y su capacidad para desempeñar el trabajo que compartimos, así como por su disponibilidad y flexibilidad, también tengo una especial deuda de gratitud con mis compañeras Verónica, Sheila y Sara. Su respaldo en la sombra ha sido fundamental para que este trabajo finalmente haya salido a la luz.

Alguien dijo una vez que el verdadero amigo es aquel que a pesar de saber como eres, te quiere. Han sido incontables los momentos y las situaciones en las que mi mejor amiga, Begoña, ha estado ahí. Por siempre agradecida por su bondad, sus sabios consejos y su enorme paciencia.

Espero de corazón que este trabajo haga un poco más felices a mis padres, Fernando y María Teresa. Con una generosidad infinita y siendo ejemplo de esfuerzo y perseverancia, han dedicado gran parte de su vida tanto a mi crecimiento como persona como a mi formación como profesional. Aunque sé que no existe una manera de corresponder tanto sacrificio, gracias por el privilegio de ser mis padres.

Y finalmente, la persona con la que tengo la gran suerte de compartir mi vida: Rubén. Eternamente agradecida por haber llegado cuando más lo necesitaba, por tu tiempo, por tu amor y por haber colmado mi vida de felicidad.





**ÍNDICE.**

<b>1. INTRODUCCIÓN. ....</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Antecedentes históricos.....</b>	<b>7</b>
<b>1.2. Impacto de la esquizofrenia en la población.....</b>	<b>12</b>
<b>1.3. Resonancia magnética estructural: un abordaje de la enfermedad preciso, no invasivo y en tiempo real.....</b>	<b>13</b>
1.3.1. Orígenes e historia.....	13
1.3.2. Fundamentos y aspectos técnicos de la neuroimagen por resonancia magnética estructural. ....	14
<b>1.4. Estudios de resonancia magnética estructural en esquizofrenia. ....</b>	<b>17</b>
1.4.1. Variables anatómicas de estudio.....	18
1.4.2. Estudios transversales de RM estructural en esquizofrenia.....	19
1.4.2.1. Hallazgos más relevantes en primeros episodios. ....	21
1.4.3. Estudios longitudinales de RM estructural en esquizofrenia.....	23
1.4.3.1. Hallazgos más relevantes en primeros episodios. ....	26
<b>1.5. La corteza orbitofrontal. ....</b>	<b>28</b>
1.5.1. Localización anatómica. ....	28
1.5.2. Citoarquitectura. ....	29
1.5.3. Neurofisiología de la corteza orbitofrontal. ....	31
1.5.4. Neuropsicología de la corteza orbitofrontal. ....	32
1.5.5. Corteza orbitofrontal y esquizofrenia.....	34
1.5.5.1. Estudios previos realizados mediante procesamiento manual: Region of Interest (ROI). ....	35
1.5.5.2. Estudios previos realizados mediante procesamiento automatizado: Voxel Based Morphometry (VBM). ....	36
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS. ....</b>	<b>39</b>
<b>2.1. Hipótesis.....</b>	<b>41</b>
<b>2.2. Objetivos.....</b>	<b>41</b>
<b>3. MUESTRA DE ESTUDIO Y METODOLOGÍA DE TRABAJO. ....</b>	<b>43</b>
<b>3.1. Marco de desarrollo.....</b>	<b>45</b>
<b>3.2. Pacientes. ....</b>	<b>46</b>
<b>3.3. Controles. ....</b>	<b>47</b>
<b>3.4. Evaluación sociodemográfica y premórbida.....</b>	<b>48</b>
<b>3.5. Evaluación clínica.....</b>	<b>49</b>
<b>3.6. Evaluación cognitiva.....</b>	<b>50</b>
<b>3.7. Tratamiento. ....</b>	<b>50</b>

3.8. Adquisición de imágenes mediante resonancia magnética.....	51
3.9. Procesamiento de imágenes.....	51
3.10. Análisis estadístico.....	57
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>59</b>
4.1. Población a estudio.....	61
4.2. Estudio comparativo de variables sociodemográficas y clínicas entre pacientes con y sin resonancia magnética.....	61
4.3. Estudio comparativo de variables sociodemográficas y clínicas entre pacientes y controles sanos con resonancia magnética.....	63
4.4. Estudio morfométrico de la corteza orbitofrontal: análisis basal.....	65
4.4.1. Estudio comparativo en pacientes vs. controles sanos.....	65
4.4.1.1. Muestra total.....	65
4.4.1.2. Mujeres.....	67
4.4.1.3. Varones.....	68
4.4.2. Estudio comparativo de la corteza orbitofrontal entre los diferentes diagnósticos (Esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, otras psicosis) y controles sanos.....	69
4.4.2.1. Muestra total.....	69
4.4.2.2. Mujeres.....	71
4.4.2.3. Varones.....	72
4.4.3. Estudio comparativo de la corteza orbitofrontal en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme vs. controles sanos.....	73
4.4.3.1. Muestra total.....	73
4.4.3.2. Mujeres.....	74
4.4.3.3. Varones.....	75
4.4.4. Estudio comparativo de la corteza orbitofrontal en sujetos con esquizofrenia vs. controles sanos.....	76
4.4.4.1. Muestra total.....	76
4.4.4.2. Mujeres.....	77
4.4.4.3. Varones.....	78
4.5. Estudio morfométrico de la corteza orbitofrontal: análisis longitudinal.....	79
4.5.1. Estudio comparativo en pacientes vs. controles sanos.....	79
4.5.1.1. Muestra total.....	79
4.5.1.2. Mujeres.....	83
4.5.1.3. Varones.....	85
4.5.2. Estudio comparativo de la corteza orbitofrontal en los diferentes diagnósticos vs. controles sanos.....	87
4.5.3. Estudio comparativo de la corteza orbitofrontal en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme vs. controles sanos.....	89

4.5.3.1. Muestra total .....	89
4.5.3.2. Mujeres. ....	91
4.5.3.3. Varones. ....	93
4.5.4. Estudio comparativo de la corteza orbitofrontal en pacientes con esquizofrenia vs. controles sanos.....	95
4.5.4.1. Muestra total. ....	95
4.5.4.2. Mujeres. ....	97
4.5.4.3. Varones. ....	99
<b>4.6. Estudio de correlaciones.....</b>	<b>101</b>
4.6.1. Estudio de correlaciones: análisis basal.....	101
4.6.1.1. Asociación entre morfometría y cognición (Tabla 4.6.1.1).....	101
4.6.1.2. Asociación entre morfometría y variables premórbidas (Tabla 4.6.1.2).....	103
4.6.1.3. Asociación entre morfometría y variables clínicas (Tabla 4.6.1.3). ....	104
4.6.2. Estudio de correlaciones: análisis tras un año de evolución. ....	105
4.6.2.1. Asociación entre morfometría y cognición (Tabla 4.6.2.1).....	105
4.6.2.2. Asociación entre morfometría y variables premórbidas (Tabla 4.6.2.2).....	107
4.6.2.3. Asociación entre morfometría y variables clínicas (Tabla 4.6.2.3). ....	108
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>109</b>
<b>5.1. Estudio morfométrico basal. ....</b>	<b>112</b>
5.1.1. Análisis comparativo de la totalidad de pacientes (sin diferenciar según diagnóstico) vs. controles sanos.....	112
5.1.2. Análisis comparativo entre los diferentes diagnósticos (Esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y otras psicosis) vs. controles sanos.....	118
5.1.3. Análisis comparativo de pacientes con esquizofrenia y esquizofreniformes vs. controles sanos. ....	119
5.1.4. Análisis comparativo de pacientes con esquizofrenia vs. controles sanos.....	120
<b>5.2. Estudio longitudinal: comparación en la progresión de los cambios morfométricas entre pacientes (muestra total) y controles sanos. ....</b>	<b>123</b>
<b>5.3. Limitaciones.....</b>	<b>127</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>129</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA. ....</b>	<b>133</b>
<b>Apéndice I.....</b>	<b>157</b>



## **1. INTRODUCCIÓN.**



### **1.1. Antecedentes históricos.**

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico, grave y complejo caracterizado fundamentalmente por alteraciones del contenido del pensamiento (delirios), humor, percepción (alucinaciones) y emociones, así como por la disminución de habilidades cognitivas y comunicativas que pueden provocar -a su vez- el aislamiento social en los pacientes afectados.

A lo largo de la historia de la humanidad, podemos comprobar que desde tiempos remotos las distintas civilizaciones han asumido la existencia de la “locura”, tal y como puede comprobarse en el Libro de los Corazones del Papiro Ebers (Egipto- 2000 a.C.), o en el Ayurveda indio (1400- a.C.).

La literatura de la Antigua Grecia y Roma evidencia cómo la ciudadanía era consciente de la presencia de los trastornos psicóticos en la sociedad, si bien es cierto que carecían de criterios de valoración y ello hacía que desde la ciencia hasta la filosofía, pasando por las artes o la religión, esta cuestión fuera tratada desde puntos de vista muy diferentes.

Durante la Edad Media, son los tratados médicos árabes los que recogen cuadros psicóticos anormales que podrían corresponder a síntomas de esquizofrenia, siendo el máximo exponente Avicena, quien en su Canon de Medicina establece ya la diferencia entre la locura grave (Junum Mufrit) y otros tipos de locura (Junum).

Pese a todo, en comparación con otras patologías son muy limitados los testimonios históricos en lo que a los trastornos psicóticos se refiere, lo cual hace pensar que la esquizofrenia es un fenómeno de la Edad Moderna o bien ha quedado diluida a lo largo de la historia dentro de otros conceptos como la manía o la melancolía.

Es a partir del siglo XIX cuando surgen las descripciones más concretas de la enfermedad, de la mano de Pinel (Hospital Salpêtrière de París) y Haslam (Hospital Bethlem de Londres), de tal manera que en aquel momento se acordó denominar a la enfermedad “Síndrome de Pinel-Haslam” (1).

Las aportaciones a finales del siglo XIX de Morel (quien partiendo de las teorías de Pinel denominó en 1860 a la enfermedad “demencia precoz”), Hecker (quien en 1871 describe la hebefrenia) y Kahlbaum (quien añadió en 1874 la catatonía al elenco de formas clínicas de la enfermedad), fueron recogidas por Kraepelin en 1899 en la sexta edición de

*Lehrbuch*. Al igual que Morel también se refería a la enfermedad como “Dementia praecox”, pero además sentó las bases de una patología diferenciada de otras enfermedades mentales y degenerativas.

En 1911 el psiquiatra suizo Bleuler introduce el neologismo “esquizofrenia”, que procede de la fusión de los términos del griego antiguo σχίζω (*skhizō*, “dividir”), φρήν (*phrēn*, “entrañas, alma, mente”) y el sufijo-ia, que indica cualidad, en clara alusión a su concepto de la escisión del yo observada en los pacientes. Sus revisiones sobre los trabajos de Kraepelin sumadas a sus investigaciones, dieron lugar al establecimiento de cinco formas clínicas: tres coincidentes con las de Kraepelin, una “simple” y otra “latente” (2). Asimismo, en lo que se refiere a la sintomatología Bleuler instauró una clasificación pionera: desde el punto de vista clínico, habló de síntomas principales (para los presentes de forma permanente en todos los pacientes) o síntomas accesorios (aquellos no apreciables siempre) y desde el punto de vista etiopatogénico definió la existencia de síntomas primarios (los producidos por la patología) o síntomas secundarios (generados por la mente enferma al reaccionar frente a la enfermedad).

La OMS, en un claro intento de unificar criterios, publica en 1948 la CIE-6 (Clasificación Internacional de Enfermedades) dentro de la cual también quedaban recogidas las causas de morbilidad y en la que la esquizofrenia era una patología más.

La APA (Asociación Americana de Psiquiatría), entendiendo que las clasificaciones incluidas en la CIE-6 eran demasiado someras, publica en 1952 el DSM-I (Statistical Manual of Mental Disorders) en el que mediante datos empíricos y con el uso de metodología descriptiva, se explican los trastornos mentales como reacciones de la personalidad a factores biológicos y sociales, incluyendo así la influencia de la psicobiología de Meyer.

Ambas clasificaciones han ido evolucionando hasta la actualidad, de manera que actualmente conviven el DSM-5 con el CIE-10 en un claro objetivo común de incluir cada vez más aspectos, de forma que puedan establecerse diagnósticos certeros que tengan en cuenta la complejidad de la enfermedad así como los resultados de las investigaciones que se están llevando a cabo. El CIE-10 es actualmente el sistema más utilizado en todo el mundo, muy probablemente por presentar una aplicabilidad transcultural de la que el DSM-5 adolece. No obstante, se ha realizado un trabajo duro a nivel internacional gracias al cual hoy en día se pueden equiparar los diagnósticos de un sistema con los del otro.

Por otro lado, actualmente tampoco existe un consenso sobre una teoría que

justifique la enfermedad en la totalidad de sus casos y en realidad conviven una serie de modelos que han ido ajustándose desde los primeros postulados hasta nuestros días. De esta manera, desde la aparición de las fenotiazinas en 1952 hasta la actualidad, la utilización de sustancias psicoactivas de mecanismo conocido ha sido una herramienta clave para desarrollar otros modelos que justifiquen la diferente sintomatología de la enfermedad, de forma que ahondando en la fisiopatología de la misma también puedan abrirse nuevas dianas terapéuticas más eficaces y con menos efectos adversos.

En 1950 Wolley y Shaw formularon la primera teoría de la psiquiatría biológica moderna, la cual establecía una correlación entre la esquizofrenia y una disfunción en la transmisión serotoninérgica (3).

En 1974, en base a la correlación observada entre las dosis de medicamentos antipsicóticos convencionales y su afinidad por los receptores D<sub>2</sub>, Snyder y colaboradores (4) propusieron la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia. Este modelo postula la hiperactivación de la vía dopaminérgica mesolímbica para justificar los síntomas positivos así como una hipofunción de la vía dopaminérgica mesocortical para explicar los síntomas negativos. El hecho de que los antipsicóticos típicos -basados en esta hipótesis- fueran eficaces para los síntomas positivos pero no tanto para los negativos, evidenciaba carencias en este modelo demasiado simplista para una enfermedad tan compleja. Este aspecto quedó constatado cuando el primer antipsicótico atípico, la Clozapina, demostró tasas de efectividad superiores tanto en síntomas positivos como negativos mediante la interacción con receptores tanto dopaminérgicos como serotoninérgicos (5), sentando las bases de los futuros postulados en los que se daba por hecho la interacción de diferentes tipos de neurotransmisores y receptores.

La administración de agonistas colinérgicos y sus efectos de agravar los síntomas negativos en pacientes, así como el hecho de generarlos en sujetos sanos (6), hizo pensar en una posible relación entre la hiperactividad colinérgica y este tipo de síntomas (7). A día de hoy, está constatado el potencial anticolinérgico de alguno de los antipsicóticos de uso habitual, pero se descarta su esencialidad dada la nula efectividad mostrada por el Aripiprazol sobre los receptores muscarínicos y su utilización como diana terapéutica no se considera debido a la dificultad para controlar los efectos que se derivan de la activación de estos receptores.

La vía glutamatérgica y su posible papel en la esquizofrenia también ha sido estudiada en profundidad en los últimos años por la conexión anatómica y funcional que presenta con

las vías dopaminérgicas. La Fenciclidina y la Ketamina, dos potentes antagonistas no competitivos del receptor NMDA, han demostrado inducir síntomas muy similares a los generados por la esquizofrenia en sujetos sanos y/o empeorar el cuadro existente en los pacientes, siendo todos estos efectos revertidos por antipsicóticos atípicos (8). En esta línea, también se ha demostrado que una hipofunción en receptores NMDA puede provocar un cuadro hiperdopaminérgico (9).

A día de hoy coexisten numerosos fármacos antipsicóticos, de forma que podemos considerar que hay tratamiento para la enfermedad desde el punto de vista del control de los síntomas. Sin embargo, lejos queda todavía la consecución de terapias que aborden la patología de forma global y definitiva, de forma que eviten la dependencia de los tratamientos crónicos para evitar recaídas. Junto a la búsqueda de ese modelo que acabe de explicar la patología en todos sus casos, otro gran reto de la investigación en la psicofarmacología de la esquizofrenia ha sido averiguar cómo se generan los procesos de resistencia a los tratamientos.

Consecuencia de todo ello ha sido la aparición de antipsicóticos de mecanismos de acción complejos, en los que subyace la idea de la multifactorialidad de la patología. En esta línea, la Ziprasidona se comporta como antagonista 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>, 5-HT<sub>1B/D</sub> y D<sub>2</sub>, agonista 5-HT<sub>1A</sub> y además ejerce un efecto inhibitorio sobre la captación de serotonina y noradrenalina, lo cual también reporta mejoras sobre los síntomas depresivos asociados a la esquizofrenia. Otro ejemplo lo constituye el Aripiprazol, el cual basa su acción farmacológica en sus propiedades como agonista parcial de receptores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y 5-HT<sub>1A</sub> y como antagonista de receptores 5-HT<sub>2A</sub>. Sin embargo, también presenta una afinidad moderada sobre receptores 5-HT<sub>2c</sub>, 5-HT<sub>7</sub> y D<sub>4</sub>, así como con  $\alpha$ -1 adrenérgicos y H<sub>1</sub> de la histamina, siendo la interacción con estos dos últimos tipos el probable origen de otros efectos clínicos observados más allá de los terapéuticos en los pacientes tratados con Aripiprazol.

Llegados a este punto, es evidente que la investigación de la enfermedad a lo largo de la historia ha estado ciertamente polarizada. En la parte más intangible de la patología -la biología molecular- la evolución de los medios técnicos ha sido fundamental para generar nuevas hipótesis. El descubrimiento en 1950 del potencial antipsicótico de la Clorpromazina fue casual, dado que era un fármaco perteneciente a la familia de los antihistamínicos. Sin embargo, actualmente es posible conseguir líneas celulares de neuronas in vitro partiendo de fibroblastos de pacientes mediante el uso de células de pluripotencialidad inducida. Es, sin duda, un paso muy importante para hacer la necesaria transición de lo empírico a lo objetivo en todo lo concerniente a vías de relación interneuronal, receptores, psicofarmacología y

genética de la patología (10).

En la parte más tangible de la enfermedad, como se ha mencionado anteriormente, las fronteras entre los diferentes diagnósticos siguen sin estar bien delimitadas y a este nivel la utilización de modelos animales es clave para estudiar la patofisiología de la misma, el asilamiento de genes involucrados, los ensayos de nuevas terapias psicofarmacológicas y estudios de conducta (11).

El análisis postmortem de enfermos fue históricamente el primer campo de estudio para intentar establecer lazos entre lo observado por los terapeutas y las anomalías cerebrales que podían ser causa de la enfermedad (12). Como punto de partida tuvo gran valor y a día de hoy se siguen examinando tejidos de enfermos postmortem (13). Sin embargo, la baja disponibilidad de muestras para analizar, la imposibilidad de establecer correlaciones con la clínica y/o la imposibilidad de realizar estudios longitudinales, son - entre otras- las razones por las que hoy en día predominan las investigaciones encaminadas hacia el estudio in vivo de los tejidos afectados. A este nivel, la búsqueda de abordajes no invasivos tales como los biomarcadores, las técnicas de neuroimagen o incluso los estudios genéticos cobran especial relevancia en un órgano como el cerebro, en el que el estudio directo e invasivo no es viable por razones obvias.

La identificación de biomarcadores para esquizofrenia es actualmente una línea de investigación muy recurrente en cuya búsqueda se tienen en cuenta una serie de premisas tales como el fuerte carácter hereditario que presenta la enfermedad, la inadecuada regulación en la expresión de determinados genes detectada en los pacientes, los patrones epigenéticos no convencionales observados en los mismos y/o la presencia anormal de determinadas proteínas y ciertos mediadores moleculares en sangre (14). Esta área de estudio persigue tener cierta capacidad para predecir futuros casos de enfermedad, así como tener diagnósticos más objetivos y no sólo basados en la percepción del terapeuta con el fin de optimizar las terapias correspondientes.

Sin embargo, actualmente los potenciales marcadores que se han estudiado no presentan la sensibilidad y la especificidad adecuadas como para que puedan ser utilizados de forma sistemática, de lo que se concluye que todos estos estudios han contribuido más a entender la fisiopatología de la enfermedad que a obtener biomarcadores que puedan ser utilizados con los fines pretendidos (15).

## **1.2. Impacto de la esquizofrenia en la población.**

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, actualmente existen más de veintiún millones de personas con esquizofrenia en todo el mundo, de los cuales alrededor de doce millones son hombres y el resto mujeres. Además, los varones debutan -en general- a edades más tempranas (entre tres y cinco años antes de media).

Debido a la mayor posibilidad de aparición de otras patologías concomitantes a la esquizofrenia, las personas afectadas presentan más del doble de probabilidades de fallecer a una edad menor que la media en la población. De hecho, la esperanza de vida de los pacientes con esquizofrenia es entre diez y doce años menor que la de los sujetos sanos, siendo el suicidio uno de los factores causantes de este sesgo.

Más de la mitad de los pacientes con esquizofrenia que hay en todo el mundo no reciben un tratamiento adecuado, encontrándose nueve de cada diez de estos sujetos no tratados en países de renta media y baja.

A nivel de salud pública, a día de hoy la esquizofrenia se considera un problema grave con múltiples puntos aún todavía sin resolver, debido -entre otras causas- a que su estudio epidemiológico actualmente sigue siendo complicado, ya que existen pocas fuentes sobre análisis comparativos a lo largo del tiempo dentro de poblaciones estables.

A nivel social, la estigmatización externa que sufren los pacientes desemboca en una “autoestigmatización”, que de forma crónica genera vergüenza, aislamiento, empeoramiento de la sintomatología e incluso mayor riesgo de suicidio (16).

A nivel económico, cabe destacar los altos costes que genera en los sistemas de salud, siendo en España -a día de hoy- la causa de un gasto en torno al 2,7% en el presupuesto sanitario global (17). Más allá de esta cifra, existen otros costes indirectos -tales como las incapacidades laborales o la mortalidad prematura- o incluso costes intangibles -tales como el estigma social o el sufrimiento de pacientes y familias (18)- imposibles de recoger en una cifra y, sin embargo, de indiscutible importancia.

Ante esta situación, los programas de atención temprana ante las primeras manifestaciones de la enfermedad son una línea de trabajo con eficacia sobradamente demostrada en la prevención de recaídas (19), lo cual conlleva una mejor reinserción social y una optimización de la calidad de vida en los pacientes (20) y sus familias (21).

### **1.3. Resonancia magnética estructural: un abordaje de la enfermedad preciso, no invasivo y en tiempo real.**

#### **1.3.1. Orígenes e historia.**

A principios de los años 30, Isidor Rabi y su equipo de la Universidad de Columbia desarrollaron una técnica denominada “resonancia de haces moleculares” basada en sus observaciones de los campos magnéticos externos y su interacción sobre los núcleos de las partículas. Este método, creado para estudiar las estructuras moleculares así como las propiedades magnéticas de los átomos que las componen, fue el precursor de la resonancia magnética nuclear y el motivo por el cual a este investigador se le concedió el Premio Nobel de Física en 1944.

Las primeras pruebas con resonancia magnética como tal fueron realizadas sobre sustancias líquidas en la Universidad de Stanford por Felix Bloch en 1945 y de forma casi paralela sobre objetos sólidos en la Universidad de Harvard por Edward Purcell en 1946. Ambos investigadores recibieron y compartieron en 1952 el Premio Nobel de Física por estos descubrimientos.

A lo largo de las décadas de los 50 y 60, la resonancia magnética se fue desarrollando como técnica instrumental no destructiva para el análisis molecular físico-químico, siendo la herramienta más utilizada en la identificación de nuevos compuestos orgánicos.

En 1967, Jasper Jackson se convirtió en el primer científico en obtener una señal por resonancia magnética de un animal vivo. En 1971, Raymond Damadian publica "Tumor detection by nuclear magnetic resonance" (22), en donde demostraba que las constantes de relajación eran diferentes si se comparaban tejidos sanos con tumores. Con estas bases, Damadian creó en 1972 el primer equipo de resonancia magnética (“FONAR”) y en 1974 obtuvo la primera patente concedida en este campo, siendo también este año cuando constató, también por primera vez, los resultados en tejido humano (23).

Tomando como base los descubrimientos de Damadian y apoyándose en el método por el cual se reconstruyen las imágenes en la tomografía computada, Paul Lauterbur en la Universidad de New York consiguió codificar espacialmente la señal para posteriormente reconstruir la imagen y así generar las primeras proyecciones en dos y tres dimensiones, hallazgo que fue publicado en 1973 (24). En este mismo año, el físico inglés Peter Mansfield descubrió la posibilidad de analizar directamente las señales producidas por los gradientes

de campo mediante un modelo matemático con el que consiguió acelerar la captura de imágenes y alcanzar una mayor definición de las mismas. Estos dos últimos científicos siguieron colaborando en años posteriores y contribuyendo al desarrollo de la resonancia magnética, motivo por el cual en 2003 fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina.

### **1.3.2. Fundamentos y aspectos técnicos de la neuroimagen por resonancia magnética estructural.**

Después del oxígeno y el carbono, el hidrógeno figura como el tercer elemento más importante en la composición cuantitativa del cuerpo humano y el primero en lo que a número de átomos se refiere.

El átomo de hidrógeno está constituido por un núcleo de un único protón sobre el que orbita un electrón, siendo el elemento más sencillo de la tabla periódica.

Dicho protón presenta un giro continuo, a partir del cual se genera un campo magnético que a su vez lleva asociado un determinado vector momento angular, el cual se describe con el número cuántico “espín” y cuyos valores pueden ser  $+1/2$  ó  $-1/2$ . En el núcleo atómico espontáneamente se producen apareamientos de espines antiparalelos y de esta manera surgen moléculas con spin neto 0. Sin embargo, cuando los núcleos presentan números impares de neutrones y/o protones (como es el caso del hidrógeno) es cuando se genera un espín nuclear neto ( $I$ ) diferente a 0 y es precisamente este supuesto el de especial relevancia para la resonancia magnética.

Cuando la materia se encuentra en reposo y fuera de un campo magnético, el momento magnético resultante es nulo debido a que el número de átomos en situación  $+1/2$  es igual que el de  $-1/2$ .

En el proceso de realización de una resonancia magnética, cuando esta misma materia se somete a un campo magnético externo ( $\mathbf{B}$ ) los protones se alinean en la dirección de dicho campo, mayoritariamente de forma paralela (menor energía) y menormente en sentido antiparalelo (mayor energía) generándose así un vector de magnetización macroscópica neta ( $\mathbf{M}$ ) cuya magnitud es directamente proporcional a la densidad de protones. A continuación, mediante la aplicación de un pulso de radiofrecuencia cuyos valores más utilizados en clínica van de 0,2T a 3T, se produce una absorción de energía en aquellos protones cuya frecuencia de precesión coincide con la de los pulsos de radiofrecuencia administrada. En esta “fase de

excitación”, como consecuencia de esa transferencia de energía a los protones también denominada “Resonancia”, la magnetización  $M$  rota alrededor del campo magnético aplicado con una frecuencia  $\omega_0$ , de tal manera que la magnetización longitudinal inicial decrece para dar lugar a una magnetización transversal.

Posteriormente, cuando el pulso de radiofrecuencia cesa comienza la “fase de relajación”, durante la cual los protones que previamente se habían desfasado y estaban fuera de equilibrio recuperan el estado inicial y resitúan su momento magnético en el eje de partida ( $Z$ ). En este proceso de retorno al estado de equilibrio inicial, se produce espontáneamente una emisión de energía que queda recogida en una antena receptora bajo la forma de una sinusoide amortiguada decreciente o FID (Free Induction Decay o caída libre de la inducción). Dicha señal es el cimiento para la construcción de la imagen desde la resonancia magnética y refleja tanto el aumento de magnetización longitudinal (descrita por  $T1$  o tiempo de relajación longitudinal) como la disminución de la magnetización transversal (descrita por  $T2$  o tiempo de relajación transversal) de los protones.

Toda esta información sin procesar obtenida directamente del equipo de resonancia magnética al relajarse los protones queda registrada en el denominado “espacio- $k$ ”, también conocido como “raw data matrix” y que es una red o matriz de puntos a partir de la cual y mediante la aplicación de la “transformada de Fourier bidimensional” se produce la imagen final. En este espacio de vital importancia para la RM, las frecuencias bajas aparecen en la zona central del entramado y proporcionan información sobre la forma general de la imagen. Por el contrario, las frecuencias altas se sitúan en zonas periféricas e informan sobre contornos y detalles más precisos. El conocimiento en profundidad del “espacio- $k$ ” –así como de todo lo que en él se representa- influye en la calidad final de la imagen junto con otros factores tales como la ausencia de artefactos, el contraste, la resolución espacial, el tiempo de adquisición y/o la RSR (Relación señal- ruido) (25).

La obtención de imágenes por RM para el estudio de las diferentes estructuras anatómicas, se hace posible por la magnetización más o menos intensa que éstas presentan en un momento dado. En dicha magnetización influyen factores extrínsecos e intrínsecos:

- INTRÍNSECOS:
  - Tiempo de relajación en  $T1$ .
  - Tiempo de relajación en  $T2$ .
  - Densidad protónica (PD).

- EXTRÍNSECOS:
  - Tiempo de repetición (TR)- Tiempo transcurrido entre dos pulsos de radiofrecuencia consecutivos.
  - Tiempo de Eco (TE)- Tiempo que transcurre entre la aplicación de un pulso de radiofrecuencia y su correspondiente pico de señal de RM.
  - Flip angle (FA)- Ángulo de inclinación del vector momento magnético de los protones respecto del vector del campo magnético estático.
  - Tiempo de inversión (TI).
  - Vector de magnetización (B).
  - Otros (filtros, tamaño de corte ...).

Los factores intrínsecos son propios del tejido o estructura en estudio y por tanto no los podemos ajustar de ninguna manera. Sin embargo, los factores extrínsecos van a ser claves en el diseño de la “secuencia”, o lo que es lo mismo, la serie de pulsos de radiofrecuencia y aplicación de gradientes ordenados en el tiempo para obtener señales de resonancia magnética a partir de las cuales se constituyen dichas imágenes.

Del conjunto de factores extrínsecos susceptibles de ser configurados según nuestros objetivos, hay dos de especial relevancia: TR y TE.

Cuando el TR y el TE son cortos, obtenemos una “secuencia potenciada en T1” y que básicamente aporta información de límites anatómicos. En este caso, aquellos tejidos que presenten un T1 largo van a tener menos intensidad en la imagen final.

Para obtener una “secuencia potenciada en T2”, el TR y el TE se alargan y aquellas estructuras con un T2 largo expresan mayor potencia de señal.

Cuando el TR es lo suficientemente largo como para que la relajación T1 haya finalizado y el TE lo suficientemente corto para evitar la expresión de T2, entonces tenemos una “secuencia de potenciación de densidad de protones” cuya señal vendrá condicionada por la densidad de protones presente en el tejido a estudiar.

Como puede deducirse la técnica es muy compleja, tanto en la instrumentación necesaria como en los requerimientos técnicos del equipo humano que trabaja con ella. Este punto sumado a la magnitud de los aparatos y a su alto coste, hace que la disponibilidad del método esté ciertamente restringida.

Por otro lado, no son pocos los pacientes que rehúyen de la RM por la sensación claustrofóbica que les crea el túnel de la unidad, si bien es cierto que las resonancias abiertas de última generación ya han resuelto este problema aunque, eso sí, con una menor resolución de imagen.

Dentro de los pacientes a los que la RM está contraindicada encontramos embarazadas hasta el tercer mes de gestación y aquellos portadores de válvulas cardiacas artificiales metálicas, marcapasos, grapas de cirugía y/o cualquier otro elemento metálico.

Frente al escaso número de contraindicaciones y desventajas de la RM, se encuentran una serie de ventajas que hacen de la técnica un valor de referencia actual:

- No produce molestias físicas ni dolor en el paciente.
- Debido a que no se utilizan radiaciones ionizantes, se considera una técnica segura para los pacientes, los cuales pueden volver a su actividad previa tras finalizar la sesión.
- La relación entre el tiempo invertido en el procedimiento y la calidad de las imágenes obtenidas es óptima.
- Se pueden adquirir imágenes en diferentes planos y con una resolución superior en comparación con otros métodos.
- Existe la posibilidad de estudiar “in vivo”, en directo y de forma no invasiva estructuras vitales como cerebro y corazón desde un punto de vista estructural y funcional.

#### **1.4. Estudios de resonancia magnética estructural en esquizofrenia.**

Las múltiples hipótesis aún no confirmadas sobre diferentes patologías cerebrales, así como el gran número de teorías en torno a este área que a día de hoy siguen sin poder ser demostradas, se deben en gran medida a la enorme complejidad que supone el abordaje y el estudio in vivo del cerebro. La resonancia magnética ha supuesto un punto de inflexión en el análisis del mismo debido a que posibilita su observación in vivo y de forma no invasiva, dos aspectos fundamentales para llevar a cabo investigaciones más reales e íntegras de la esquizofrenia. Como consecuencia de esa optimización en el estudio macroscópico del cerebro, en los últimos años se han generado nuevas líneas de investigación cuyo fin es establecer nexos entre la etiopatogenia de la esquizofrenia, las manifestaciones de la misma y las anomalías cerebrales detectadas en los pacientes sometidos a RM.

#### **1.4.1. Variables anatómicas de estudio.**

Actualmente, son tres las variables anatómicas que se analizan mediante resonancia magnética estructural en el estudio del córtex en la esquizofrenia: volumen, área y grosor cortical. Sin embargo, a lo largo de la historia esto no siempre ha sido así.

En la realización de los primeros estudios morfométricos de RM se tomaba como principal y única variable de estudio el volumen de materia gris, un valor al cual se llegaba sumando el número de voxels incluidos en una estructura dada o bien mediante la cuantificación de la fracción de materia gris presente en la misma.

Las mejoras técnicas y los avances en los métodos analíticos introducidos en la década de los noventa, han permitido desde entonces la realización de medidas independientes de área, volumen y grosor cortical, lo cual ofrece una información más precisa y necesaria para intentar esclarecer los mecanismos que subyacen en la enfermedad, así como la fisiopatología de la misma.

El volumen está condicionado por el área y el grosor cortical, de modo que el análisis por separado de estas tres características del córtex, aumenta las posibilidades de encontrar un mayor número de relaciones específicas entre las diferentes secciones de la anatomía de la corteza y las variables objeto de estudio.

Además, en la fase de corticogénesis la superficie y el grosor cortical se originan mediante procesos ontogenéticos diferentes, de forma que presentan distintas etiologías. Dicho de forma más explícita, en dicho periodo del neurodesarrollo las neuronas corticales se organizan en columnas ontogenéticas dispuestas de forma perpendicular a la superficie del córtex. De acuerdo a la Hipótesis de la Unidad Radial, las células incluidas dentro de la misma columna comparten el mismo origen y migran durante el segundo trimestre de gestación desde la zona subventricular a su localización definitiva en la corteza. Tras el parto, la superficie queda determinada por el número de columnas y el grosor cortical por el número de células incluidas en cada columna (26).

En este sentido, cabe destacar la capacidad limitada que en el proceso de neurodesarrollo pueden ejercer los factores externos sobre la superficie, la cual -en comparación con el grosor cortical- queda diferenciada en etapas anteriores y por lo tanto menos expuesta (27).

Por lo tanto, si se quiere realizar un análisis morfométrico pormenorizado, es

necesaria una valoración por separado de las tres variables. Aunque forman parte de un todo, presentan de forma individual aspectos diferenciales lo suficientemente importantes como para ser tenidos en cuenta.

#### **1.4.2. Estudios transversales de RM estructural en esquizofrenia.**

Desde la publicación en 1984 del primer estudio de pacientes esquizofrénicos mediante RM (28), numerosas investigaciones basadas en esta técnica han ahondado en las bases psicobiológicas de la enfermedad y han confirmado la presencia de anomalías en la estructura cerebral de los pacientes con esquizofrenia.

La dilatación de ventrículos laterales observada en los pacientes, fue uno de los primeros hallazgos diferenciales de esquizofrenia encontrados con la RM y ha sido documentado por múltiples investigaciones (29). Era tal la evidencia, que se ha llegado a proponer el VBR (Ventricle Brain Ratio) como posible biomarcador de la enfermedad, lo cual no ha podido ser finalmente por tratarse de un hecho presente también en otras patologías cerebrales. Actualmente el estudio a gran escala del consorcio ENIGMA (Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta-Analysis) sigue mostrando significativos aumentos de volumen en ventrículos laterales de pacientes, a lo que se ha sumado también la detección – hasta ahora menos evidente- de un mayor tamaño de globo pálido en las personas afectadas (30).

A día de hoy, si se revisa a fondo la literatura existente sobre los cambios morfométricos cerebrales en esquizofrenia registrados mediante resonancia magnética, sin duda la reducción bilateral de volumen en hipocampo es la evidencia de mayor peso (31, 32, 33, 34). De hecho, esta región del cerebro se considera clave en la patofisiología de la esquizofrenia (35). Sin embargo, los menores volúmenes en hipocampo observados en pacientes también han sido constatados en familiares sanos, lo cual sugiere la posibilidad de que estos cambios estén ligados al genotipo y no sean simples consecuencias de la enfermedad (36).

Por otro lado, también hay que destacar las reducciones de volumen de materia gris detectadas en zonas frontales, temporales, estriatales y/o límbicas de los pacientes con esquizofrenia (31) y que aunque no son tan significativas -ni todas las publicaciones coinciden en observar las mismas- han mostrado ser hallazgos de consistencia notoria en los

múltiples meta-análisis realizados al respecto (37).

Dentro de este tipo de estudios y con hallazgos no tan evidentes, también encontramos otras áreas cerebrales que parecen estar relacionadas con la enfermedad, tales como amígdala (38), uncus, ínsula (25), tálamo (37), núcleo accumbens, cerebelo, parahipocampo (37), giro fusiforme, cortezas prefrontal, dorsomedial, frontal y orbitofrontal (39) y los lóbulos parietales y occipitales, donde en todas ellas se han recogido volúmenes menores de materia gris en pacientes respecto a controles sanos (31).

Asimismo, un menor tamaño del giro temporal medio derecho ha sido relacionado últimamente con una mayor predisposición genética a padecer esquizofrenia y parece estar vinculado directamente con la disminución de la memoria facial observada en los pacientes (40).

El volumen intracraneal es una variable que ha sido objeto de múltiples estudios, debido a que las reducciones observadas en pacientes (33) pueden ser indicadores de anomalías en el desarrollo, dado que el 90 % del volumen total del cerebro se alcanza a los 5 años (41).

Respecto a la materia blanca, el meta-análisis realizado sobre una muestra total de 18000 individuos -9000 de ellos pacientes- por Haijma y colaboradores (2013) (33), ha evidenciado menores volúmenes en zonas prefrontales, frontales y temporales de pacientes con esquizofrenia.

El cuerpo caloso y su posible implicación en la patofisiología de la esquizofrenia también ha sido un área recurrente de estudio mediante RM, debido a su papel como zona de intercambio de información y coordinación entre ambos hemisferios. Pese a la heterogeneidad y las contradicciones entre los resultados obtenidos por los estudios transversales en esta zona (42), los meta-análisis confirman reducciones de volumen a nivel central de cuerpo caloso en pacientes (43) cuya magnitud es directamente proporcional a la duración de la enfermedad.

De forma complementaria, las investigaciones realizadas sobre el grosor cortical han evidenciado una disminución del mismo en pacientes respecto a controles y de forma bilateral en las cortezas prefrontal dorsolateral, prefrontal medial, temporal lateral, posterior cingulada y lingual, así como en precúneo (44).

A este respecto, los datos obtenidos de los estudios más actuales confirman en

pacientes con esquizofrenia esas reducciones de grosor cortical en las regiones temporolímbicas y frontoparietales. Sin embargo, también demuestran la existencia simultánea de incrementos de grosor en la corteza occipital. Estos datos -especialmente significativos en pacientes crónicos- se entienden como una consecuencia de los posibles mecanismos de compensación que van provocando cambios sutiles en la organización cerebral, lo que refleja una probable plasticidad paralela a la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo (45).

#### 1.4.2.1. Hallazgos más relevantes en primeros episodios.

Durante la adolescencia y hasta la edad adulta, son muchos e importantes los cambios que se observan en el cerebro dentro de los procesos ordinarios de neurodesarrollo propios de esa franja de edad. Según describen Shaw y colaboradores (2008) (46), las cortezas frontal, temporal, parietal y occipital siguen una trayectoria cúbica, con un aumento inicial de grosor en la infancia que disminuye durante la adolescencia y se estabiliza en la edad adulta. Sin embargo, la ínsula y la corteza anterior cingulada siguen mayoritariamente una línea de desarrollo cuadrática, mientras que otras regiones -entre la cual está la corteza orbitofrontal- maduran a lo largo de una trayectoria lineal gradual descendente. Por lo tanto, todos los cambios morfométricos transversales que se observan en los primeros episodios de la enfermedad han de ser valorados bajo la luz de un contexto que fisiológicamente ya de por sí es inestable y necesariamente requieren ser complementados con evaluaciones longitudinales.

No obstante, la total o prácticamente total ausencia de medicación antipsicótica en los pacientes que se incluyen en estos estudios, es un dato de gran importancia debido a que eliminamos un posible factor de confusión que numerosas investigaciones han relacionado directamente con cambios morfométricos en cerebro (47).

Al igual que ocurre con las observaciones en las fases de la enfermedad más avanzadas, en los primeros episodios los meta-análisis de estudios transversales también destacan los aumentos de volumen ventricular y las reducciones de volumen en hipocampo de pacientes en comparación con sujetos sanos (48, 49). De hecho, otro estudio que revisa pacientes en diferentes fases de la enfermedad, evidencia que la magnitud de los déficits observados en hipocampo en los primeros episodios es muy similar a la detectada en pacientes crónicos (32).

A este nivel, con la RM otro análisis ha podido demostrar en pacientes con primeros

episodios de esquizofrenia sin remisión clínica un 23% menos de volumen en cola de hipocampo izquierdo y un 15% menos en la derecha en comparación con otros pacientes con un primer episodio que sí mostraban remisión clínica (50).

Por otro lado, desde las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad diversos meta-análisis han evidenciado en los pacientes un menor volumen de materia gris en región frontotemporal, estriado, cerebelo (37), ínsula (51), giro temporal superior derecho (52) y en corteza cingulada bilateral (53).

En contraposición a los volúmenes de materia gris reducidos que presenta la amígdala en fases avanzadas de la enfermedad, dos meta-análisis no han mostrado una alteración de su volumen en las fases iniciales (34, 37), lo cual parece sugerir la afectación de este núcleo en etapas posteriores a la aparición de los primeros síntomas, desconociéndose a día de hoy el mecanismo que subyace y justifica este hecho.

La observación de estudios realizados con muestras más reducidas, evidencia en los pacientes un menor volumen de materia gris en ambos lados del giro dentado del hipocampo, en el giro temporal medio derecho, en el giro fusiforme izquierdo y en la porción orbitaria del giro frontal inferior izquierdo (54).

Por otro lado, el menor volumen de materia gris en giro temporal medio izquierdo se ha propuesto como posible biomarcador de esquizofrenia tras comprobar mediante RM estructural su alta especificidad (55).

En lo que se refiere al grosor cortical, se ha comprobado una disminución del mismo en primeros episodios de esquizofrenia para los giros frontal superior, frontal medio, frontal inferior, superior temporal, precentral, parahipocampal y occipital (56). De la misma manera, también se ha evidenciado un vínculo entre los delirios, la pérdida de expresión emocional y el comportamiento asocial de los pacientes en estas primeras fases de la enfermedad y el grosor cortical disminuido en corteza prefrontal dorsolateral que presentan en comparación con controles (57).

En el caso de familiares con alto riesgo de desarrollar la enfermedad, la disminución de grosor se limita a la corteza temporal media izquierda, independientemente de si se debuta con algún episodio o no (56).

La Corteza Orbitofrontal –bien de forma global (57) o solamente en su zona medial izquierda y lateral derecha (58) según los estudios que se revisen- también muestra una

reducción de grosor en casos de primeros episodios, hecho que se ha relacionado a su vez con percepciones distorsionadas de estímulos sensoriales.

Por último, uno de los estudios más recientes establece como posible origen de las alucinaciones auditivas verbales observadas en los pacientes con esquizofrenia, la reducción de grosor cortical en el área auditiva primaria o de Heschl (giro temporal transverso anterior) tras constatar en esta región importantes diferencias de espesor entre controles y pacientes (59).

### **1.4.3. Estudios longitudinales de RM estructural en esquizofrenia.**

Del conjunto de teorías que actualmente coexisten e intentan explicar el origen de la esquizofrenia, hay dos que destacan respecto a las demás: la hipótesis del neurodesarrollo y la hipótesis neurodegenerativa.

La realización de estudios longitudinales de RM estructural sobre pacientes que debutan con un primer episodio durante la adolescencia o al comienzo de la edad adulta, actualmente constituye una línea de trabajo clave para comprobar la fortaleza de la hipótesis del neurodesarrollo. Esto se apoya en parte en el hecho de que aquellos pacientes con COS (Childhood onset schizophrenia) cuando son adultos presentan una forma de esquizofrenia convencional o AOS (Adult onset schizophrenia), lo cual también ha sido constatado con estudios de RM estructural (60, 61). En este sentido, el hecho de poder estudiar durante un periodo más o menos prolongado a familiares directos que no han desarrollado la patología, abre la posibilidad de investigar sobre factores de riesgo y/o elementos de resistencia a la enfermedad. De esta manera, la resonancia magnética estructural ha demostrado que los niños sanos pero con factores de riesgo, comparten con sus hermanos enfermos anomalías en el proceso de desarrollo de la materia blanca, disminución inicial en el grosor cortical, reducción progresiva en el volumen del cerebelo así como una disminución generalizada de materia gris con un patrón característico frontal-parieto-temporal (62). Además, se ha observado cómo esas anomalías en común descritas para ambos grupos parece que desaparecen en la adolescencia de los hermanos sanos, de tal manera que el mantenimiento en el tiempo de dichas anomalías estructurales podría representar un factor de riesgo o bien existe la posibilidad de que haya procesos de protección o subsanación (42).

Desde otro punto de vista más observacional, los estudios longitudinales también han

sido utilizados para clarificar lo visto en los transversales e investigar su evolución en el tiempo. Una reciente revisión de los 19 estudios longitudinales más relevantes publicados entre 1983 y 2012, realizados únicamente con resonancia magnética y utilizando la técnica ROI (63), muestra cómo los pacientes de esquizofrenia –en comparación con sujetos sanos– presentan una mayor disminución en el tiempo del volumen total de materia gris. Además, se describe la existencia de un patrón de cambios concreto y contrario a la idea de una reducción homogénea del volumen de materia gris en la totalidad del cerebro. Según este estudio, las regiones con decrecimientos de volumen de materia gris más reseñables son el giro temporal superior, el giro de Heschl y el plano temporal. Por otro lado este meta-análisis evidencia también las diferencias entre hemisferios, ya que muestra una disminución más acusada en el lado izquierdo que en el derecho.

Otro meta-análisis de similares características al anterior (únicamente estudios con trazado por ROI), también evidencia que los pacientes tienen una mayor reducción de volumen a lo largo del tiempo en la totalidad de volumen cerebral y de materia gris, en el volumen de materia gris y blanca de la zona frontal y en el volumen de la materia blanca parietal y temporal (64).

Por otro lado, una investigación publicada recientemente y llevada a cabo sobre ensayos longitudinales realizados con pacientes afectados por esquizofrenia y trastorno bipolar, ha evidenciado trayectorias específicas para cada una de las dos patologías que se desmarcan de lo observado en los transversales basales comparativos. Así, en ambos casos se observan disminuciones de materia gris en corteza fronto-temporal, que sin embargo están mucho más acentuadas en esquizofrenia y por otro lado, únicamente los casos de trastorno bipolar muestran afectación significativa en subregiones del cíngulo (65).

Desde un enfoque menos global, dentro de los trastornos psicóticos la presencia de una reducción más acusada de materia gris en el lóbulo occipital ha sido relacionada con el diagnóstico específico de esquizofrenia (66).

A nivel subcortical, estudios longitudinales han observado una mayor disminución del volumen del putamen, caudado, amígdala e hipocampo en pacientes al comparar con controles sanos (67).

Por otro lado, en aquellos pacientes cuya pérdida de volumen en giro supramarginal ha sido más contenida a lo largo del tiempo, se ha evidenciado una estabilidad mantenida en las habilidades sociales y en las funciones ocupacionales (68).

En lo que respecta al grosor cortical, la realización de estudios longitudinales ha permitido mostrar una disminución progresiva y significativamente mayor de espesor a lo largo del tiempo para los pacientes con esquizofrenia y en áreas diversas, siendo especialmente destacable este hecho en la corteza temporal de ambos hemisferios y en la región frontal izquierda (47).

Cabe destacar que los estudios longitudinales mediante RM estructural también contribuyen a una mejor comprensión de los efectos de los antipsicóticos a lo largo del tiempo en el cerebro, así como sus posibles efectos iatrogénicos y sus consecuencias. De hecho, la aminoración de volumen generalizada en cerebro y su relación con el consumo de antipsicóticos en una magnitud directamente proporcional a la dosis administrada, es una evidencia que ha sido analizada y mostrada mediante diferentes estudios longitudinales (69). Más concretamente, se han corroborado disminuciones de volumen significativas en lóbulo temporal y área periventricular de pacientes bajo tratamiento con antipsicóticos típicos y atípicos (70), así como un aumento del diámetro en ventrículo lateral y una disminución en volumen de materia gris directamente proporcional a la dosis acumulada de fármacos (71).

Profundizando en esta cuestión, también existen estudios que tratan de esclarecer las posibles repercusiones que a lo largo del tiempo se pueden producir en la estructura del cerebro según el tipo de antipsicóticos que se administran. En este sentido, la acumulación en el tiempo de mayores dosis de antipsicóticos típicos se ha asociado con pérdidas más acusadas de grosor cortical, mientras que mayores dosis acumuladas de antipsicóticos atípicos han mostrado reducciones menos pronunciadas de esta variable anatómica (47).

Sin embargo, una revisión realizada por nuestro grupo sobre 41 estudios longitudinales con el objetivo de evaluar los efectos de la medicación antipsicótica en el tiempo, no ha mostrado resultados concluyentes (72).

Los estudios longitudinales con RM también son de utilidad para comprobar la eficacia de terapias no farmacológicas. De esta manera, se ha demostrado la capacidad que tiene el ejercicio físico aeróbico de detener la pérdida progresiva de volumen en hipocampo de pacientes (73, 74, 75), la cual se relaciona directamente con una mayor gravedad de la enfermedad y una peor evolución de la misma (76, 77).

La heterogeneidad de resultados obtenidos en este sentido, sugiere la necesidad de investigaciones futuras centradas en la individualización y consiguiente optimización de la medicación con el fin de obtener los mejores resultados y con las dosis más bajas, sobre todo

teniendo en cuenta que ciertos estudios han llegado a proponer una posible asociación entre los antipsicóticos y el envejecimiento cerebral prematuro que presentan los pacientes (78).

Finalmente, un dato que ha de ser tenido en cuenta en la valoración de estos resultados es el diseño de este tipo de estudios, con una recogida de datos inicial y un único seguimiento. Este hecho implica la ausencia de múltiples puntos de control temporales y por lo tanto asume una trayectoria lineal de cambios que no necesariamente tiene que reflejar la realidad. Aumentar la precisión a este nivel sigue siendo un tema pendiente a día de hoy (31), ya que se considera una posible causa de la disparidad de conclusiones que se observan al comparar diferentes publicaciones.

#### 1.4.3.1. Hallazgos más relevantes en primeros episodios.

Los estudios longitudinales que incluyen pacientes desde los inicios de la enfermedad, aportan información muy significativa debido al comienzo temprano y al carácter crónico que presenta el trastorno. De hecho, son el complemento necesario de los análisis de primeros episodios transversales, ya que los cambios que a priori se ven en estos necesitan una evaluación longitudinal que dictamine si realmente se trata de patrones fisiológicos o patológicos de neurodesarrollo o incluso neurodegenerativos.

Sin embargo, es indudable la enorme dificultad tanto a nivel personal como técnico que conlleva la ejecución de este tipo de investigaciones, motivo por el cual los tamaños de muestra que se suelen observar son bastante reducidos.

Una excepción a lo anteriormente dicho lo constituye un estudio realizado con 542 pacientes seguidos durante 18 años y gracias al cual se confirma el componente neuroprogresivo de la enfermedad, con pérdidas constantes y mantenidas de materia blanca en zona frontal, temporal y parietal, así como de materia gris en zona frontal y tálamo. Asimismo, se pudo observar en pacientes una mayor y significativa presencia de líquido cefalorraquídeo en ventrículos laterales, así como en los surcos frontales, temporales y parietales. Estos cambios -cuya correlación con variables cognitivas es un hecho constatado- son más notables en los primeros episodios de la enfermedad y no tan sustanciales a medida que evoluciona el tiempo (79), lo que fundamenta la idea de que las perturbaciones más traumáticas en el cerebro se producen durante las primeras -y por tanto más críticas- etapas iniciales (31).

En cierta controversia con los resultados anteriores, otra línea de investigación de

similares características pero de muestra menor y de tiempo más reducido, ha demostrado la ausencia de diferencias de volumen cerebral entre individuos con déficit cognitivo y aquellos con funciones intelectuales preservadas. Sin embargo, más en línea con el estudio anterior, en este mismo ensayo se han establecido interacciones estadísticamente significativas de “grupo por tiempo” para el volumen parietal y para el volumen total de materia gris, con una reducción mayor en ambas regiones para el grupo con déficit neurocognitivo en el estudio longitudinal a 3 años (80).

Otras investigaciones también evidencian disminuciones significativas de volumen de materia gris tras un año de evolución en amplias zonas frontales, parietales y límbicas de pacientes con primeras manifestaciones de esquizofrenia, que además se asocian con una peor evolución de la enfermedad (81).

El estudio de regiones de interés concretas también ha sido un objetivo de este tipo de investigaciones. En esta línea, se ha evidenciado la ausencia de diferencias entre pacientes y sujetos sanos en el volumen de materia gris del giro recto desde los primeros episodios y hasta un año de evolución posterior (82). Sin embargo, en el mismo tiempo de observación - un año- se han constatado en pacientes varones reducciones significativas de volumen en el giro postcentral con correlación en la puntuación total SAPS (83).

En lo que se refiere a la evaluación de la superficie cerebral, una investigación llevada a cabo por Sun y colaboradores (2009) (84), ha mostrado cómo la contracción de superficie cortical en las zonas dorsales de los lóbulos frontales de los pacientes con primeros episodios se produce al doble de velocidad que la observada en los sujetos sanos. Sin embargo, también existe otro estudio demostrando la ausencia de cambios longitudinales a nivel basal y a un año en superficie, tanto en zonas corticales como subcorticales, en pacientes con primeros episodios de psicosis (85).

Desde otro punto de vista, otro estudio ha evidenciado una disminución anormalmente acelerada en volumen total cerebral de pacientes en comparación con controles sanos, si bien es cierto que el ritmo de reducción observado fue el mismo en pacientes de primeros episodios que en aquellos con enfermedad en fase crónica (86).

Por otro lado, teniendo en cuenta la información que sobre los procesos de desarrollo cerebral aportan los estudios longitudinales de grosor cortical, es un campo en el que sería muy positivo llegar a una concordancia en los resultados, ya que actualmente existe una clara disparidad de los mismos. En un estudio llevado a cabo durante dos años tras un primer

episodio de psicosis, se ha comprobado una mayor disminución de grosor cortical en la zona frontal superior e inferior, así como en la corteza superior temporal. Si bien el área se mantuvo constante, la pérdida de grosor progresiva no se pudo vincular a deterioro cognitivo o clínico y, sin embargo, fue relacionada con la duración del tratamiento (87).

Por otra parte, otro ensayo realizado a lo largo de tres años tras un primer episodio, ha verificado la menor pérdida relativa de grosor cortical a lo largo del tiempo en los pacientes en comparación con sujetos sanos (88).

Más allá de la visión local aportada por este tipo de estudios, también se hace necesario un punto de vista más global que nos lleve a resolver cuestiones importantes tales como si las anormalidades estructurales observadas en pacientes se manifiestan durante la totalidad de las etapas o si esas regiones que parecen estar afectadas en los primeros episodios son estables o cambian de localización según avanzan las diferentes etapas de la enfermedad (31).

Tras la realización de los numerosos estudios de RM estructural llevados a cabo en estos últimos años sobre las diferentes partes del cerebro de pacientes y controles, actualmente se trabaja en la integración de esos resultados con la información que surge de los estudios de genética, neuroimagen funcional y multimodal, evaluaciones cognitivas y análisis de hábitos de vida, todo ello en un marco cada vez más global que persigue muestras mayores y más deslocalizadas.

## **1.5. La corteza orbitofrontal.**

### **1.5.1. Localización anatómica.**

Se denomina corteza orbitofrontal a la zona ventral de la corteza prefrontal situada en la cara basal anterior de los lóbulos frontales del cerebro.

En su parte inferior limita con la cúpula de la órbita ocular, motivo por el cual recibe este nombre.

En la zona lateral y en dirección anteroposterior, la frontera entre la corteza orbitofrontal y la corteza prefrontal dorsolateral viene dada por tres puntos anatómicos: el surco frontal marginal, el surco orbitario lateral y en la zona más posterior el surco circular de la ínsula.

En la cara medial, son dos los límites anatómicos de la corteza orbitofrontal. Por un lado, el surco superior rostral aparece en la zona rostral para cortes anteriores y medios. A medida que este surco se difumina, el límite anatómico viene dado por el surco olfatorio, el cual aparece en superficie ventral y en cortes más posteriores (89). En esta zona medial, también se encuentra en dirección anteroposterior el surco orbitario medial, que se une con el surco orbitario lateral a modo de “H” mediante el surco orbitario transverso. Esta estructura en “H” encuadra a su vez cuatro giros (“orbitario medial”, “orbitario anterior”, “orbitario lateral” y “orbitario posterior”), recibiendo el conjunto de los cuatro el nombre de “giro orbitario”. Dicho “giro orbitario” compone junto con el “giro recto” el suelo del lóbulo frontal.

### **1.5.2. Citoarquitectura.**

Desde los primeros abordajes llevados a cabo por Brodmann en 1909, diferentes autores han ahondado en la citoarquitectura de la corteza orbitofrontal, de modo que desde las primeras tinciones de Nissl que dieron lugar a las Áreas de Brodmann hasta la actualidad, se han sugerido distintos modelos de parcelación para esta zona. Estos mapas surgidos a lo largo del siglo XX muestran discordancias en diferentes aspectos tales como el número de áreas corticales, su tamaño y forma, así como en los puntos de referencia que la delimitan y diferencian de otras lindantes (90).

Los estudios previos realizados en primates reflejan la existencia de una citoarquitectura característica y heterogénea de la corteza orbitofrontal, en la que se diferencian áreas con distintos patrones de conexiones corticales y subcorticales (91).

Las investigaciones llevadas a cabo en humanos, además de confirmar esta heterogeneidad muestran una mayor complejidad de esta área, motivo por el cual se excluye la posibilidad de establecer extrapolaciones y conclusiones directas de lo observado en otras especies.

Actualmente, el mapeo objetivo y reproducible de esta zona es posible gracias al estudio postmortem más preciso, unido a las mejoras en el análisis histológico, las tinciones inmunocitoquímicas y los últimos avances en resonancia magnética.

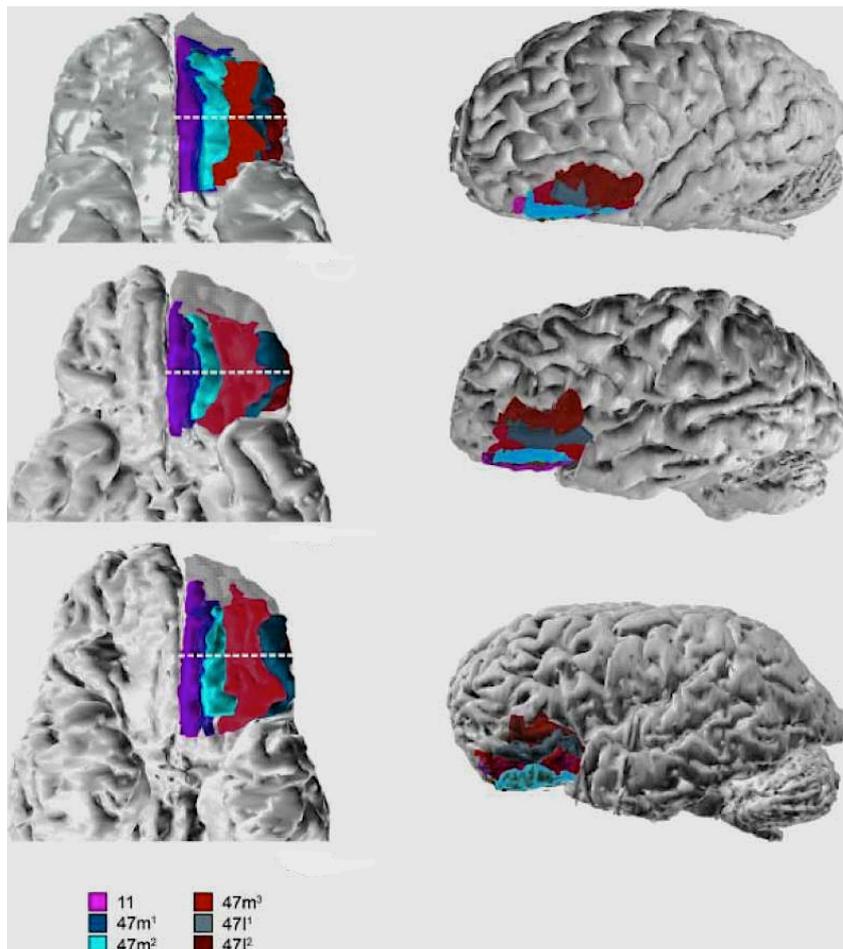


Imagen tomada de Uylings y colaboradores (2010) (92).

En concordancia con la nomenclatura propuesta por Brodmann, dentro de la corteza orbitofrontal humana se distinguen tres áreas citoarquitectónicas: la 10, la 11 y la 47. La primera se encuentra situada en la franja inferior del surco frontal marginal y únicamente se aprecia en los cortes más anteriores. Las zonas 11 y 47 son las de mayor importancia y presentan una serie de características comunes y diferenciales de las otras zonas colindantes: corteza estrecha, neuronas de pequeño tamaño, capa III delgada, capa IV fina pero bien distinguida y capas V y VI infragranulares anchas.

El área 11 se localiza en el borde ventromedial de la superficie cortical que cubre la cúpula del giro recto. La zona más anterior presenta una subcapa con células  $V_a$  más pequeñas en comparación con las observadas en la zona posterior.

El área 47 se sitúa en la superficie orbital del hemisferio y presenta dos subdivisiones:

lateral y medial.

La zona lateral se localiza en el giro lateral orbital y a su vez está dividida en dos áreas: 47l<sup>1</sup> y 47l<sup>2</sup> (92).

La zona medial se subdivide en tres áreas: 47m<sup>1</sup>, 47m<sup>2</sup> y 47m<sup>3</sup> siendo el grado de diferenciación de las capas III, IV y V<sub>a</sub> el punto diferencial más destacable entre ellas (93).

### **1.5.3. Neurofisiología de la corteza orbitofrontal.**

Desde el accidente de Phineas Gage -un trabajador del ferrocarril al que en 1848 una barra le atravesó la corteza prefrontal- hasta nuestros días, esta zona del cerebro ha sido estudiada para intentar esclarecer los enigmas que encierra y que a día de hoy, sin embargo, no se han resuelto en su totalidad. De hecho, el nombre “corteza” procede de la función únicamente protectora que inicialmente se le asignó, ya que hasta principios del siglo XIX era el sistema ventricular donde se suponía que residía la actividad neuronal. Además, el hecho de que los pacientes con lesiones en esta zona presenten un abanico de síntomas tan amplio y dispar, no hace más que complicar las posibles conclusiones sobre su funcionamiento que partiendo de las relaciones causa-efecto, por el contrario, sí se realizan para otras áreas diferentes del cerebro.

Los últimos hallazgos otorgan a la corteza orbitofrontal un papel relevante en el eje motivación-atención-cognición, por tratarse de una zona de generación de señales relacionadas con mecanismos de recompensa previos y capaces de impactar en otros procesos tanto cognitivos como de toma de decisiones (94).

Por otro lado, debido al gran número de conexiones tanto directas como indirectas que establece con el hipotálamo, esta zona también interviene en ciertos procesos involuntarios del Sistema Nervioso Autónomo (95). En esta línea, estudios de resonancia magnética funcional en reposo han constatado no sólo la existencia sino también la lateralidad de las conexiones hipocampo-corteza orbitofrontal, o lo que es lo mismo, que la corteza orbitofrontal lateral conecta mayormente con el hipotálamo lateral y la corteza orbitofrontal medial conecta con el hipotálamo sobremanera por su parte más medial (96). También establece conexiones con el tálamo mediodorsal, con aferencias procedentes de su región medial magnocelular.

La zona caudal de la corteza orbitofrontal recoge información visceral procedente del núcleo ventrolateral posteromedial del tálamo y de la ínsula, mientras que la información procedente de la totalidad de los órganos sensoriales llega mediante distintos tipos de aferencias, principalmente colinérgicas y aminérgicas.

Asimismo, la corteza orbitofrontal proyecta sobre áreas temporales tales como amígdala, corteza entorrinal, núcleo caudado, región preóptica, corteza temporal inferior, área tegmental ventral y corteza cingulada (97).

Aunque los últimos avances en los medios técnicos han demostrado que funcionalmente podemos hablar ya hasta de seis zonas en la corteza orbitofrontal según su perfil de conectividad funcional (98), el esquema que sigue estando vigente en el estudio de las relaciones que se establecen desde la corteza orbitofrontal con otras estructuras cerebrales a día de hoy es modelo lateral-medial, en el que se puede precisar a mayores entre posterior-anterior y en cuyas zonas se han podido distinguir diferentes grados de activación e interacción con otras áreas.

Mediante estudios con resonancia magnética funcional, se ha observado en la zona lateral de la corteza orbitofrontal una coactivación superior respecto a la medial con la totalidad del giro frontal inferior, los puntos más posteriores de la corteza prefrontal dorsolateral y ciertas zonas de la corteza premotora. Por la coactivación aumentada que presenta con el giro fusiforme y ciertos puntos posteriores de la corteza temporal inferior, esta zona lateral también se relaciona con el procesamiento de la información visual, el reconocimiento facial y sus emociones resultantes.

La corteza orbitofrontal actúa como un todo -sin distinción de zonas- cuando interacciona con la amígdala, el lóbulo temporal, y unos puntos muy concretos del giro temporal superior izquierdo y del giro temporal medio. A este nivel, la participación de la corteza orbitofrontal en los procesos de memorización está demostrada, pero aún se desconoce si existe una participación diferenciada de la zona medial y lateral (99).

#### **1.5.4. Neuropsicología de la corteza orbitofrontal.**

La corteza orbitofrontal forma parte del Sistema Límbico y es un área clave para la integración de las sensaciones de placer subjetivo. El hecho de que así ocurra se debe a que recibe aferencias de áreas subcorticales -tales como el pálido ventral y el núcleo accumbens-

que recogen percepciones placenteras, siendo la zona anterior y media de la corteza orbitofrontal la que muestra una mayor activación ante este tipo de señales, tal y como confirman las resonancias magnéticas funcionales (100).

Partiendo de estímulos sensoriales previos, la corteza orbitofrontal participa en la generación de sensaciones afectivas, de forma que recoge el valor relativo de recompensa de reforzadores primarios -tales como el gusto y los estímulos somatosensoriales- pero también de diferentes reforzadores secundarios, lo cual incluye estímulos visuales y olfativos.

Por esta razón, está implicada en el establecimiento de conductas en base a experiencias previas de recompensa y castigo, en la generación de la empatía y en la instauración de comportamientos socialmente adecuados. Es, por lo tanto, una zona de máximo interés en el estudio de la neuroanatomía de las emociones humanas (97).

Desde su publicación en 1994, una herramienta muy utilizada para profundizar en estas cuestiones ha sido y sigue siendo el Iowa Gambling Task (IGT) (101), cuya base es la "Teoría de los Marcadores Somáticos" de Antonio Damasio. Dicha hipótesis, otorga a las emociones un papel fundamental en la toma de decisiones y en el establecimiento de conductas, motivo por el cual fue propuesta para dar una explicación neurológica a las deficiencias en la toma de decisiones observadas en pacientes con lesiones en zonas prefrontales.

Mediante una metodología similar al IGT, se ha comprobado la ausencia de lamento tras una decisión mal tomada en pacientes con lesiones en la zona lateral de la corteza orbitofrontal, lo cual se debe a la incapacidad que presentan para establecer comparaciones entre la recompensa por la acción elegida y la que hubiera surgido en caso de haber tomado la otra decisión (102).

La justificación a esto se encuentra en la activación que en sujetos sanos se produce en la zona lateral de la corteza orbitofrontal ante situaciones imprevistas de falta de recompensa y/o pérdida, de modo que las registra y es responsable en gran medida de los cambios emocionales y de humor que se producen en este tipo de circunstancias. Es precisamente este registro de errores de predicción de recompensas negativas el que se cree que se hiperactiva en situaciones depresivas y se inhibe en cuadros de comportamiento compulsivo (103). En este sentido, existen hallazgos objetivos que apuntalan esta teoría como son la disminución de grosor en corteza orbitofrontal observada en pacientes con TDAH (104) o la relación inversamente proporcional demostrada entre el volumen de materia gris

en corteza orbitofrontal izquierda e impulsividad motora (105).

Por otro lado, por la capacidad que tiene para recuperar resultados ligados a acciones previas, la zona medial de la corteza orbitofrontal es capaz de sopesar previamente las consecuencias de los actos que se puedan llevar a cabo y lesiones a este nivel implican toma de decisiones perjudiciales para la persona (106). En el estudio de esta zona medial, el IGT sigue siendo el análisis que muestra mejor sensibilidad en comparación con otros test de más reciente creación, tales como el "Gambling Task" y el "Risk Task" (107).

Como complemento a lo anteriormente dicho, debido a las señales que recibe directamente de la corteza temporal inferior -y por lo tanto indirectamente de la corteza visual primaria- la corteza orbitofrontal forma parte de la vía ventral de procesamiento de la información sensorial visual. En esta zona, objetos o imágenes concretos se asocian con sentimientos de recompensa, placer o incluso valor económico. Estas asociaciones "estímulo-sensación" también son básicas en la toma de decisiones posteriores (108).

Sin poner en duda el peso específico que la corteza prefrontal tiene en la situación de elegir entre dos o más alternativas, actualmente cada vez es mayor la certeza de que además hay otras zonas -tanto corticales como subcorticales- implicadas en este proceso, tales como la amígdala, el hipocampo y el cerebelo. Confirmar la existencia de este entramado neurológico será objetivo de futuras investigaciones (109).

#### **1.5.5. Corteza orbitofrontal y esquizofrenia.**

La cierta similitud de síntomas a nivel afectivo, cognitivo y social que presentan los pacientes con esquizofrenia y aquellos con algún tipo de afectación en la corteza orbitofrontal, ha motivado en las últimas décadas el estudio de esta zona y su posible implicación en la patofisiología de la enfermedad. A este nivel, la resonancia magnética se convierte en una herramienta esencial que, sin embargo, se enfrenta a la variabilidad interindividual y unas demarcaciones anatómicas poco robustas, motivos por los cuales a día de hoy siguen sin estar definidas las anomalías estructurales que presentan en la corteza orbitofrontal los pacientes con esquizofrenia.

Desde el punto de vista metodológico, a lo largo de estos últimos años se han utilizado procedimientos tanto manuales como automáticos en el procesamiento de imágenes obtenidas por resonancia magnética estructural de la corteza orbitofrontal. Aunque ambos

métodos están validados y contrastados, la presencia de fortalezas y puntos débiles en cada uno de ellos hacen que sean complementarios y no excluyentes (110).

#### 1.5.5.1. Estudios previos realizados mediante procesamiento manual: Region of Interest (ROI).

Siguiendo la metodología de la delimitación manual de la “región de interés” o “ROI”, el abordaje de la corteza orbitofrontal ha arrojado datos heterogéneos y contradictorios.

En contraposición a los estudios que demuestran una reducción de volumen significativa de materia gris en pacientes con esquizofrenia (111, 112), otros análisis evidencian lo contrario (113) o incluso otras líneas de investigación concluyen que no existen diferencias entre pacientes y controles (114, 115).

Sin llegar a conclusiones estadísticamente significativas, también existen otros trabajos donde tan sólo se observa una cierta tendencia de menores volúmenes de materia gris en corteza orbitofrontal de pacientes respecto a controles (116).

Mediante esta técnica de estudio, caracterizada por su alta fortaleza y por el amplio reconocimiento a su validación anatómica, también se han podido establecer diferencias entre sexos. De esta manera, Gur y colaboradores (2000) (117) han evidenciado menores volúmenes de materia gris en pacientes femeninas pero no en varones.

Sin embargo, en un estudio coetáneo realizado íntegramente sobre pacientes masculinos, se ha podido comprobar un mayor volumen de corteza orbitofrontal derecho en comparación al izquierdo y respecto a sujetos varones sanos (118).

Asimismo, los análisis morfométricos realizados con este método también han permitido discriminar diferencias en subregiones concretas de la corteza orbitofrontal. De esta manera, se han constatado reducciones bilaterales significativas de materia gris en giro orbitario de pacientes con primeros episodios de esquizofrenia en comparación con sujetos sanos, mientras que en el giro recto no se ha podido demostrar diferencia alguna entre los dos grupos de estudio (119).

Llegados a este punto, un aspecto a tener en cuenta es que mayores volúmenes -lejos de ser sinónimos de una mejor función neuronal- pueden ser indicativos de densidades neuronales reducidas, aumento de tamaño neuronal o incluso pueden deberse a edemas u

otros procesos fisiopatológicos. Por esto mismo, es importante establecer otro tipo de mediciones como es el área o el grosor cortical. En esta línea, el procesamiento manual también ha permitido demostrar un déficit en superficie de corteza orbitofrontal izquierda en pacientes con esquizofrenia respecto a controles (114).

Trascendiendo el análisis estructural, otros estudios han tratado de establecer correlaciones entre lo observado en las imágenes obtenidas por resonancia magnética y las diferentes manifestaciones de la enfermedad en los pacientes. En este sentido, menores volúmenes de corteza orbitofrontal han sido relacionados con un mejor rendimiento neuropsicológico y menores niveles de agresión (120), así como con un mejor pronóstico para síntomas positivos en caso de tratamiento con Olanzapina (121).

Además, dentro de los pacientes se ha podido establecer una relación estadísticamente significativa entre volúmenes reducidos de materia gris en corteza orbitofrontal y una mayor gravedad de los síntomas negativos de la enfermedad (115).

Por otro lado, se ha descrito el efecto diferenciador de la lateralidad con la presencia en los pacientes de volúmenes reducidos de corteza orbitofrontal izquierda, que a su vez se han vinculado a carencias de memoria y una merma en las funciones ejecutivas (122).

#### 1.5.5.2. Estudios previos realizados mediante procesamiento automatizado: Voxel Based Morphometry (VBM).

El desarrollo de esta técnica fue posterior al estudio por ROI y en sus orígenes fue concebida para estudiar cambios en grosor cortical independientemente de las variaciones en volumen. Debido a que se trata de un proceso totalmente automatizado, sus principales ventajas son la ausencia de sesgo en las medidas obtenidas así como una mayor rapidez en el procesamiento de las imágenes. Sin embargo, presenta menor sensibilidad en aspectos morfológicos así como en el discernimiento entre materia blanca y materia gris, de forma que el registro de determinadas estructuras anatómicas puede no ser del todo válido (123).

En lo que se refiere al estudio de la corteza orbitofrontal, los resultados obtenidos con esta técnica -al igual que ocurre con el estudio por ROI- son inconsistentes.

En esta línea, existen estudios que demuestran la presencia de menores volúmenes de materia gris en corteza orbitofrontal bilateral de pacientes respecto a controles (124, 125),

aunque otros trabajos sólo reconocen esta diferencia en el caso de pacientes crónicos y no en primeros episodios (126).

Otras investigaciones evidencian también menores volúmenes de materia gris, pero limitadas a hemisferio izquierdo de pacientes con esquizofrenia e inapreciables en casos de trastorno esquizotípico (127). Esta lateralidad izquierda también ha sido constatada en parejas de gemelos discordantes para la enfermedad, en los que los pacientes al ser comparados con sus hermanos sanos, mostraron densidades menores de materia gris y mayores de materia blanca en la corteza orbitofrontal (128). Asimismo, menores volúmenes de materia gris en la corteza orbitofrontal izquierda de pacientes en primeros episodios de la enfermedad, han sido relacionados con manejos deficitarios de la Teoría de la Mente (129).

Esos déficits de volumen en materia gris observados en pacientes, a su vez se han relacionado con una mayor duración de la enfermedad así como con peores cuadros de trastorno formal del pensamiento positivo (130).

En la dirección contraria, también hay investigaciones que evidencian un volumen de materia gris en corteza orbitofrontal medial aumentado para pacientes respecto a controles (131).

Es mucho lo que se ha investigado sobre la implicación de la corteza orbitofrontal en la esquizofrenia y a pesar de todo también son muchas las cuestiones que aún no están resueltas. De hecho, esta región también se postula como zona de evaluación de potenciales tratamientos (132), ante lo cual se han creado líneas de investigación para desarrollar posibles candidatos que puedan ser utilizados como antipsicóticos y que toman como diana terapéutica la corteza orbitofrontal (133).



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**



### **2.1. Hipótesis.**

Atendiendo a los estudios previos y a las funciones atribuidas a la corteza orbitofrontal, planteamos la hipótesis de que en aquellos pacientes que presentan un primer episodio de psicosis no afectiva, esta región cerebral presente alteraciones morfométricas (que incluso pueden ser específicas de cada diagnóstico) al comparar con sujetos sanos y que estas anomalías puedan tener un patrón de cambios específico a lo largo del tiempo, pudiendo además estar relacionado todo ello con una mayor gravedad de la sintomatología clínica, una alteración en las capacidades cognitivas y un pronóstico más errático de la enfermedad.

### **2.2. Objetivos.**

1. Evaluar mediante resonancia magnética estructural la posible existencia de alteraciones morfométricas en la corteza orbitofrontal de pacientes con un primer episodio de psicosis no afectiva.
2. Estudiar de manera longitudinal tras un año las posibles alteraciones para analizar su evolución en el tiempo.
3. Comprobar la posible especificidad diagnóstica entre las alteraciones morfométricas que se observen y los diferentes diagnósticos de psicosis no afectiva incluidos en el grupo de pacientes:
  - Esquizofrenia.
  - Trastorno esquizofreniforme.
  - Otras psicosis (trastorno psicótico breve y trastorno psicótico no especificado).
4. Analizar las posibles repercusiones derivadas de las alteraciones estructurales en lo que respecta a la clínica y a las capacidades cognitivas de los pacientes con un primer episodio de la enfermedad.
5. Estudiar las variables premórbidas (duración de la enfermedad sin tratar, de la psicosis sin tratar, del periodo prodrómico o edad de comienzo) y su posible relación con la morfometría observada al comienzo y tras un año de evolución.
6. Describir las posibles asociaciones entre los cambios en los aspectos clínicos y cognitivos con respecto a la evolución en un año de las variables morfométricas.



### **3. MUESTRA DE ESTUDIO Y METODOLOGÍA DE TRABAJO.**



### **3.1. Marco de desarrollo.**

Tanto la recogida de datos como la realización del estudio objeto de esta tesis han sido llevados a cabo dentro del Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis (PAFIP) en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en Santander (134).

Entre febrero de 2001 y diciembre de 2007, a los casos de primeros episodios de psicosis no afectiva detectados en Cantabria se les ofreció la posibilidad de integrarse en este programa longitudinal de intervención e investigación, incluyéndose tanto pacientes de ambulatorios como aquellos en régimen de ingreso hospitalario.

En los aspectos de investigación, PAFIP es un proyecto prospectivo que persigue un mejor conocimiento de todos aquellos aspectos relativos a las fases iniciales de la esquizofrenia y otras psicosis. El estudio de marcadores biológicos de esquizofrenia, la creación de un laboratorio de neuropsicología y la puesta a punto de una unidad de análisis de neuroimagen en psiquiatría, han sido tres hitos fundamentales para el avance y consolidación del programa desde las perspectivas clínica, neurocognitiva, genética, inmunológica y neuroanatómica.

Desde el plano asistencial, PAFIP tiene como objetivo prioritario el apoyo a todas las personas que debuten con un primer episodio de psicosis dentro de la comunidad de Cantabria. Esta ayuda a los pacientes comienza desde su inclusión en el programa y se prolonga hasta los tres primeros años de desarrollo de la enfermedad, o lo que es lo mismo, el periodo más crítico de la misma. Principalmente se pretende conseguir una pronta recuperación de los pacientes así como la prevención de recaídas mediante un control intensivo y multidisciplinar. Con este fin, el programa cuenta con un protocolo de randomización y seguimiento farmacológico con optimización de dosis y fomento de adherencia terapéutica, psicoterapia individual, psicoeducación individual, grupal y de familias e intervenciones psicosociales.

Dado que el programa ha procurado desde el primer momento recoger la totalidad de los casos debutantes de esquizofrenia y otras psicosis, tres meses antes del inicio real del proyecto se puso el conocimiento de la existencia del mismo en unidades de salud mental y centros de atención primaria, los cuales han sido puntos principales de derivación a PAFIP además del servicio de urgencias del hospital Marqués de Valdecilla y excepcionalmente los servicios sociales de área. Además se ha procurado mantener contactos periódicos

posteriores con el fin de continuar con las derivaciones de pacientes.

### **3.2. Pacientes.**

La incorporación de pacientes al proyecto se llevó a cabo entre febrero de 2001 y diciembre de 2007. Todos ellos cumplían criterios de “Primer Episodio Psicótico” y fueron evaluados con el fin de verificar si podían ser incluidos en PAFIP de acuerdo a los siguientes puntos.

#### *Criterios de inclusión.*

1. Edad comprendida entre quince y sesenta años.
2. Diagnósticos de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico breve, trastorno esquizotípico de personalidad y psicosis no especificada de acuerdo a la clasificación DSM IV (4ª Versión del manual diagnóstico y estadístico de la Sociedad Americana de Psiquiatría).
3. Residencia habitual en Cantabria.
4. No haber recibido tratamiento con fármacos antipsicóticos durante más de seis semanas.
5. Gravedad moderada-severa de síntomas psicóticos en el momento de la inclusión, con cumplimiento de al menos uno de los cinco puntos de la escala SAPS de Andreasen para la valoración de síntomas positivos (1984) (135).

#### *Criterios de exclusión.*

Dentro de los pacientes que se incluyeron inicialmente en el proyecto por cumplir los criterios anteriormente mencionados, hubo bajas por encontrarse dentro de uno o más de los siguientes casos:

1. Dependencia de sustancias (exceptuando nicotina).
2. Diagnóstico de enfermedad neurológica y/o daño cerebral.
3. Retraso mental dentro de los criterios DSM IV.

Dando cumplimiento al plano asistencial de PAFIP, estos casos fueron tratados hasta la remisión del cuadro agudo y seguidamente se derivaron a sus centros de salud mental correspondientes, tras lo cual fueron excluidos del programa.

Tanto los pacientes como sus familiares firmaron un consentimiento escrito para participar en las diferentes secciones de investigación del programa. Antes de su desarrollo, PAFIP recibió la aprobación del Comité de Ética del Hospital Marqués de Valdecilla y durante su ejecución se han cumplido los estándares internacionales de ética en investigación.

(Modelo de consentimiento informado en Anexo I)

De los 248 pacientes incluidos en PAFIP tras superar criterios de inclusión y exclusión, 75 de ellos renunciaron al estudio de resonancia magnética, 17 no lo finalizaron y de 14 de ellos se obtuvieron imágenes con calidad insuficiente para ser procesadas adecuadamente. De esta manera, 142 pacientes con imágenes de resonancia magnética de la calidad requerida fueron los que finalmente se incluyeron en el estudio.

Para la realización de los estudios longitudinales, la muestra se redujo debido a la necesidad de contar con al menos dos pruebas de resonancia magnética con la calidad necesaria para su correcto procesamiento, lo cual se tradujo en un número final de 109 pacientes evaluados en el estudio longitudinal.

### **3.3. Controles.**

Un total de 83 sujetos sanos residentes en Cantabria fueron reclutados a través de anuncios en la comunidad para constituir el grupo control. Para la realización de los estudios longitudinales, el número descendió a 76 porque sólo se incluyeron aquellos con al menos dos pruebas de RM con la calidad requerida para su procesamiento óptimo.

Mediante una versión abreviada de la escala CASH (Comprehensive Assessment of Symptoms and History) (136), se constató que ningún individuo de este grupo presentaba antecedentes de enfermedad psiquiátrica o neurológica, dependencia de sustancias y/o traumatismo craneoencefálico con pérdida de consciencia. Asimismo, se confirmó en todos los casos la ausencia de familiares de primer grado con diagnóstico de psicosis.

En cumplimiento de las directrices del Comité Ético del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, todos los sujetos sanos incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado antes de su integración en PAFIP.

### **3.4. Evaluación sociodemográfica y premórbida.**

En la totalidad de la población sometida a resonancia magnética (pacientes y controles) se estudiaron las siguientes variables:

- Edad.
- Sexo.
- Altura.
- Nivel social.
- Consumo de tóxicos (alcohol, estimulantes, sedantes, cocaína, heroína, alucinógenos, inhalantes, cannabis y/o tabaco): edad de inicio, cantidad diaria consumida así como las sensaciones alcanzadas en caso de consumo de estas sustancias.
- Certificación académica máxima alcanzada: estudios primarios, secundarios (formación profesional y bachillerato) y estudios superiores (universitarios).
- Lateralidad (Escala de lateralidad de Edimburgo) (137).
- Ámbito de desarrollo (medio urbano o rural).
- Cociente intelectual.

En el caso de los pacientes, a estas variables se les sumaron los siguientes puntos de evaluación obtenidos mediante entrevistas tanto a los pacientes como a sus familiares:

- Edad de inicio de la psicosis.
- DUP (Duración de psicosis sin tratar). Tiempo medido en meses transcurrido desde la aparición del primer síntoma psicótico mantenido de forma continuada (conforme a la escala SAPS) y el establecimiento de un tratamiento apropiado.
- DUI (Duración de enfermedad sin tratar). Tiempo medido en meses transcurrido desde la aparición del primer síntoma inespecífico relacionado con psicosis a partir del cual el paciente no ha vuelto al nivel de funcionamiento previo y el establecimiento de un tratamiento apropiado.
- DPP (Duración del periodo prodrómico). Tiempo medido en meses transcurrido desde la aparición del primer síntoma inespecífico relacionado con psicosis y el primer síntoma psicótico mantenido de forma continuada.

### **3.5. Evaluación clínica.**

Los pacientes incluidos en el programa fueron evaluados por un psiquiatra especializado en el momento de su ingreso en PAFIP, tras lo cual se repitió dicha valoración a los tres meses, al año y a los tres años de evolución. Dicha evaluación se llevó a cabo mediante, al menos, tres escalas: BPRS (Escala breve de evaluación psiquiátrica) (138), SANS (Escala para la valoración de síntomas negativos) (139) y SAPS (Escala para la valoración de síntomas positivos) (135).

La escala BPRS ha sido tradicionalmente muy utilizada para valorar la respuesta al tratamiento en pacientes psicóticos, aunque también se recurre a ella para clasificar la sintomatología predominante (positiva o negativa). Consta de veinticuatro ítems mediante los cuales se valoran en mayor medida síntomas positivos y generales y en menor medida síntomas negativos. Para cada uno de los veinticuatro puntos el psiquiatra asigna una puntuación que va desde el uno (“no hay síntoma”) al siete (“extremadamente grave”).

Las escalas SANS (para síntomas negativos) y SAPS (para síntomas positivos) constan de 20 y 30 ítems respectivamente con una puntuación de 0 (en caso de “síntoma ausente”) a 5 (“alta presencia de síntoma”) para cada una de las cincuenta cuestiones. La escala SANS parcela sus 20 ítems en cinco bloques (afectividad aplanada, alogia, abulia, anhedonia y falta de atención) y la escala SAPS hace lo propio en cuatro grupos (alucinaciones, delirios, conducta extravagante y trastorno formal del pensamiento).

Cada uno de los 50 ítems de ambas escalas puede ser utilizado por separado o bien se pueden sumar y usar de esa manera puntuaciones totales. Por otro lado se pueden agrupar los ítems tomando como base las tres dimensiones descritas por Grube et al. (140), según el cual la esquizofrenia presenta una dimensión “psicótica” (delirios y alucinaciones), una dimensión “negativa” (cuatro de los cinco bloques SANS por exclusión de la atención) y una dimensión “desorganizada” (conducta extravagante y trastorno formal de pensamiento).

Para la realización de los estudios presentados en esta tesis se utilizaron puntuaciones totales SAPS y SANS así como aquellas obtenidas por agrupación según las tres dimensiones descritas.

En todos los casos, tras el diagnóstico inicial se procedió a la constatación del mismo seis meses después de la inclusión del paciente en el programa mediante la entrevista estructurada para trastornos del Eje I del DSM-IV (SCID-I, del inglés: The Structured Clinical

Interview for DSM-IV Axis I Disorders) llevada a cabo por un psiquiatra experto.

### **3.6. Evaluación cognitiva.**

Tras la valoración de los síntomas mediante las escalas SANS y SAPS, el equipo clínico procedió a trabajar para conseguir una adecuada estabilización de los pacientes, lo cual es imprescindible para tener una óptima colaboración de los mismos y para aumentar la precisión en la evaluación neuropsicológica.

Para la evaluación cognitiva se contó con la colaboración de psicólogos expertos en la realización de estas pruebas, las cuales se dividieron en dos sesiones y siempre fueron ejecutadas en el mismo orden. Dichas pruebas y sus objetivos correspondientes fueron los siguientes:

- Test de Aprendizaje Verbal de Rey: valoración de la memoria verbal.
- Figura Compleja de Rey: valoración de la memoria visual.
- Test del Trazo (parte b): valoración de funciones ejecutivas.
- FAS Word Fluency: valoración de la fluidez verbal.
- Subtest de Dígitos Inversos (WAIS III): valoración de la memoria de trabajo.
- Subtest de Dígitos y Símbolos (WAIS III): valoración de la velocidad de procesamiento.
- CPT (Continuous Performance Test): valoración de la atención sostenida.

### **3.7. Tratamiento.**

A la totalidad de los pacientes que participaron en PAFIP se les asignó de forma aleatoria un tratamiento antipsicótico al incorporarse al proyecto. De todos ellos, únicamente tres pacientes habían sido mínimamente tratados antes de la aleatorización del tratamiento farmacológico.

De 2001 a 2005 se utilizaron Haloperidol, Olanzapina y Risperidona mientras que de 2005 a 2010 fueron Aripiprazol, Quetiapina y Ziprasidona los antipsicóticos asignados.

### **3.8. Adquisición de imágenes mediante resonancia magnética.**

Las imágenes de RM necesarias para la realización de esta tesis doctoral fueron obtenidas mediante un escáner 1.5 Tesla General Electric SIGNA System (GE Medical System, Milwaukee, WI), sito en el Hospital Marqués de Valdecilla en Santander (Cantabria).

Se obtuvieron imágenes T1 tridimensionales en el plano coronal mediante una secuencia SPGR (Spoiled Gradient Recalled) y con los siguientes parámetros: TE (Tiempo de ECO)= 5ms; TR (Tiempo de Repetición)=24ms; NEX (Número de Excitaciones)=2; ángulo de rotación= 45°; FOV (Campo de Visión) = 26x24x18.8 cm, y matriz de 256x192x124.

También fueron adquiridas secuencias bidimensionales PD (Densidad Protónica) y T2 con los parámetros descritos a continuación: 3.0 o 4.0 mm de grosor de los cortes coronales; TE= 36 ms (para la secuencia PD) y 96ms (para la secuencia T2); TR= 3000ms; NEX=1; FOV=26x26 cm y matriz=256x192.

La resolución en la totalidad de las secuencias fue de 1016 x 1016 mm.

### **3.9. Procesamiento de imágenes.**

Las imágenes obtenidas por RM se procesaron con el programa informático BRAINS 2 (141), el cual fue creado en el Iowa Mental Health Clinical Research y posteriormente se ha ido desarrollando y optimizando durante más de dos décadas. Cabe destacar además que el uso de BRAINS 2 en PAFIP ha sido la primera experiencia de utilización de métodos automatizados en un departamento de psiquiatría en España.

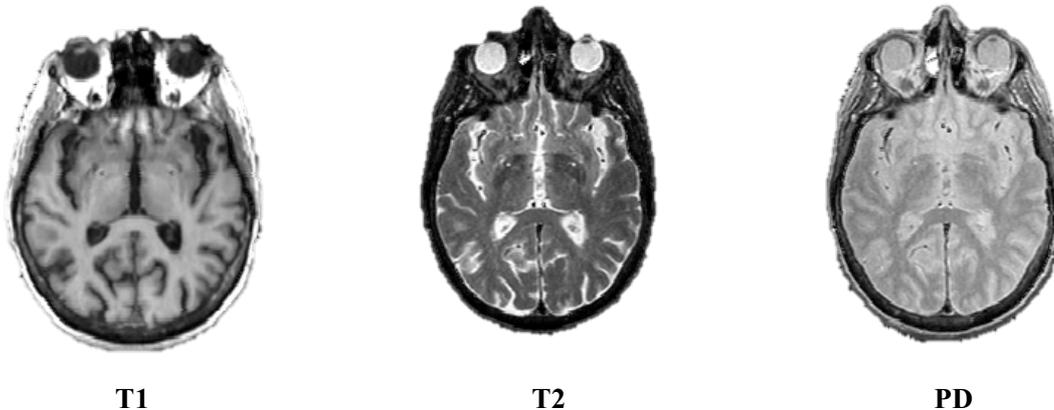
Si comparamos BRAINS 2 con otras alternativas posibles encontramos una serie de ventajas:

1. Validez anatómica (principal ventaja con respecto a otros métodos automatizados).
2. Alta fiabilidad.
3. Replicabilidad (según entrenamiento).
4. Método de referencia internacional.

Sin embargo, el poder trabajar con este software también presenta ciertos requisitos:

1. Entrenamiento y formación específica.
2. Personal cualificado.
3. Verificación de la fiabilidad.
4. Gran cantidad de tiempo necesario para el procesamiento.

En lo que a la recogida de muestras se refiere, el estudio comienza con la adquisición de dos secuencias de resonancia magnética para cada uno de los sujetos: Una primera -en 3D y con la que obtenemos la imagen T1- y una segunda secuencia "spin echo" con la que se recogen las imágenes T2 y PD (Densidad de Protones).



- **T1.** Mayor precisión para estructuras anatómicas. Mayor potencia de señal para áreas ricas en grasa (sustancia blanca) y menor para líquido cefalorraquídeo o sustancia gris.
- **T2.** Potencia la visualización de zonas con alta presencia de agua y disminuye la expresión de zonas grasas, lo que posibilita una buena visión del líquido cefalorraquídeo así como la inversión de la intensidad de señal para la sustancia blanca, la cual en este caso se ve oscurecida con respecto a la sustancia gris.
- **PD.** El contraste es directamente proporcional a la concentración de protones presente en la muestra, de modo que apenas se distingue la sustancia blanca y la gris.

El procesamiento de las imágenes así como su correspondiente análisis consta de cinco pasos:

**1. Co-registro y alineación de secuencias.** Este primer paso es muy importante si contamos con que las secuencias T1, T2 y PD no tienen la misma resolución y además los pequeños cambios posicionales de los individuos en el momento de la adquisición originan modificaciones en la orientación espacial de las imágenes obtenidas que han de ser ajustados.

Teniendo en cuenta estos datos, la secuencia T1 se tomó como referencia y las imágenes T2 y PD fueron superpuestas sobre la primera, siendo todas ellas ajustadas a una resolución de 1mm cúbico. La fisura central interhemisférica quedó alineada verticalmente en las proyecciones axiales y coronales, mientras que la línea imaginaria que une las comisuras anterior y posterior (ACPC) se alineó en la vista sagital. Desde la referencia marcada por esta línea ACPC y siguiendo la metodología de Talairach, las imágenes fueron espacialmente normalizadas.

De esta manera se estableció una correlación exacta para cada punto anatómico en cualquiera de las secuencias y proyecciones.

**2. Segmentación.** Este segundo paso tiene como objetivo principal la definición del tipo de sustancia o estructura (sustancia gris, sustancia blanca o líquido cefalorraquídeo) que figura en cada uno de los vóxeles, independientemente de su intensidad.

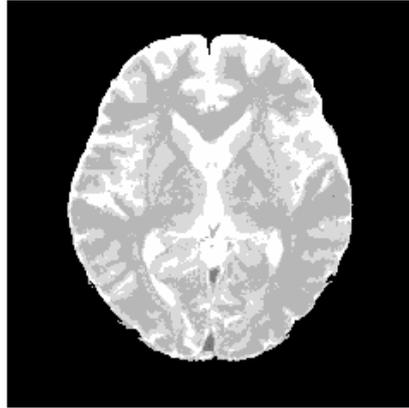
La información se codifica en formato de 8 bits para que sea compatible con los programas informáticos habituales de visualización de imágenes en tonos de grises.

Partiendo de las imágenes T1, T2 y PD, se efectuó un análisis discriminatorio de forma que a cada vóxel se le atribuyó un valor que refleja la combinación relativa de sustancia blanca (de 190 a 250), sustancia gris (de 70 a 90) y líquido cefalorraquídeo (de 10 a 70), lo cual permitió un ajuste preciso de los diferentes volúmenes parciales.

El valor representativo para la sustancia blanca pura es 250, mientras que para la sustancia gris pura es 130 y para el líquido cefalorraquídeo se toma como puro en valor 10.

Aquellos vóxeles con volúmenes parciales correlacionados con valores intermedios entre los considerados puros, fueron representados en función del tejido más probable para obtener una imagen segmentada.

Tras la realización de la segmentación, mediante la cuantificación de vóxeles representativos de cada tejido, es posible concretar el volumen achacable a cada tipo de estructura o tejido en zonas concretas de estudio o bien en la totalidad del cerebro.



**3. Generación de superficies.** La imagen segmentada anterior, capaz de diferenciar la SB, SG y el LCR, sirve de base para generar una superficie triangulada de la totalidad de la corteza.

El valor considerado como SG pura -130- es el centro paramétrico de esta sustancia en la corteza, de manera que se corresponde con el punto medio real de profundidad de la misma.

Partiendo de esta referencia, mediante la utilización de un método geométrico desarrollado por Wyvill y colaboradores (1986) (142), se divide la totalidad de la superficie cortical en triángulos exactos cuya base pasa por ese punto y así se consigue reproducir tanto la silueta exterior del cerebro como la imagen en 3D del mismo, aspectos que contribuyen a una mejor visualización general de los surcos y giros corticales.

Este procedimiento conlleva la eliminación del 50% de la sustancia gris, lo cual tiene como principal ventaja la posibilidad de calcular la superficie real incluso cuando hay surcos, ya que desaparece el problema de corteza invaginada imposible de cuantificar.

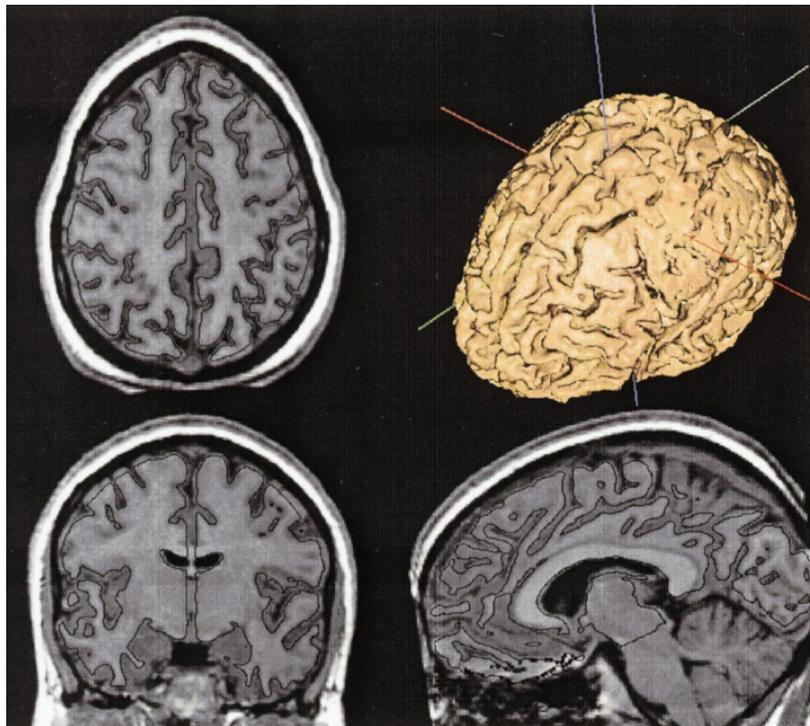
Dado que la superficie medida pasa por el centro de la sustancia gris, se utiliza este dato como base para el cálculo del grosor cortical de SG de cada región, teniendo en cuenta que la profundidad de capa cortical se calcula como la mínima distancia entre el 100% de la superficie del triángulo de materia gris y el cociente entre el 50% de materia gris superficial y el 50% de materia blanca.

Llegados a este punto, tenemos una situación óptima en la que cualquier zona del cerebro puede ser delimitada con el objetivo de obtener de ella datos de superficie, volumen y grosor cortical.

**4. Trazado manual de la región de interés.** El área de estudio objeto de la presente tesis es la corteza orbitofrontal. Es por lo tanto el ROI (Region of Interest), que en primera instancia ha de ser delimitado para posteriormente trabajar sobre él.

El trazado de este ROI para definir la muestra de estudio en cada uno de los cerebros analizados es un proceso muy dependiente del criterio y pericia del investigador, ya que se realiza manualmente, si bien es cierto que la cuantificación posterior está automatizada. Por lo tanto, con el fin de garantizar la veracidad de las medidas incluidas en este trabajo, antes de todo fue requisito indispensable superar un test de fiabilidad en el trazado. Para ello, sobre una batería de diez resonancias se procedió a trazar el área de interés de esta tesis. Las medidas de volumen de materia gris extraídas de los trazados de ensayo, se enfrentaron a las realizadas por Crespo Facorro y consideradas como referencia. Para valorar el grado de consistencia o acuerdo entre ambos trazadores, se utilizó el Índice de Correlación Intraclass (ICC), siendo en este caso 0,9196722 y por lo tanto entrando dentro de los límites de fiabilidad exigidos para validar los trazados requeridos para la realización de la presente tesis.

Trabajando con BRAINS2, es posible visualizar la zona de estudio en los planos coronal, axial y sagital. El trazado en sí se lleva a cabo en el coronal, sirviendo los otros dos de apoyo y confirmación junto con la imagen en 3D que elabora el programa.

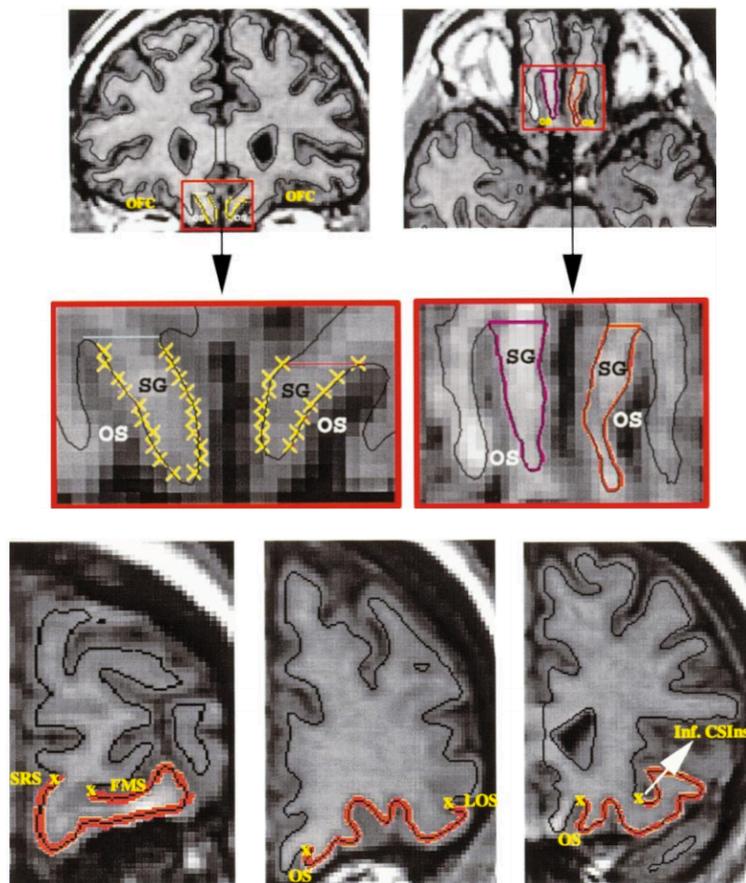


(Imagen cedida por Crespo y colaboradores)(1999)(89)

Tal y como se describe en el método de parcelación desarrollado por Crespo Facorro y colaboradores (1999) (89), el primer paso antes de trazar la corteza orbitofrontal consiste en la localización del surco orbitario lateral dentro de la zona intermedia del lóbulo frontal, el cual anatómicamente se define como el surco más lateral y ventral por debajo de la rama horizontal de la fisura lateral.

El límite lateral de la corteza orbitofrontal en los cortes coronales más anteriores queda establecido por el surco frontomarginal, situación que se mantiene hasta que en el desplazamiento en sentido anteroposterior surge el surco orbitario lateral.

El punto más profundo del surco orbitario lateral constituye la frontera lateral de la corteza orbitofrontal hasta que el avance hacia las zonas más posteriores nos lleva a su desaparición, momento en el cual es el surco circular de la ínsula el que delimita lateralmente la corteza orbitofrontal en su parte caudal.



(Imagen cedida por Crespo y colaboradores)(1999)(89).

OFC: Corteza orbitofrontal  
 SG: Giro estriado  
 OS: Surco olfatorio.

SRS: Surco superior rostral  
 FMS: Surco frontomarginal.

LOS: Surco lateral orbitario.  
 CSI: Surco circular de la ínsula.

El trazado finaliza en el corte coronal más posterior que incluya alguna parte del giro orbitofrontal posterior medial.

Cuando en el proceso de trazado el surco orbitario lateral coexiste en un mismo corte con el surco frontomarginal en una zona anterior o bien con el surco circular de la ínsula en la parte posterior, siempre es el punto más profundo del surco orbitario lateral el que define el límite lateral de la corteza orbitofrontal.

Si por el contrario en el avance anteroposterior el surco lateral orbitario desaparece antes de que el surco circular de la ínsula haya surgido, la frontera lateral de la corteza orbitofrontal queda definida por una línea imaginaria que va desde el extremo posterior del surco lateral orbitario hasta el surco circular de la ínsula.

El límite medial de la corteza orbitofrontal queda definido en los cortes más anteriores por el punto más profundo del surco superior rostral, situación que se mantiene hasta que en el movimiento en dirección caudal a través de los cortes coronales encontramos el surco olfatorio, el cual constituye la frontera medial de la corteza orbitofrontal desde su aparición hasta el corte más posterior final.

### **3.10. Análisis estadístico.**

La totalidad de los estudios estadísticos fueron llevados a cabo mediante el programa SPSS (versión 15).

Las diferencias en la distribución debidas tanto al género como al consumo de alcohol, cannabis y tabaco, fueron evaluadas con el Test Chi-cuadrado. El análisis de varianza (ANOVA) fue el utilizado para el estudio de las diferencias de altura y edad. Por otro lado, debido a la distribución sesgada inicial de la edad de comienzo de la enfermedad, DUP y DUI, fue necesario realizar una transformación logarítmica para alcanzar una distribución normal de estos datos.

Para el análisis de las diferencias morfométricas se utilizó el análisis de covarianza (ANCOVA) de medidas repetidas, siendo el hemisferio (derecho-izquierdo) el factor intra-sujeto y el grupo diagnóstico (esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, otras psicosis, controles) el factor entre-sujeto. Los análisis fueron repetidos para examinar por separado los dos sexos. Las variables dependientes fueron el área, el volumen y el grosor cortical.

Como covariables se introdujeron la edad, el sexo y el volumen intracraneal.

En lo que respecta al análisis longitudinal, para registrar y contabilizar los cambios producidos a lo largo del año de evolución se recurrió a un modelo lineal mixto (LMM). La variable tiempo (basal, 1 año) se introdujo como medida repetida y se analizó la interacción “grupo x tiempo”.

Para evaluar la posible relación entre las variables morfométricas estudiadas y las variables clínicas y cognitivas, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson con las variables edad y volumen intracraneal como covariables. Dichos análisis de correlación fueron ajustados mediante la corrección de Bonferroni.

Para analizar el tamaño del efecto, y por lo tanto como indicador de la potencia de la relación entre las variables morfométricas y diagnósticas, se ha empleado la *d* de Cohen.

#### **4. RESULTADOS.**



#### **4.1. Población a estudio.**

Durante el periodo transcurrido entre febrero de 2001 y diciembre de 2007, un total de 370 personas fueron incorporadas al programa PAFIP, de las cuales 287 eran pacientes y las 83 restantes controles sin patología psiquiátrica.

Tras la puesta a punto inicial del protocolo de resonancia magnética, finalmente se pudo ofrecer a 248 pacientes la posibilidad de realizar esta prueba, de los cuales 75 renunciaron, 17 no concluyeron el escáner en su totalidad y de otros 14 casos las imágenes obtenidas no reunieron la calidad mínima exigida para el análisis.

Por lo tanto, para la realización de esta tesis se obtuvieron datos de imagen por resonancia magnética de 142 pacientes y 83 controles sanos.

Transcurridos seis meses desde la incorporación al estudio de estos 142 casos, los trastornos del Eje I del DSM-IV (SCID-I) registrados para los mismos fueron los siguientes:

- ❖ Esquizofrenia.....n=82 (57,7%)
- ❖ Trastorno esquizofreniforme.....n=36 (25,4%)
- ❖ Trastorno psicótico breve.....n=13 (9,2%)
- ❖ Otras psicosis no especificadas.....n=7 (4,9%)
- ❖ Trastorno esquizoafectivo.....n=3 (2,1%)
- ❖ Trastorno de ideas delirantes.....n=1 (0,7%)

#### **4.2. Estudio comparativo de variables sociodemográficas y clínicas entre pacientes con y sin resonancia magnética.**

Una vez finalizadas las 142 resonancias magnéticas sobre los pacientes, se llevó a cabo un examen comparativo con los otros 145 restantes del programa que no habían sido sometidos a esta prueba. Este análisis diferencial de factores potencialmente relevantes -tal y como se muestra en la tabla 2.2- tiene como objetivo principal comprobar la representatividad de la muestra.

Tabla 4.2.

	Pacientes con RM (n=142)	Pacientes sin RM (n=145)	Estadística
Varones, n, (%)	88 (61.97)	81 (55.9)	$\chi^2 = 1.11$ ; p = 0.29
Edad media de inicio (SD), años	29.73 (8.70)	28.34 (8.89)	F = 1.45; p = 0.23
Diestros, n, (%) <sup>1</sup>	125 (89.93)	79 (89.8)	$\chi^2 < 0.01$ ; p = 0.97
Edad media de comienzo de la enfermedad (SD), años	28.55 (8.35)	26.92 (8.22)	F = 2.77; p = 0.10
Nivel socio-económico medio de los padres (SD) <sup>2,a</sup>	3.64 (0.91)	3.90 (0.94)	F = 5.73; p = 0.02
Nivel académico bajo, n, (%) <sup>b</sup>	72 (50.70)	69(47.6)	$\chi^2 = 2.28$ ; p = 0.60
Consumo de alcohol, n, (%)	88 (62.97)	72 (49.7)	$\chi^2 = 3.71$ ; p = 0.054
Consumo de cannabis, n, (%)	69 (48.59)	60(41.4)	$\chi^2 = 1.51$ ; p = 0.22
Consumo de tabaco, n, (%)	81 (57.04)	88 (60.7)	$\chi^2 = 0.39$ ; p = 0.53
DUP media, (SD), meses	12.48 (28.84)	15.42 (32.56)	F = 0.65; p = 0.42
DUI media, (SD), meses <sup>3</sup>	28.61 (48.16)	28.98 (38.95)	F < 0.01; p = 0.94
DPP media, (SD), meses <sup>3</sup>	16.06 (37.51)	13.63 (18.49)	F = 0.47; p = 0.49
Sintomatología (puntuaciones totales)			
BPRS	61.99 (12.32)	60.63 (12.42)	F = 0.87; p = 0.351
SANS	6.31 (5.12)	8.30 (6.85)	F = 7.76; p = 0.006
SAPS	13.63 (4.33)	12.75 (4.30)	F = 2.99; p = 0.08
Dimensión psicótica	7.46 (2.34)	7.33 (2.41)	F = 0.22; p = 0.63
Dimensión desorganizada	6.17 (3.41)	5.42 (3.50)	F = 3.36; p = 0.07
Dimensión negativa	4.46 (4.85)	6.83 (6.24)	F = 12.87; p < 0.001

<sup>1</sup> Basado en datos de 139 pacientes con RM y 88 pacientes sin RM.

<sup>2</sup> Basado en datos de 141 pacientes con RM y 141 sin RM.

<sup>3</sup> Basado en datos de 141 pacientes con RM y 140 sin RM.

<sup>a</sup> Estado socioeconómico parental basado en la escala de Hollingshead & Redlich .

<sup>b</sup> Nivel académico bajo definido por educación secundaria o inferior.

#### Abreviaturas:

DPP (Duration of Prodrome Period): periodo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas inespecíficos hasta la presentación del primer episodio psicótico específico.

DUI (Duration of Untreated Illness): periodo transcurrido desde la etapa prodrómica de la enfermedad hasta la iniciación del tratamiento farmacológico antipsicótico indicado.

DUP (Duration of Untreated Psychosis): periodo que abarca desde el comienzo de los síntomas psicóticos, hasta la fecha de inicio del tratamiento farmacológico.

SANS (Scale Assessment Negative Symptoms): Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos.

SAPS (Scale Assessment Positive Symptoms): Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos.

BPRS (Brief Psychiatry Rating Scale): Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica.

Tal y como puede observarse en la tabla 4.2., solamente encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en tres variables: nivel socio-económico medio de los padres, puntuación total en la escala SANS y dimensión de la sintomatología negativa.

Más aún, cuando se aplica el ajuste por comparaciones múltiples de Bonferroni en estos tres últimos casos, únicamente se mantiene la significación para la sintomatología negativa.

Por lo tanto, la submuestra de pacientes con la que se trabaja para la realización de esta tesis puede considerarse representativa, de manera que los datos y conclusiones que se extraigan pueden ser asimismo generalizados a toda la muestra.

#### **4.3. Estudio comparativo de variables sociodemográficas y clínicas entre pacientes y controles sanos con resonancia magnética.**

Se procedió a realizar un análisis diferencial entre el grupo de pacientes a los que se les había realizado la resonancia magnética y los sujetos sanos. Las variables analizadas fueron las mismas que las recogidas en la tabla 4.2. y a ellas se añadieron el volumen intracraneal y la altura, tal y como puede observarse en la tabla 4.3.

A la vista de los resultados obtenidos -en los que ninguno de ellos se sitúa por debajo de 0,06- queda constatada la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en lo que a variables clínicas y características sociodemográficas básicas se refiere.

Asimismo, también se llevó a cabo un análisis comparativo de iguales características sobre los diferentes subgrupos diagnósticos de pacientes: esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y otras psicosis. Para la totalidad de los mismos, se describen datos sociodemográficos semejantes así como una psicopatología de magnitud similar, con valores de "p" superiores a 0,13 y ausencia de diferencias significativas entre los diferentes subgrupos para DUP, DUI y DPP.

Por último, respecto a las características antropológicas de la muestra en estudio, la totalidad de la misma es de raza caucásica.

Tabla 4.3.

	Pacientes (n=142)	Controles (n=83)	Estadísticas
Varones, n, (%)	88 (61.97)	52 (62.65)	$\chi^2 = 0.01$ ; p = 0.92
Edad media de inicio (SD), años	29.73 (8.70)	27.57 (7.57)	F = 3.55; p = 0.06
Altura media (SD), cm	169.04 (9.33)	171.29 (8.70)	F = 3.15; p = 0.08
Diestros, n, (%) <sup>1</sup>	125 (89.93)	75 (91.46)	$\chi^2 = 0.14$ ; p = 0.71
Edad media de comienzo de la enfermedad (SD), años	28.55 (8.35)	-	-
Volumen intracraneal, media SD, cc	1377.34 (136.96)	1384.83 (124.81)	F = 0.17; p = 0.68
Nivel socioeconómico medio de los padres (SD) <sup>2,a</sup>	3.64 (0.91)	3.51 (0.75)	F = 1.12; p = 0.29
Nivel académico bajo, n, (%) <sup>b</sup>	72 (50.70)	32 (39.51)	$\chi^2 = 2.60$ ; p = 0.11
Consumo de alcohol, n, (%) <sup>3</sup>	88 (62.97)	50 (63.29)	$\chi^2 = 0.04$ ; p = 0.85
Consumo de cannabis, n, (%) <sup>3</sup>	69 (48.59)	30 (37.50)	$\chi^2 = 2.55$ ; p = 0.11
Consumo de tabaco, n, (%) <sup>3</sup>	81 (57.04)	47 (58.75)	$\chi^2 = 0.06$ ; p = 0.81
DUP media, (SD), meses	12.48 (28.84)	-	-
DUI media, (SD), meses <sup>4</sup>	28.61 (48.16)	-	-
DPP media, (SD), meses <sup>4</sup>	16.06 (37.51)	-	-
Sintomatología (puntuaciones totales)		-	-
BPRS	61.99 (12.32)	-	-
SANS	6.31 (5.12)	-	-
SAPS	13.63 (4.33)	-	-
Dimensión psicótica	7.46 (2.34)	-	-
Dimensión desorganizada	6.17 (3.41)	-	-
Dimensión negativa	4.46 (4.85)	-	-

<sup>1</sup> Basado en datos de 139 pacientes con RM y 82 voluntarios.

<sup>2</sup> Basado en datos de 141 pacientes con RM y 80 voluntarios.

<sup>3</sup> Basado en datos de 142 pacientes con RM y 80 voluntarios.

<sup>4</sup> Basado en datos de 141 pacientes con RM

<sup>a</sup> Estado socioeconómico parental basado en la escala de Hollingshead & Redlich.

<sup>b</sup> Nivel académico bajo definido por educación secundaria o inferior.

#### Abreviaturas:

DPP (Duration of Prodrome Period): periodo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas inespecíficos hasta la presentación del primer episodio psicótico específico.

DUI (Duration of Untreated Illness): periodo transcurrido desde la etapa prodrómica de la enfermedad hasta la iniciación del tratamiento farmacológico antipsicótico indicado.

DUP (Duration of Untreated Psychosis): periodo que abarca desde el comienzo de los síntomas psicóticos, hasta la fecha de inicio del tratamiento farmacológico.

SANS (Scale Assessment Negative Symptoms): Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos.

SAPS (Scale Assessment Positive Symptoms): Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos.

BPRS (Brief Psychiatry Rating Scale): Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica.

#### **4.4. Estudio morfométrico de la corteza orbitofrontal: análisis basal.**

Se cuantifican volumen, área y grosor cortical de la corteza orbitofrontal en pacientes y controles, para cada uno de los hemisferios y diferenciando entre grupos por sexo. Los datos obtenidos se comparan con el fin de hallar alguna relación estadísticamente significativa para las tres variables estudiadas y entre los diferentes grupos sometidos a estudio.

Los valores reflejados en las columnas de “Estadística 1, 2, 3 y 4” son resultado de la aplicación del test ANCOVA o Análisis de Covarianza, mediante el cual se excluyen errores que hipotéticamente pueden introducir sesgos estadísticos ajenos al investigador y además se ponderan determinadas características inherentes a la muestra con potencial capacidad de influir en los resultados finales.

##### **4.4.1. Estudio comparativo en pacientes vs. controles sanos.**

###### **4.4.1.1. Muestra total.**

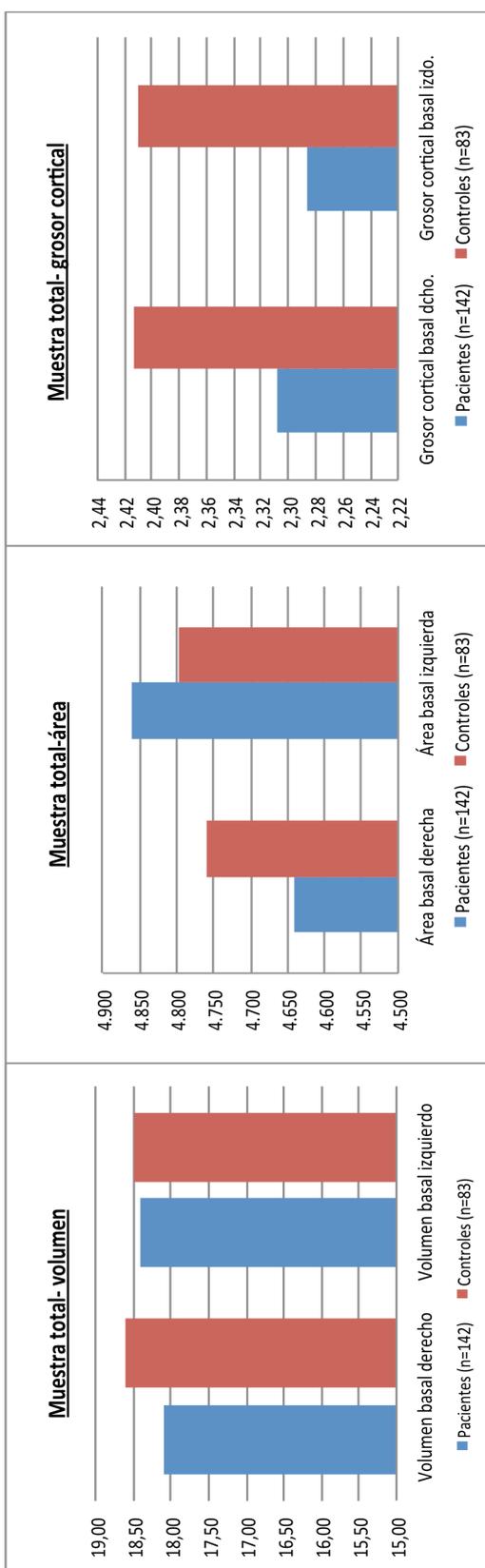
A la vista de los resultados (Tabla 4.4.1.1), el estudio transversal refleja una  $p < 0,05$  en lo concerniente a la pérdida de grosor cortical en pacientes para ambos sexos y hemisferios, hecho que se mantiene aunque se introduzcan como covariables la edad, el sexo y/o el volumen intracraneal. En lo que se refiere al área y volumen, no se hallan datos estadísticamente significativos para ninguno de los hemisferios.

Las  $d$  de Cohen observadas reflejan un tamaño de efecto medio para los datos referidos a grosor cortical (-0,38 para el hemisferio derecho y -0,46 para el izquierdo), mientras que para el resto de variables analizadas el tamaño de efecto es bajo ( $d$  de Cohen inferior a 0,20).

Tabla 4.4.1.1.

MUESTRA TOTAL	Pacientes (n=142)		d Cohen	Controles (n=83)		Estadística (1)		Estadística (2)		Estadística (3)		Estadística (4)	
	Media	Desviación estándar		Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p	F	p
Volumen basal derecho	18,11	2,69	-0,20	18,62	2,27	2,427	0,121	0,679	0,411	0,895	0,345	1,447	0,230
Volumen basal izquierdo	18,42	2,78	-0,03	18,51	2,33	0,056	0,813	0,197	0,657	0,108	0,743	0,067	0,797
Volumen basal total	36,48	5,16	-0,14	37,13	3,92	0,969	0,326	0,038	0,846	0,110	0,740	0,248	0,619
Área basal derecha	4641,45	673,73	-0,18	4758,08	629,16	1,634	0,202	0,492	0,484	0,652	0,420	1,065	0,303
Área basal izquierda	4861,14	686,39	0,10	4795,94	670,75	0,477	0,491	1,409	0,236	1,181	0,278	1,125	0,290
Grosor cortical basal dcho	2,31	0,26	-0,38	2,41	0,29	7,845	<b>0,006</b>	5,175	<b>0,024</b>	4,949	<b>0,027</b>	4,862	<b>0,029</b>
Grosor cortical basal izdo	2,29	0,26	-0,46	2,41	0,27	11,206	<b>0,001</b>	8,156	<b>0,005</b>	7,863	<b>0,005</b>	7,770	<b>0,006</b>

(1) Sin covariar; (2) Edad como covariable; (3) Covariables: edad y sexo; (4) Covariables: edad, sexo y volumen intracraneal;

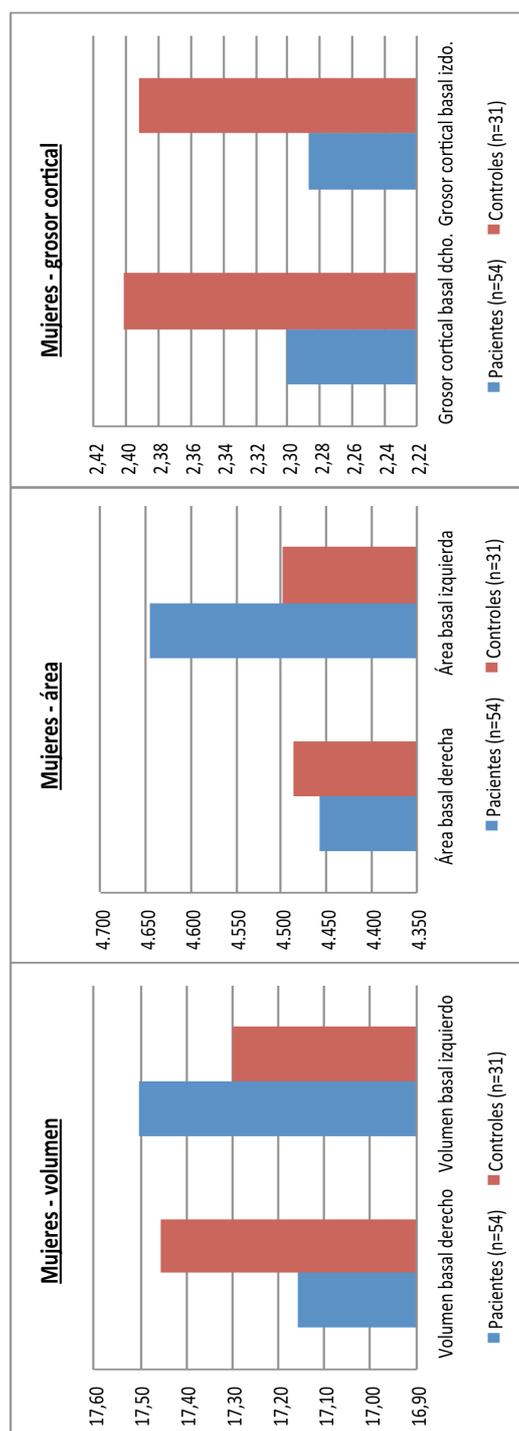


4.4.1.2. Mujeres.

En el caso de las mujeres, no se aprecia ninguna p estadísticamente significativa para la totalidad de variables analizadas, si bien existe una cierta tendencia en lo que se refiere a la pérdida de grosor cortical en pacientes, hecho que cuando se introducen covariables pierde fuerza estadística.

MUJERES	Pacientes (n=54)		d Cohen	Controles (n=32)		Estadística (1)		Estadística (2)		Estadística (3)	
	Media	Desviación estándar		Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p
Volumen basal derecho	17,16	2,56	-0,13	17,45	2,08	0,301	0,584	0,056	0,814	0,172	0,680
Volumen basal izquierdo	17,50	2,35	0,09	17,30	2,07	0,162	0,688	0,854	0,358	1,131	0,291
Volumen basal total	34,66	4,54	-0,02	34,75	3,13	0,010	0,921	0,453	0,503	0,817	0,369
Área basal derecha	4458,85	607,48	-0,05	4485,52	469,64	0,044	0,834	0,176	0,676	0,390	0,534
Área basal izquierda	4645,35	574,28	0,26	4499,65	560,03	1,291	0,259	2,133	0,148	2,657	0,107
Grosor cortical basal dcho.	2,30	0,25	-0,43	2,40	0,23	3,562	0,063	1,439	0,234	1,418	0,237
Grosor cortical basal izdo.	2,29	0,26	-0,44	2,39	0,22	3,572	0,062	1,481	0,227	1,452	0,232

(1) Sin covariar; (2) Edad como covariable; (3) Covariables: edad y volumen intracraneal;

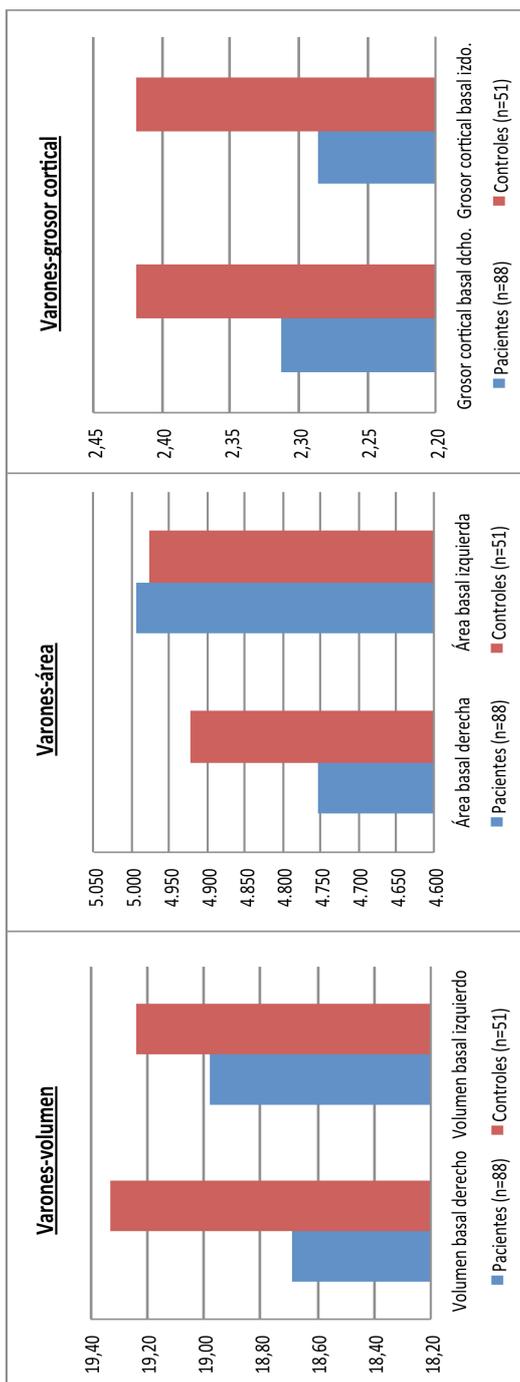


4.4.1.3. Varones.

En este caso -aun covariando por edad y volumen intracraneal- el grosor cortical izquierdo es significativamente inferior en pacientes respecto a controles, siendo mayor la relevancia estadística para el hemisferio izquierdo y menor para el derecho, si bien se mantiene en este último una cierta tendencia a pesar de la introducción de covariables. Las *d* de Cohen para dichos hallazgos reflejan un tamaño de efecto cercano a medio.

VARONES	Pacientes (n=88)		<i>d</i> Cohen	Controles (n=51)		Estadística (1)		Estadística (2)		Estadística (3)	
	Media	Desviación estándar		Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p
Volumen basal derecho	18,69	2,62	-0,27	19,33	2,10	2,178	0,142	1,540	0,217	2,510	0,115
Volumen basal izquierdo	18,98	2,89	-0,10	19,24	2,19	0,304	0,582	0,071	0,791	0,172	0,679
Volumen basal total	37,59	5,22	-0,22	38,57	3,66	1,382	0,242	0,776	0,380	1,350	0,247
Área basal derecha	4753,50	690,98	-0,25	4923,75	659,45	2,026	0,157	1,489	0,225	2,401	0,124
Área basal izquierda	4993,55	718,34	0,03	4976,04	673,16	0,020	0,888	0,111	0,740	0,039	0,844
Grosor cortical basal dcho.	2,31	0,26	-0,36	2,42	0,32	4,413	<b>0,037</b>	3,542	0,062	3,337	0,070
Grosor cortical basal izdo.	2,29	0,26	-0,48	2,42	0,29	7,544	<b>0,007</b>	6,553	<b>0,012</b>	6,332	<b>0,013</b>

(1) Sin covariar; (2) Edad como covariable; (3) Covariables: edad, volumen intracraneal;



---

#### **4.4.2. Estudio comparativo de la corteza orbitofrontal entre los diferentes diagnósticos (Esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, otras psicosis) y controles sanos.**

##### 4.4.2.1. Muestra total.

Tal y como puede observarse en la Tabla 4.4.2.1 (página siguiente), queda constatada la disminución de grosor cortical izquierdo en el estudio diferencial por diagnósticos, siendo la *d* de Cohen de -0.75 para el grupo de “otras psicosis” así como de -0,45 y -0,32 para “esquizofrenia” y “esquizofreniforme” respectivamente. Dicha significación estadística se mantiene tanto sin covariar como covariando por edad, sexo y volumen intracraneal.

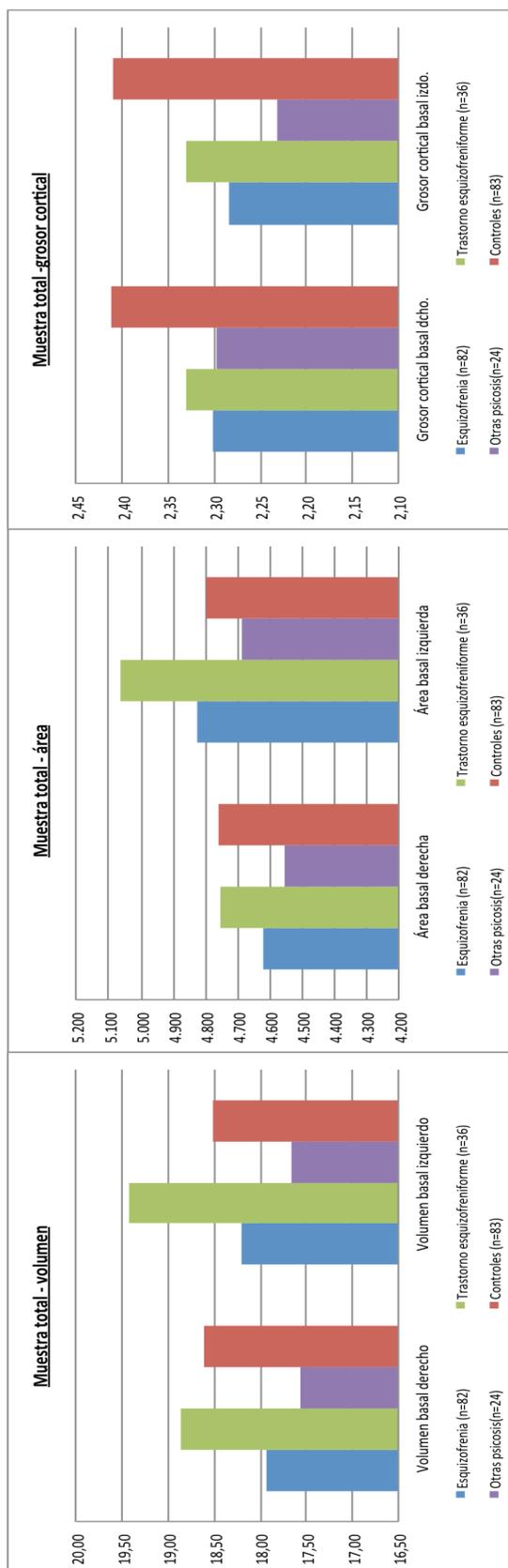
En lo que se refiere al grosor cortical derecho, únicamente encontramos significación estadística si prescindimos de la introducción de covariables, con *d* de Cohen entre -0,32 y -0,42 para los diferentes diagnósticos.

Por otro lado -si bien es cierto que con valores de *d* de Cohen muy discretos- se observan reducciones estadísticamente significativas en volumen de corteza orbitofrontal, tanto en hemisferio izquierdo como en el global para el grupo de “esquizofrenia” y “otras psicosis”. Sin embargo, en contraposición a lo observado en los anteriores diagnósticos, dichas variables de estudio presentan valores superiores en el grupo de “esquizofreniformes” en comparación con el grupo de controles sanos.

Tabla 4.4.2.1.

MUESTRA TOTAL	Esquizofrenia (n=82)		Trastorno esquizoafectivo (n=36)		Otras psicosis (n=24)		Controles (n=83)		Estadística (1)		Estadística (2)		Estadística (3)		Estadística (4)	
	Media	Desviación estándar	d Cohen	Media	Desviación estándar	d Cohen	Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p	F	p
Volumen basal derecho	17,94	2,60	-0,28	18,86	2,92	0,09	17,56	2,53	2,278	0,080	1,791	0,150	2,106	0,100	1,791	0,150
Volumen basal izquierdo	18,20	2,67	-0,12	19,43	2,76	0,36	17,65	2,88	2,741	<b>0,044</b>	2,817	<b>0,040</b>	3,146	<b>0,026</b>	2,649	<b>0,050</b>
Volumen total	36,05	5,00	-0,24	38,30	5,23	0,25	35,21	5,10	2,955	<b>0,033</b>	2,764	<b>0,043</b>	3,180	<b>0,025</b>	2,737	<b>0,044</b>
Área basal derecha	4617,83	641,42	-0,22	4754,28	774,68	-0,01	4552,90	624,86	1,076	0,360	6,681	0,565	0,814	0,487	0,640	0,590
Área basal izquierda	4822,77	606,83	0,04	5065,97	781,79	0,37	4684,98	747,01	1,895	0,131	2,169	0,093	2,351	0,073	1,893	0,132
Grosor cortical basal dcho.	2,30	0,27	-0,40	2,33	0,22	-0,32	2,30	0,25	2,706	<b>0,046</b>	1,812	0,146	1,728	0,162	1,754	0,157
Grosor cortical basal izdo.	2,28	0,29	-0,45	2,33	0,23	-0,32	2,23	0,20	4,407	<b>0,005</b>	3,565	<b>0,015</b>	3,432	<b>0,018</b>	3,569	<b>0,015</b>

(1) Sin covariar; (2) Edad como covariable; (3) Covariables: edad y sexo; (4) Covariables: edad, sexo y volumen intracraneal.

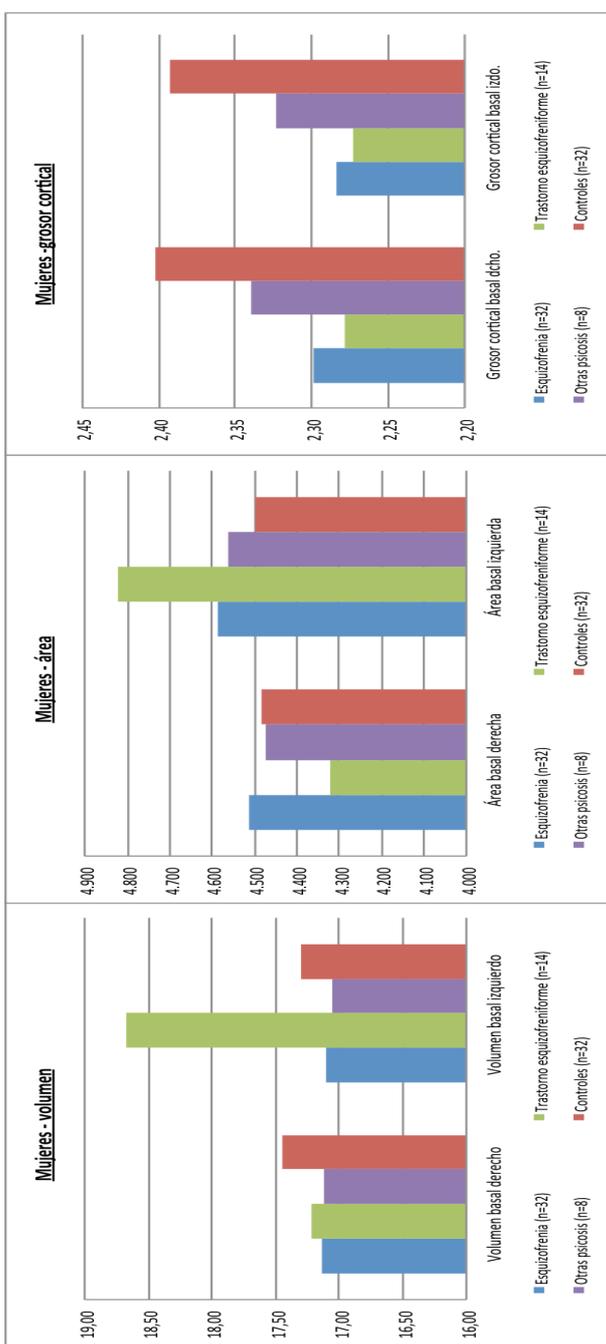


4.4.2.2. Mujeres.

A la vista de los resultados, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los diferentes diagnósticos estudiados con respecto a controles. Se observan *d* de Cohen de diferente índole para los distintos grupos y variables, siendo la más destacada (-0,71) la correspondiente al aumento de volumen basal izquierdo para “esquizofreniformes”, valor que examinando la *p*, presenta una cierta tendencia a la significación (0,06) cuando se introducen la edad y el volumen intracraneal como covariables.

MUJERES	Esquizofrenia (n=32)		Trastorno esquizofreniforme (n=14)		Otras psicosis (n=8)		Controles (n=32)		Estadística (1)		Estadística (2)		Estadística (3)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p
Volumen basal derecho	17,14	2,78	17,22	2,23	17,11	2,46	17,45	2,08	0,102	0,959	0,196	0,899	0,224	0,880
Volumen basal izquierdo	17,10	2,34	18,67	1,76	17,06	2,81	17,30	2,07	1,820	0,150	2,007	0,120	2,570	0,060
Volumen total	34,25	4,90	35,89	3,38	34,17	4,94	34,75	3,13	0,569	0,637	0,761	0,519	1,263	0,296
Área basal derecha	4516,32	645,59	4321,32	571,94	4473,63	536,81	4465,52	469,64	0,400	0,753	0,848	0,472	0,883	0,454
Área basal izquierda	4587,19	577,05	4824,72	486,07	4564,12	704,42	4469,65	560,03	1,058	0,372	1,298	0,281	1,680	0,178
Grosor cortical basal dcho.	2,30	0,28	2,28	0,16	2,34	0,24	2,40	0,23	1,273	0,289	0,661	0,578	0,652	0,584
Grosor cortical basal izdo.	2,28	0,30	2,27	0,22	2,32	0,18	2,39	0,22	1,237	0,302	0,608	0,612	0,594	0,621

(1) Sin covariar; (2) Edad como covariable; (3) Covariables edad y volumen intracraneal;

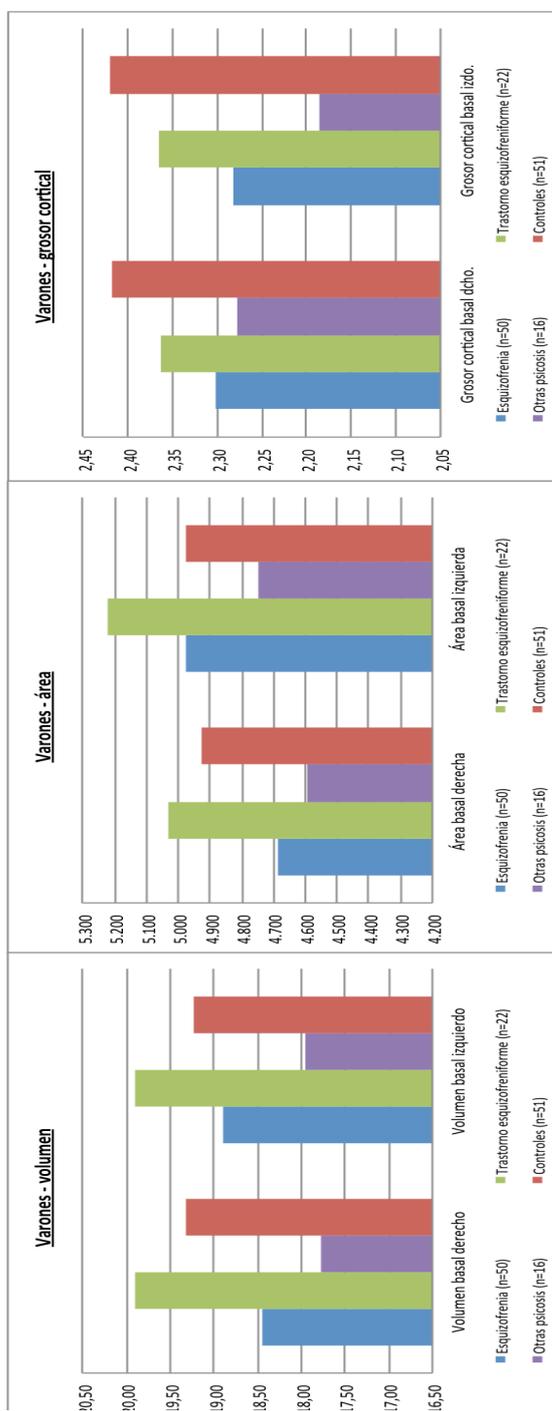


4.4.2.3. Varones.

A diferencia de los datos observados en mujeres, en el caso de los hombres se encuentran reducciones estadísticamente reseñables en el grosor cortical izquierdo, con un tamaño de efecto discreto para “esquizofreniformes”, medio para “esquizofrenia” y una *d* de Cohen de -0,92 en el caso de “otras psicosis”. Dicha significación estadística se mantiene con valores de “*p*” entre 0.010 y 0.020 aun cuando se introducen covariables. Por otro lado, se observan reducciones en volumen derecho para “esquizofrenia” y “otras psicosis” y aumento del mismo en el caso de “esquizofreniformes”, con valor de “*p*” significativo que sólo se pierde al covariar por volumen intracraneal, si bien se mantiene la tendencia.

VARONES	Esquizofrenia (n=50)		Trastorno esquizofreniforme (n=22)		Otras psicosis (n=16)		Controles (n=51)		Estadística (1)		Estadística (2)		Estadística (3)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p
lumen basal derecho	18,45	2,37	19,91	2,85	17,78	2,61	19,33	2,10	3,640	<b>0,014</b>	3,065	<b>0,030</b>	2,585	0,056
lumen basal izquierdo	18,90	2,66	19,91	3,19	17,95	2,96	19,24	2,19	1,867	0,138	1,561	0,202	1,133	0,338
lumen basal total	37,20	4,76	39,83	5,67	35,73	5,26	38,57	3,66	3,196	<b>0,026</b>	2,664	0,061	2,109	0,102
rea basal derecha	4683,44	636,53	5029,80	770,22	4592,54	677,64	4923,75	659,45	2,418	0,069	1,940	0,126	1,583	0,197
rea basal izquierda	4973,54	581,91	5219,50	899,39	4745,41	782,55	4976,04	673,16	1,471	0,225	1,326	0,269	0,826	0,482
rosor cortical basal dcho.	2,30	0,27	2,36	0,25	2,28	0,26	2,42	0,32	1,785	0,153	1,339	0,265	1,488	0,221
rosor cortical basal izdo.	2,28	0,29	2,37	0,23	2,19	0,21	2,42	0,29	3,897	<b>0,010</b>	3,371	<b>0,020</b>	3,798	<b>0,012</b>

) Sin covariar; (2) Edad como covariable; (3) Covariables: edad y volumen intracraneal;



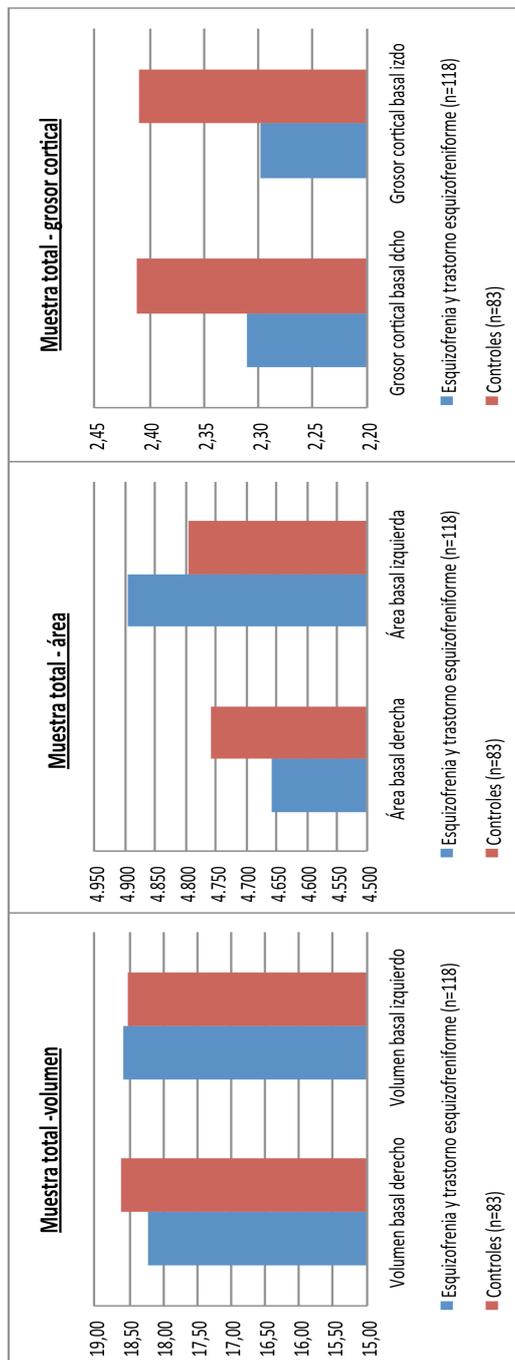
### 4.4.3. Estudio comparativo de la corteza orbitofrontal en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme vs. controles sanos.

#### 4.4.3.1. Muestra total.

Los resultados de este análisis revelan una pérdida de grosor cortical en ambos hemisferios para el grupo de pacientes, con significación estadística mantenida (“p” entre 0.09 y 0.045) aun con la presencia de covariables y una d de Cohen de tamaño medio (0,37 y 0,41).

MUESTRA TOTAL	Esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme (n=118)		Controles (n=83)		Estadística (1)		Estadística (2)		Estadística (3)		Estadística (4)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p	F	p
Volumen basal derecho	18,22	2,72	18,62	2,27	1,180	0,279	0,079	0,780	0,166	0,684	0,488	0,485
Volumen basal izquierdo	18,58	2,75	18,51	2,33	0,035	0,852	0,933	0,335	0,761	0,384	0,600	0,439
Volumen basal total	36,74	5,15	37,13	3,92	0,335	0,564	0,117	0,733	0,050	0,823	0,001	0,975
Área basal derecha	4659,46	684,35	4758,08	629,16	1,073	0,302	0,161	0,689	0,251	0,617	0,614	0,434
Área basal izquierda	4896,97	671,13	4795,94	670,75	1,097	0,296	2,567	0,111	2,327	0,129	2,136	0,145
Grosor cortical basal dcho	2,31	0,26	2,41	0,29	6,898	<b>0,009</b>	4,214	<b>0,041</b>	4,060	<b>0,045</b>	3,870	0,051
Grosor cortical basal izdo	2,30	0,27	2,41	0,27	8,246	<b>0,005</b>	5,271	<b>0,023</b>	5,103	<b>0,025</b>	4,892	<b>0,028</b>

(1) Sin covariar. (2) Edad como covariable; (3) Covariables: edad, sexo y volumen intracraneal; (4) Covariables: edad, sexo y volumen intracraneal.

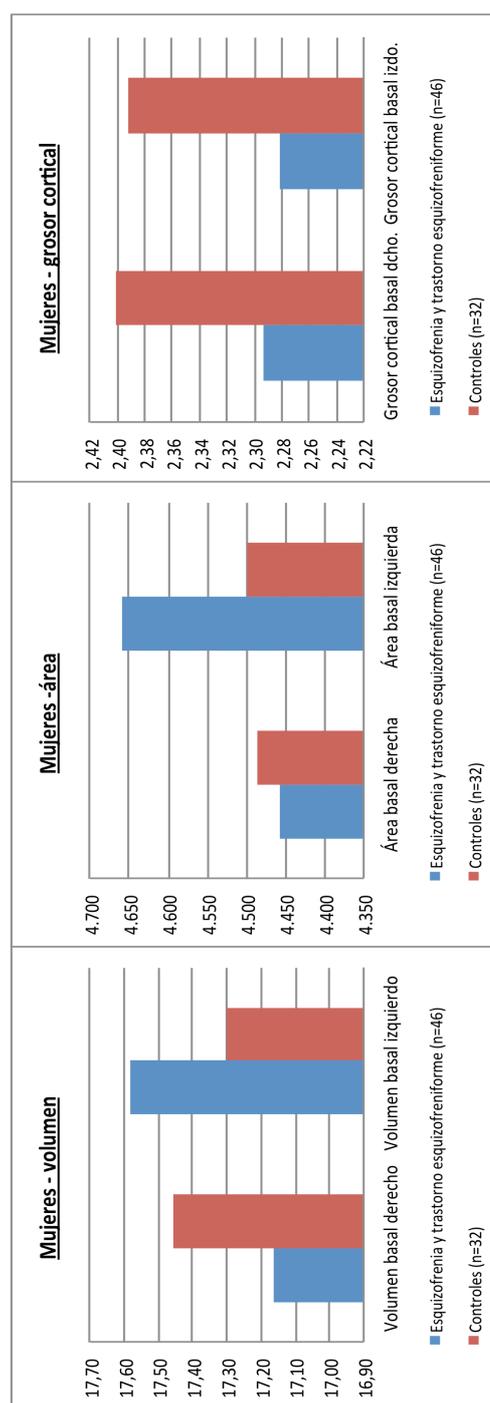


4.4.3.2. Mujeres.

Al realizar el mismo tipo de análisis solamente sobre el componente femenino de la muestra, se observa la ausencia de diferencias estadísticamente reseñables entre el grupo de pacientes y los controles sanos. Únicamente se puede anotar una cierta tendencia a la disminución en el grosor cortical de ambos hemisferios en el grupo de pacientes, con una *d* de Cohen de tamaño medio (-0,45 y -0,46), hecho que desaparece en el momento que se introducen como covariables la edad y el volumen intracraneal.

MUJERES	Esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme (n=46)		Controles (n=32)		Estadística (1)		Estadística (2)		Estadística (3)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p
	d Cohen									
Volumen basal derecho	17,17	2,60	17,45	2,08	0,267	0,607	0,144	0,705	0,384	0,537
Volumen basal izquierdo	17,58	2,28	17,30	2,07	0,303	0,584	1,418	0,238	1,823	0,181
Volumen basal total	34,75	4,52	34,75	3,13	0,000	0,994	0,838	0,363	1,513	0,223
Área basal derecha	4456,28	624,31	4485,52	469,64	0,049	0,825	0,202	0,654	0,487	0,487
Área basal izquierda	4659,48	556,65	4499,65	560,03	1,519	0,222	2,628	0,109	3,253	0,075
Grosor cortical basal dcho.	2,29	0,25	2,40	0,23	3,786	0,055	1,361	0,247	1,336	0,252
Grosor cortical basal izdo.	2,28	0,28	2,39	0,22	3,569	0,063	1,242	0,269	1,214	0,274

(1) Sin covariar; (2) Edad como covariable; (3) Covariables: edad y volumen intracraneal.

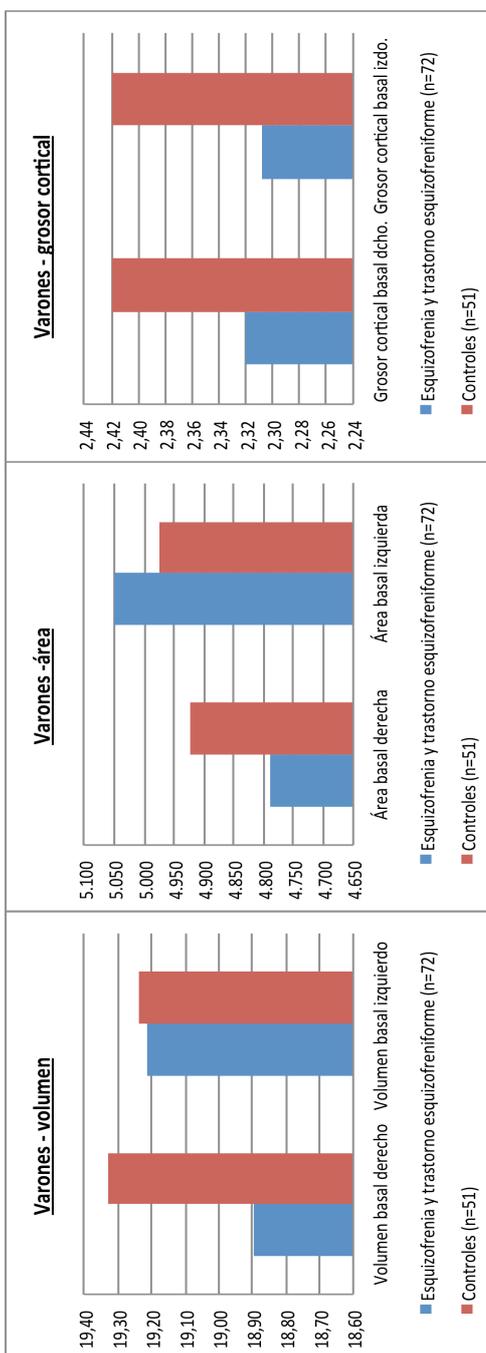


4.4.3.3. Varones.

Tal y como se puede apreciar en la siguiente tabla, no hay datos destacables desde el punto de vista estadístico, salvo una cierta tendencia a la disminución de grosor cortical más acusada en el hemisferio izquierdo que en el derecho. Ahondando en este hecho, encontramos únicamente un valor de p dentro de la significación -0,03- para la disminución de grosor cortical izquierdo, si bien es cierto que al covariar asciende a valores situados fuera de la relevancia estadística, aunque se mantiene una clara tendencia.

VARONES	Esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme (n=72)		Controles (n=51)		Estadística (1)		Estadística (2)		Estadística (3)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p
	d Cohen		d Cohen							
Volumen basal derecho	18,90	2,60	19,33	2,10	0,960	0,329	0,582	0,447	1,329	0,251
Volumen basal izquierdo	19,21	2,85	19,24	2,19	0,004	0,952	0,042	0,838	0,001	0,971
Volumen basal total	38,01	5,16	38,57	3,66	0,444	0,507	0,143	0,706	0,472	0,493
Área basal derecha	4789,27	693,47	4923,75	659,45	1,169	0,282	0,799	0,373	1,578	0,212
Área basal izquierda	5048,70	697,11	4976,04	673,16	0,334	0,565	0,551	0,459	0,331	0,566
Grosor cortical basal dcho.	2,32	0,27	2,42	0,32	3,412	0,067	2,734	0,101	2,408	0,123
Grosor cortical basal izdo.	2,31	0,27	2,42	0,29	4,649	<b>0,033</b>	3,888	0,051	3,501	0,064

(1) Sin covariar; (2) Edad como covariable; (3) Covariables: edad y volumen intracraneal;



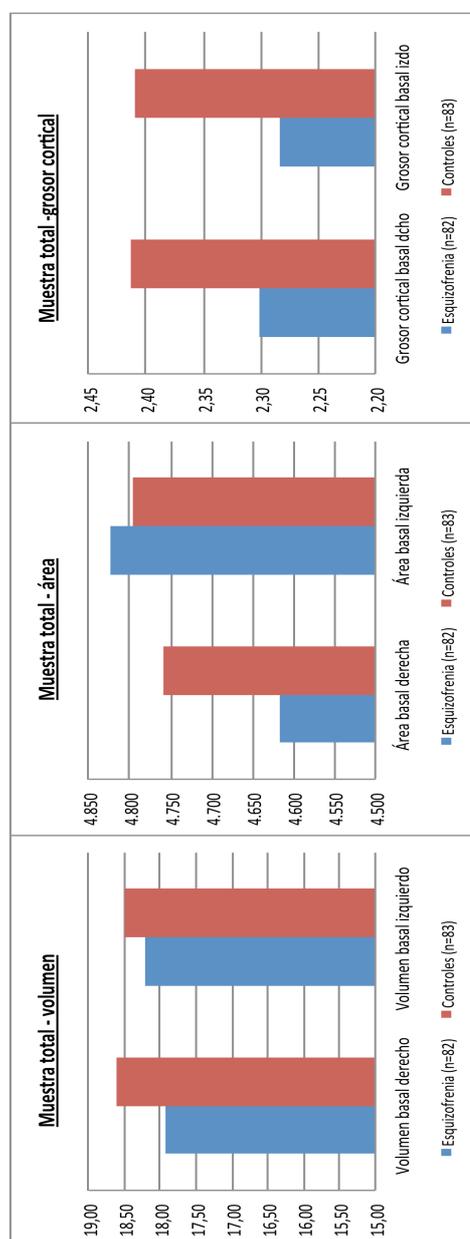
**4.4.4. Estudio comparativo de la corteza orbitofrontal en sujetos con esquizofrenia vs. controles sanos.**

**4.4.4.1. Muestra total.**

En la muestra global de enfermos con esquizofrenia se evidencia una pérdida significativa de grosor cortical en comparación con los controles sanos, con valores de p de 0,012 y 0,004 para el hemisferio derecho e izquierdo respectivamente. Este hecho, al covariar se difumina en la parte derecha, mientras que en la izquierda se confirma con valores de p de 0.036, 0.042 y 0.041 al introducir de forma progresiva la edad, el sexo y el volumen intracraneal respectivamente como covariables. Las d de Cohen para esta evidencia son de -0,40 y -0,45, lo que refleja un tamaño de efecto intermedio.

MUESTRA TOTAL	Esquizofrenia (n=82)		d Cohen	Controles (n=83)		Estadística (1)		Estadística (2)		Estadística (3)		Estadística (4)	
	Media	Desviación estándar		Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p	F	p
Volumen basal derecho	17,94	2,60	-0,28	18,62	2,27	3,183	0,076	0,766	0,377	1,084	0,299	1,444	0,231
Volumen basal izquierdo	18,20	2,67	-0,12	18,51	2,33	0,610	0,436	0,045	0,833	0,002	0,962	0,002	0,968
Volumen basal total	36,05	5,00	-0,24	37,13	3,92	2,348	0,127	0,207	0,649	0,402	0,527	0,555	0,457
Área basal derecha	4617,83	641,42	-0,22	4758,08	629,16	1,998	0,159	0,543	0,462	0,701	0,404	0,935	0,335
Área basal izquierda	4822,77	606,83	0,04	4795,94	670,75	0,072	0,789	0,878	0,350	0,638	0,425	0,727	0,395
Grosor cortical basal doho	2,30	0,27	-0,40	2,41	0,29	6,441	<b>0,012</b>	2,949	0,088	2,712	0,102	2,730	0,100
Grosor cortical basal izdo	2,28	0,29	-0,45	2,41	0,27	8,336	<b>0,004</b>	4,479	<b>0,036</b>	4,212	<b>0,042</b>	4,248	<b>0,041</b>

(1) Sin covariar; (2) Edad como covariable; (3) Covariables: edad, sexo y volumen intracraneal;

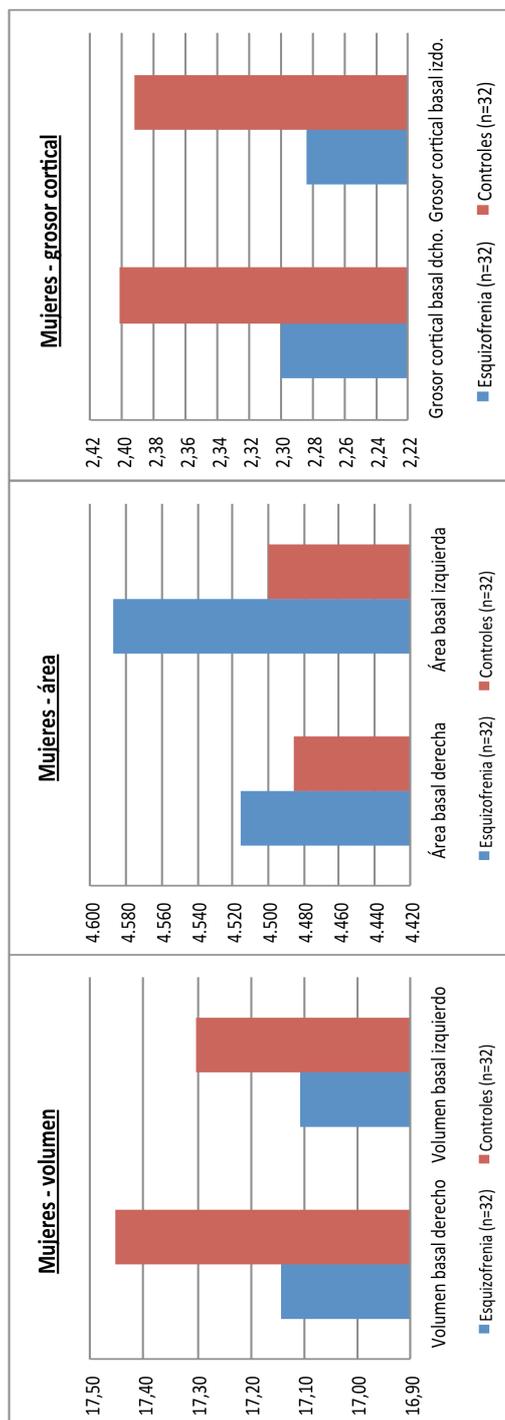


4.4.4.2. Mujeres.

El examen sobre la parte de la muestra correspondiente al sexo femenino no muestra ninguna conclusión estadísticamente destacable. A diferencia de lo observado en la muestra total, no se aprecian datos reseñables en lo referente al grosor cortical en ninguno de los dos hemisferios, siendo la d de Cohen de -0,40 y -0,41 la que se recoge para esta variable de estudio en los lados derecho e izquierdo respectivamente

Mujeres	Esquizofrenia (n=32)		Controles (n=32)		Estadística (1)		Estadística (2)		Estadística (3)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p
Volumen basal derecho	17,14	2,78	17,45	2,08	0,252	0,618	0,284	0,596	0,310	0,580
Volumen basal izquierdo	17,10	2,34	17,30	2,07	0,123	0,727	0,143	0,707	0,137	0,713
Volumen basal total	34,25	4,90	34,75	3,13	0,237	0,628	0,281	0,598	0,313	0,578
Área basal derecha	4515,32	645,59	4485,52	469,64	0,044	0,835	1,007	0,320	1,195	0,279
Área basal izquierda	4587,19	577,05	4499,65	560,03	0,373	0,544	1,036	0,313	1,081	0,303
Grosor cortical basal dcho.	2,30	0,28	2,40	0,23	2,530	0,117	0,255	0,615	0,251	0,618
Grosor cortical basal izdo.	2,28	0,30	2,39	0,22	2,665	0,108	0,433	0,513	0,439	0,510

(1) Sin covariar; (2) Edad como covariable; (3) Covariables edad y volumen intracraneal;

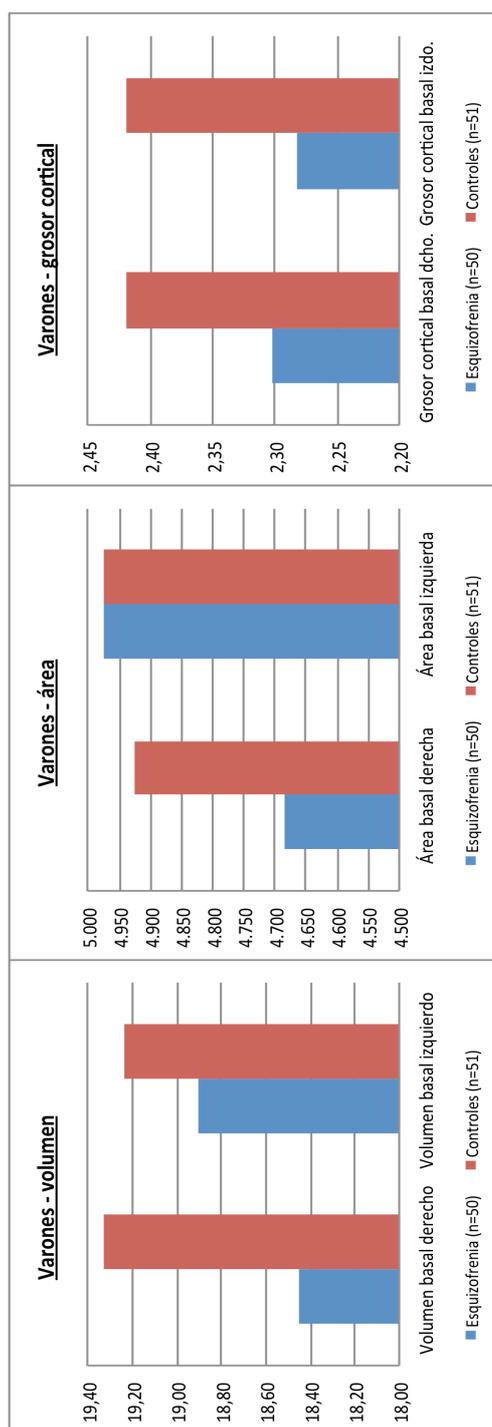


4.4.4.3. Varones.

A la vista de los resultados que aparecen en la siguiente tabla, se puede constatar la pérdida de grosor cortical izquierdo en pacientes con esquizofrenia respecto a controles sanos, con valores de p entre 0.020 y 0.045 según las covariables introducidas. Asimismo, en el hemisferio derecho también se detecta una pérdida de grosor no tan significativa (p=0.052) y que pierde relevancia en el momento en el que se introducen covariables tales como la edad y el volumen intracraneal.

VARONES	Esquizofrenia (n=50)		d Cohen	Controles (n=51)		Estadística (1)		Estadística (2)		Estadística (3)	
	Media	Desviación estándar		Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p
Volumen basal derecho	18,45	2,37	-0,39	19,33	2,10	3,891	0,051	2,890	0,092	3,643	0,059
Volumen basal izquierdo	18,90	2,66	-0,14	19,24	2,19	0,488	0,487	0,073	0,787	0,068	0,794
Volumen basal total	37,20	4,76	-0,32	38,57	3,66	2,607	0,110	1,471	0,228	1,818	0,181
Área basal derecha	4683,44	636,53	-0,37	4923,75	659,45	3,470	0,065	2,688	0,104	3,331	0,071
Área basal izquierda	4973,54	581,91	0,00	4976,04	673,16	0,000	0,984	0,052	0,820	0,079	0,780
Grosor cortical basal dcho.	2,30	0,27	-0,39	2,42	0,32	3,873	0,052	2,626	0,108	2,738	0,101
Grosor cortical basal izdo.	2,28	0,29	-0,47	2,42	0,29	5,561	<b>0,020</b>	4,133	<b>0,045</b>	4,427	<b>0,038</b>

(1) Sin covariar; (2) Edad como covariable; (3) Covariables: edad y volumen intracraneal;



#### **4.5. Estudio morfométrico de la corteza orbitofrontal: análisis longitudinal.**

Transcurrido un año desde el inicio del estudio, se convoca de nuevo a los integrantes de la muestra inicial para someterse a otra resonancia magnética. El objetivo principal es la realización de un estudio morfométrico para estudiar los posibles cambios que se hayan podido producir en el tiempo, según diagnósticos y diferenciando por sexos así como por lateralidad hemisférica. Siguiendo la línea de trabajo inicial, de nuevo se analizan tres variables: volumen, área y grosor cortical.

La muestra de trabajo para el análisis longitudinal se compone de 96 pacientes y 70 controles sanos.

##### **4.5.1. Estudio comparativo en pacientes vs. controles sanos.**

###### **4.5.1.1. Muestra total.**

El análisis realizado sobre la totalidad de pacientes en comparación con los sujetos sanos (Tabla y figura 4.5.1.1.) muestra la ausencia de significación en el estudio “Grupo x tiempo”, tanto sin covariar como cuando se introducen como covariables la edad, el sexo y el volumen intracraneal. Por lo tanto, para ninguna de las variables de estudio se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio achacables al tiempo.

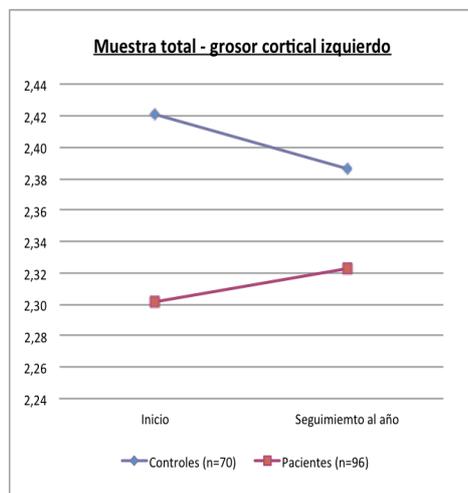
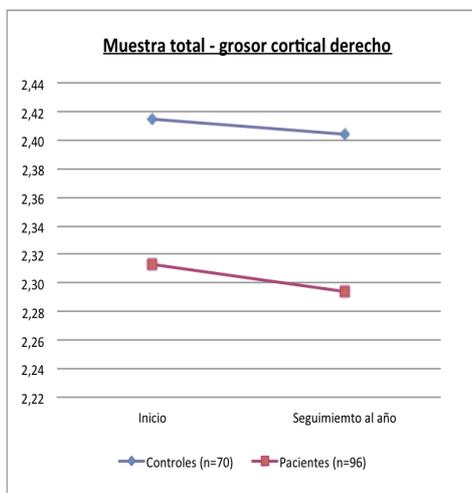
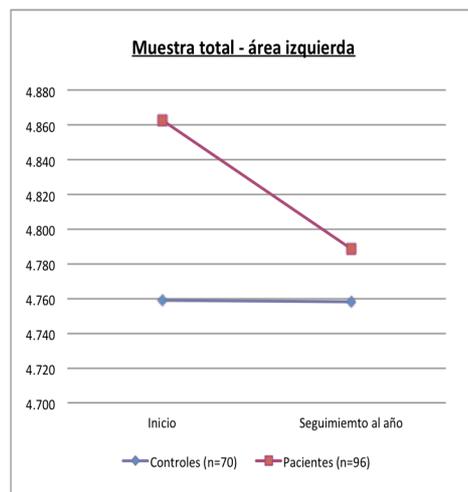
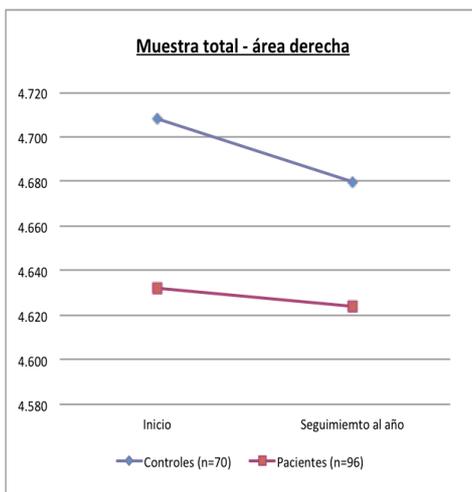
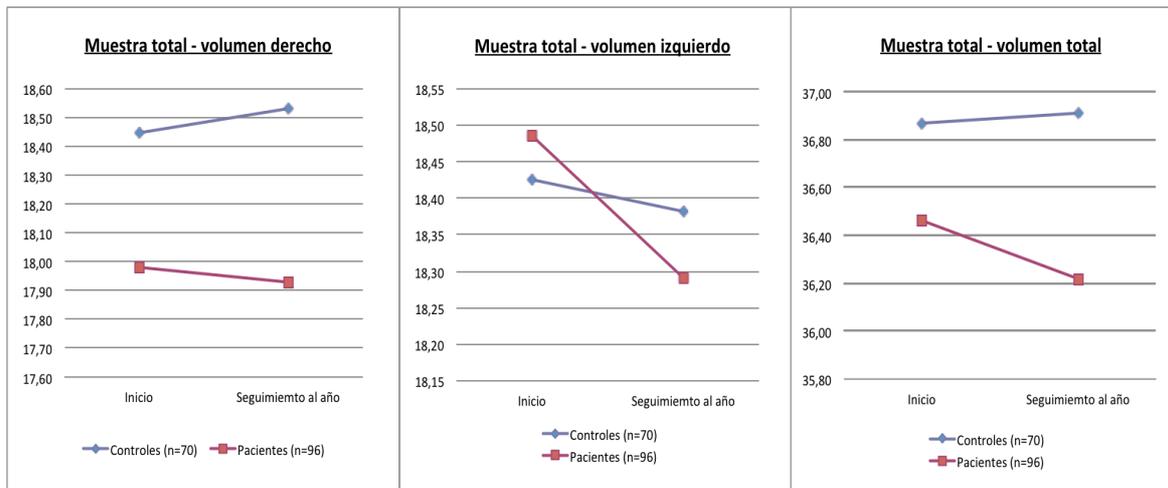
Tabla 4.5.1.1.

MUESTRA TOTAL	INICIO						SEGUIMIENTO AL AÑO							
	Pacientes (n=96)		Controles (n=70)		Pacientes (n=96)		Controles (n=70)		Grupo		Tiempo		Grupo x tiempo	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p
Volumen derecho	17,98	2,43	18,45	2,19	17,93	2,65	18,53	2,37	2,110	0,150	0,030	0,870	0,410	0,520
Volumen izquierdo	18,49	2,38	18,42	2,28	18,29	2,61	18,38	2,20	0,002	0,968	1,090	0,297	0,438	0,509
Volumen total	36,47	4,31	36,87	3,78	36,22	4,77	36,91	3,96	0,720	0,397	0,305	0,581	0,607	0,437
Área derecha	4632,36	632,65	4708,13	634,32	4623,86	616,83	4679,86	630,63	0,490	0,485	0,380	0,539	0,110	0,741
Área izquierda	4862,87	630,44	4759,05	663,85	4788,47	645,00	4757,83	582,30	0,503	0,479	1,630	0,204	1,526	0,218
Grosor cortical derecho	2,31	0,26	2,41	0,30	2,29	0,28	2,40	0,21	8,130	0,005	0,650	0,420	0,050	0,829
Grosor cortical izquierdo	2,30	0,27	2,42	0,27	2,32	0,27	2,39	0,18	6,430	0,012	0,170	0,680	2,760	0,099
<b>Sin covariables</b>														
MUESTRA TOTAL	INICIO						SEGUIMIENTO AL AÑO							
	Pacientes (n=96)		Controles (n=70)		Pacientes (n=96)		Controles (n=70)		Grupo		Tiempo		Grupo x tiempo	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p
Volumen derecho	17,98	2,43	18,45	2,19	17,93	2,65	18,53	2,37	1,136	0,288	0,225	0,636	0,356	0,552
Volumen izquierdo	18,49	2,38	18,42	2,28	18,29	2,61	18,38	2,20	0,125	0,724	0,012	0,912	0,410	0,523
Volumen total	36,47	4,31	36,87	3,78	36,22	4,77	36,91	3,96	0,166	0,685	0,042	0,839	0,546	0,461
Área derecha	4632,36	632,65	4708,13	634,32	4623,86	616,83	4679,86	630,63	0,131	0,718	0,173	0,678	0,093	0,761
Área izquierda	4862,87	630,44	4759,05	663,85	4788,47	645,00	4757,83	582,30	1,030	0,312	0,263	0,609	1,543	0,216
Grosor cortical derecho	2,31	0,26	2,41	0,30	2,29	0,28	2,40	0,21	6,577	0,011	0,543	0,462	0,015	0,904
Grosor cortical izquierdo	2,30	0,27	2,42	0,27	2,32	0,27	2,39	0,18	4,955	0,027	0,017	0,896	2,798	0,096
<b>Edad como covariable</b>														

Tabla 4.5.1.1. (Cont.)

	SEGUIMIENTO AL AÑO														
	INICIO						SEGUIMIENTO AL AÑO								
	Pacientes (n=96)		Controles (n=70)		Pacientes (n=96)		Controles (n=70)		Grupo		Tiempo		Grupo x tiempo		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p	
<b>MUESTRA TOTAL</b>															
Volumen derecho	17,98	2,43	18,45	2,19	17,93	2,65	18,53	2,37	1,400	0,238	0,280	0,597	0,363	0,548	
Volumen izquierdo	18,49	2,38	18,42	2,28	18,29	2,61	18,38	2,20	0,056	0,814	0,403	0,526	0,486	0,487	
Volumen total	36,47	4,31	36,87	3,78	36,22	4,77	36,91	3,96	0,308	0,579	0,485	0,487	0,604	0,438	
Área derecha	4632,36	632,65	4708,13	634,32	4623,86	616,83	4679,86	630,63	0,212	0,646	0,480	0,489	0,108	0,743	
Área izquierda	4862,87	630,44	4759,05	663,85	4788,47	645,00	4757,83	582,30	0,858	0,356	0,129	0,720	1,549	0,215	
Grosor cortical derecho	2,31	0,26	2,41	0,30	2,29	0,28	2,40	0,21	6,340	0,013	0,837	0,362	0,020	0,888	
Grosor cortical izquierdo	2,30	0,27	2,42	0,27	2,32	0,27	2,39	0,18	4,769	0,030	0,003	0,955	2,792	0,097	
<b>Covariables: Edad y sexo.</b>															
<b>MUESTRA TOTAL</b>															
Volumen derecho	17,98	2,43	18,45	2,19	17,93	2,65	18,53	2,37	1,310	0,254	1,359	0,245	0,334	0,564	
Volumen izquierdo	18,49	2,38	18,42	2,28	18,29	2,61	18,38	2,20	0,244	0,622	6,030	0,015	0,375	0,541	
Volumen total	36,47	4,31	36,87	3,78	36,22	4,77	36,91	3,96	0,131	0,718	4,790	0,030	0,509	0,476	
Área derecha	4632,36	632,65	4708,13	634,32	4623,86	616,83	4679,86	630,63	0,094	0,760	0,036	0,851	0,093	0,761	
Área izquierda	4862,87	630,44	4759,05	663,85	4788,47	645,00	4757,83	582,30	1,614	0,206	0,406	0,525	1,516	0,220	
Grosor cortical derecho	2,31	0,26	2,41	0,30	2,29	0,28	2,40	0,21	6,939	0,009	0,310	0,579	0,012	0,913	
Grosor cortical izquierdo	2,30	0,27	2,42	0,27	2,32	0,27	2,39	0,18	5,302	0,023	1,690	0,195	2,884	0,091	
<b>Covariables: Edad y volumen intracraneal.</b>															

Figura 4.5.1.1.

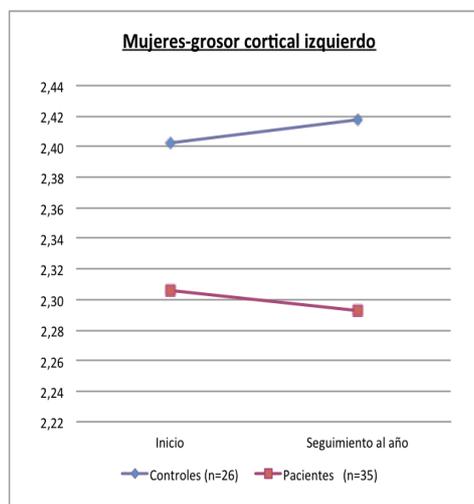
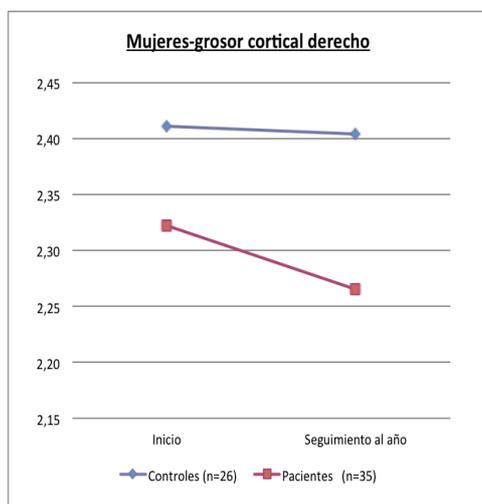
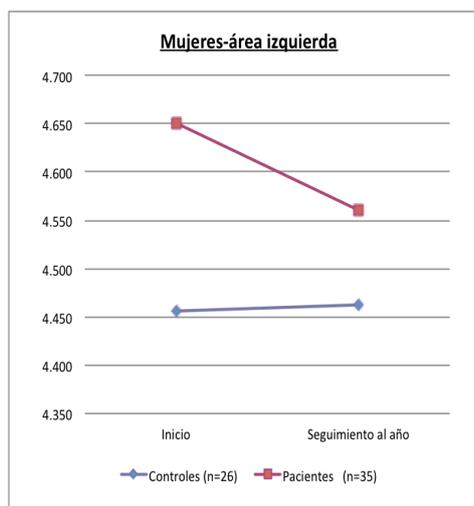
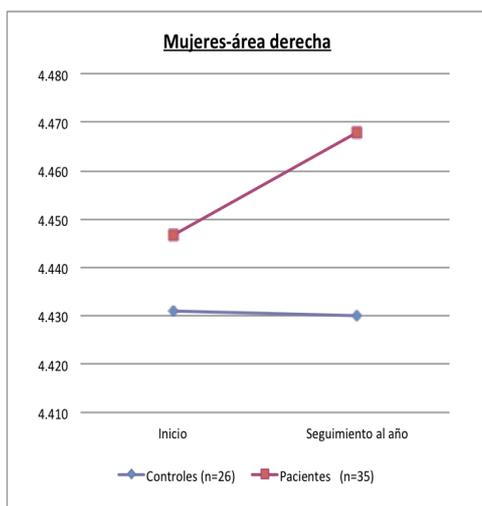
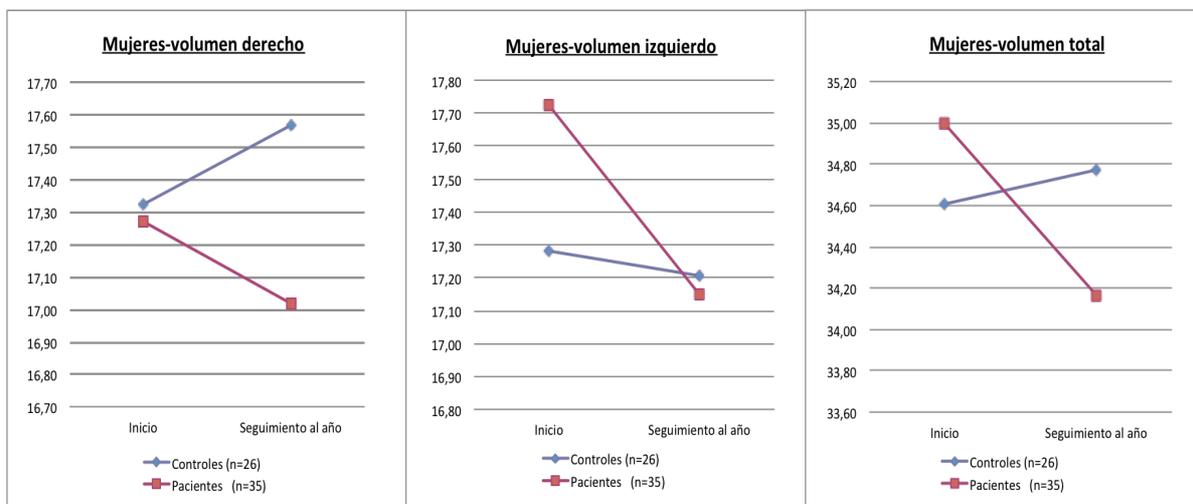


## 4.5.1.2. Mujeres.

En este caso tampoco se observan datos estadísticamente reseñables, con la totalidad de “p” situadas por encima de 0,073 en el estudio “Grupo x tiempo”, tanto si se introducen covariables como si no.

MUJERES	SEGUIMIENTO AL AÑO													
	INICIO						SEGUIMIENTO AL AÑO							
	Pacientes (n=35)		Controles (n=26)		Pacientes (n=35)		Controles (n=26)		Grupo		Tiempo		Grupo x tiempo	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p
Volumen derecho	17,27	2,49	17,32	2,06	17,02	2,70	17,57	1,67	0,267	0,607	0,001	0,975	2,513	0,118
Volumen izquierdo	17,72	2,20	17,28	2,13	17,15	2,41	17,20	2,10	0,120	0,730	4,474	0,039	2,600	0,112
Volumen total	34,99	4,24	34,60	3,26	34,17	4,66	34,77	3,11	0,012	0,914	1,480	0,229	3,330	0,073
Área derecha	4446,59	617,79	4430,82	436,36	4468,02	596,17	4429,91	451,62	0,039	0,844	0,083	0,775	0,098	0,755
Área izquierda	4650,40	559,91	4455,82	560,90	4560,47	570,80	4462,31	498,07	1,148	0,288	1,043	0,311	1,392	0,243
Grosor cortical derecho	2,32	0,27	2,41	0,23	2,27	0,31	2,40	0,22	3,237	0,077	1,588	0,213	0,961	0,331
Grosor cortical izquierdo	2,31	0,29	2,40	0,21	2,29	0,31	2,42	0,20	2,818	0,098	0,001	0,982	0,535	0,467
<b>Sin covariables</b>														
MUJERES	SEGUIMIENTO AL AÑO													
	INICIO						SEGUIMIENTO AL AÑO							
	Pacientes (n=35)		Controles (n=26)		Pacientes (n=35)		Controles (n=26)		Grupo		Tiempo		Grupo x tiempo	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p
Volumen derecho	17,27	2,49	17,32	2,06	17,02	2,70	17,57	1,67	0,021	0,886	0,675	0,415	2,170	0,146
Volumen izquierdo	17,72	2,20	17,28	2,13	17,15	2,41	17,20	2,10	0,385	0,537	0,018	0,895	2,358	0,130
Volumen total	34,99	4,24	34,60	3,26	34,17	4,66	34,77	3,11	0,080	0,778	0,157	0,693	2,957	0,091
Área derecha	4446,59	617,79	4430,82	436,36	4468,02	596,17	4429,91	451,62	0,270	0,605	0,200	0,657	0,124	0,726
Área izquierda	4650,40	559,91	4455,82	560,90	4560,47	570,80	4462,31	498,07	1,541	0,219	0,058	0,810	1,337	0,252
Grosor cortical derecho	2,32	0,27	2,41	0,23	2,27	0,31	2,40	0,22	2,420	0,125	0,016	0,900	0,829	0,366
Grosor cortical izquierdo	2,31	0,29	2,40	0,21	2,29	0,31	2,42	0,20	1,986	0,164	0,444	0,508	0,417	0,521
<b>Edad como covariable</b>														

Figura 4.5.1.2.

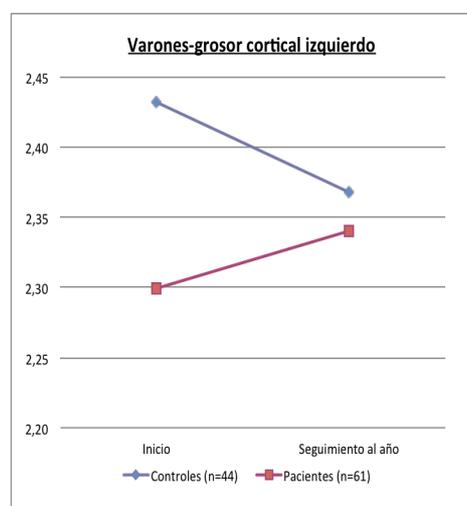
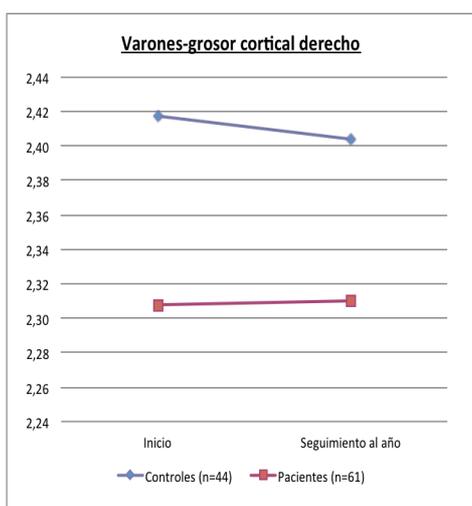
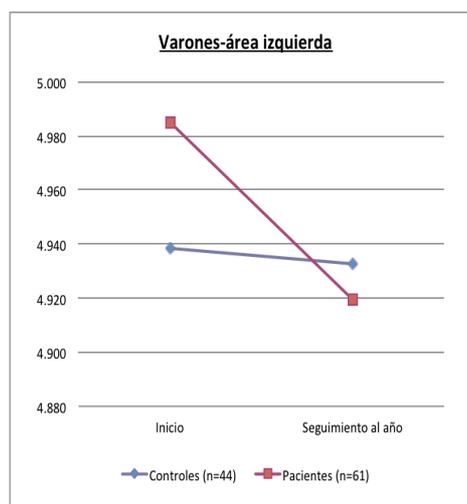
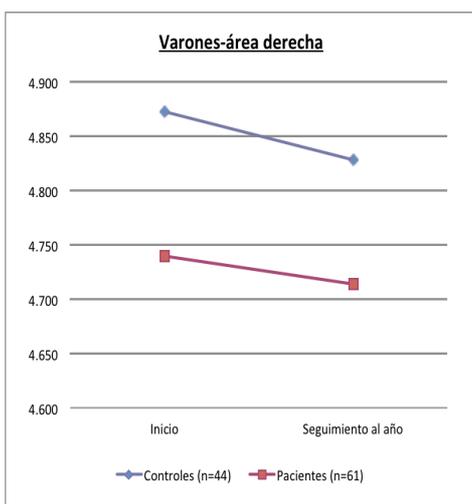
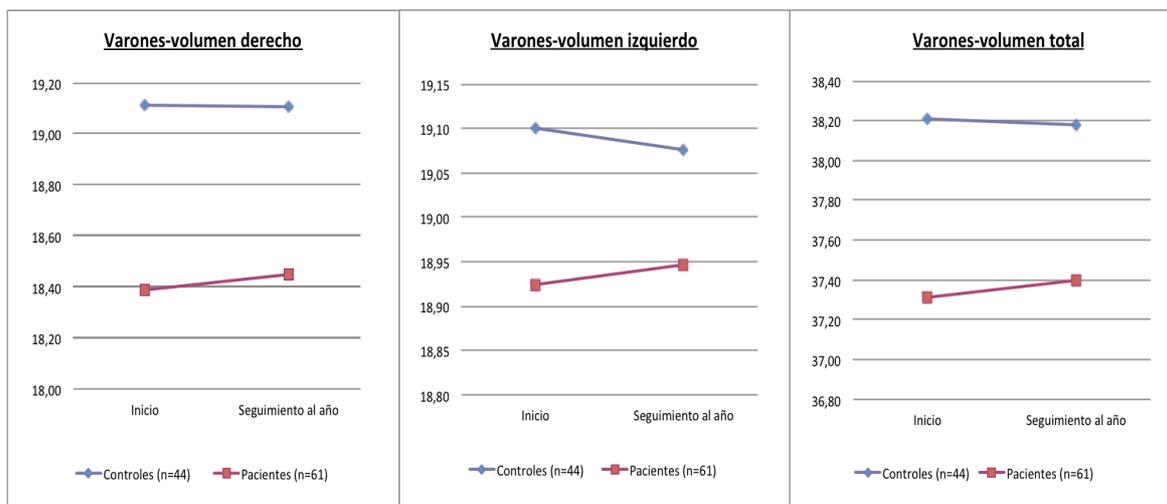


## 4.5.1.3. Varones.

Dentro de este marco de análisis, encontramos significación estadística para el grosor cortical izquierdo, el cual muestra en la interacción “Grupo x tiempo” un valor de “p” de 0.030 sin covariar y de 0.033 al introducir la edad como covariable. Asimismo, al comparar los dos grupos analizados cabe destacar la evolución contraria que en valores absolutos presenta esta variable de estudio en el tiempo, con grosores en aumento para los pacientes y en descenso para los controles sanos.

VARONES	SEGUIMIENTO AL AÑO													
	INICIO					SEGUIMIENTO AL AÑO								
	Pacientes (n=61)	Controles (n=44)		Pacientes (n=61)	Controles (n=44)		Grupo	Tiempo		Grupo x tiempo				
Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p	
Volumen derecho	18,39	2,32	19,11	2,00	18,45	2,50	19,10	2,55	2,390	0,125	0,041	0,839	0,065	0,800
Volumen izquierdo	18,92	2,38	19,10	2,11	18,95	2,51	19,08	1,97	0,130	0,719	0,001	0,995	0,022	0,882
Volumen total	37,31	4,15	38,21	3,44	37,40	4,46	38,18	3,90	1,209	0,274	0,013	0,909	0,058	0,809
Área derecha	4738,94	621,11	4872,00	678,95	4713,27	615,41	4827,57	677,85	1,060	0,305	0,679	0,412	0,049	0,826
Área izquierda	4984,79	640,48	4938,23	660,15	4919,30	652,96	4932,45	562,01	0,020	0,888	0,768	0,383	0,504	0,464
Grosor cortical derecho	2,31	0,26	2,42	0,33	2,31	0,26	2,40	0,22	4,807	0,031	0,045	0,832	0,096	0,758
Grosor cortical izquierdo	2,30	0,26	2,43	0,30	2,34	0,24	2,37	0,17	3,539	0,063	0,234	0,630	4,671	0,030
<b>Sin covariables</b>														
VARONES	SEGUIMIENTO AL AÑO													
	INICIO					SEGUIMIENTO AL AÑO								
	Pacientes (n=61)	Controles (n=44)		Pacientes (n=61)	Controles (n=44)		Grupo	Tiempo		Grupo x tiempo				
Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p	
Volumen derecho	18,39	2,32	19,11	2,00	18,45	2,50	19,10	2,55	1,811	0,181	0,076	0,783	0,049	0,825
Volumen izquierdo	18,92	2,38	19,10	2,11	18,95	2,51	19,08	1,97	0,029	0,864	0,609	0,437	0,006	0,940
Volumen total	37,31	4,15	38,21	3,44	37,40	4,46	38,18	3,90	0,778	0,380	0,432	0,513	0,031	0,860
Área derecha	4738,94	621,11	4872,00	678,95	4713,27	615,41	4827,57	677,85	0,763	0,384	0,270	0,604	0,038	0,851
Área izquierda	4984,79	640,48	4938,23	660,15	4919,30	652,96	4932,45	562,01	0,079	0,779	0,303	0,583	0,577	0,449
Grosor cortical derecho	2,31	0,26	2,42	0,33	2,31	0,26	2,40	0,22	3,940	0,050	0,312	0,578	0,133	0,717
Grosor cortical izquierdo	2,30	0,26	2,43	0,30	2,34	0,24	2,37	0,17	2,772	0,099	0,078	0,780	4,671	0,033
<b>Edad como covariable</b>														

Figura 4.5.1.3.



**4.5.2. Estudio comparativo de la corteza orbitofrontal en los diferentes diagnósticos vs. controles sanos.**

Se realiza un análisis sobre los diferentes diagnósticos para ver posibles interacciones “Grupo x tiempo”, no encontrándose ningún dato dentro de los parámetros de significación estadística.

(Tabla 4.5.2. en página siguiente)

Tabla 4.5.2.

	SEGUIMIENTO AL AÑO												Grupo	Tiempo	Grupo x tiempo												
	INICIO				SEGUIMIENTO AL AÑO				SEGUIMIENTO AL AÑO																		
	Esquizofrenia (n=57)	Trastorno esquizofreniforme (n=26)	Otras psicosis (n=13)	Controles (n=70)	Esquizofrenia (n=57)	Trastorno esquizofreniforme (n=26)	Otras psicosis (n=13)	Controles (n=70)	Esquizofrenia (n=57)	Trastorno esquizofreniforme (n=26)	Otras psicosis (n=13)	Controles (n=70)															
Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	F	p	F	p	F	p								
Volumen derecho	17,93	2,34	18,19	2,56	17,77	2,72	18,45	2,19	17,86	2,77	17,88	2,46	18,33	2,66	18,53	2,37	0,73	0,54	0,25	0,62	1,32	0,27					
Volumen izquierdo	18,43	2,37	18,96	2,28	17,78	2,56	18,42	2,28	18,27	2,60	18,38	2,50	18,18	3,07	18,38	2,20	0,28	0,84	0,45	0,50	1,51	0,21					
Volumen total	36,36	4,22	37,15	4,13	35,55	5,14	36,87	3,78	36,13	4,87	36,27	4,38	36,51	5,45	36,91	3,96	0,34	0,80	0,02	0,90	2,01	0,12					
Área derecha	4620,29	581,12	4626,85	715,69	4696,27	721,40	4708,13	634,32	4594,20	618,87	4630,85	583,00	4739,92	705,58	4679,86	630,63	0,28	0,84	0,00	0,96	0,17	0,92					
Área izquierda	4838,36	588,60	4967,97	685,98	4760,16	714,98	4759,05	663,85	4767,59	624,28	4823,21	609,80	4810,58	833,64	4757,83	582,30	0,33	0,81	1,33	0,25	1,29	0,28					
Grosor cortical derecho	2,33	0,28	2,34	0,23	2,21	0,22	2,41	0,30	2,31	0,30	2,25	0,26	2,31	0,24	2,40	0,21	2,92	0,04	0,01	0,92	1,73	0,16					
Grosor cortical izquierdo	2,32	0,28	2,32	0,25	2,20	0,23	2,42	0,27	2,34	0,30	2,31	0,23	2,25	0,21	2,39	0,18	2,85	0,04	0,18	0,67	1,10	0,35					
<b>Sin covariables</b>																											
SEGUIMIENTO AL AÑO																											
INICIO				SEGUIMIENTO AL AÑO				SEGUIMIENTO AL AÑO				SEGUIMIENTO AL AÑO				SEGUIMIENTO AL AÑO											
Esquizofrenia (n=57)	Trastorno esquizofreniforme (n=26)	Otras psicosis (n=13)	Controles (n=70)	Esquizofrenia (n=57)	Trastorno esquizofreniforme (n=26)	Otras psicosis (n=13)	Controles (n=70)	Esquizofrenia (n=57)	Trastorno esquizofreniforme (n=26)	Otras psicosis (n=13)	Controles (n=70)	Esquizofrenia (n=57)	Trastorno esquizofreniforme (n=26)	Otras psicosis (n=13)	Controles (n=70)	Esquizofrenia (n=57)	Trastorno esquizofreniforme (n=26)	Otras psicosis (n=13)	Controles (n=70)	Esquizofrenia (n=57)	Trastorno esquizofreniforme (n=26)	Otras psicosis (n=13)	Controles (n=70)				
Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar		
17,93	2,34	18,19	2,56	17,77	2,72	18,45	2,19	17,86	2,77	17,88	2,46	18,33	2,66	18,53	2,37	0,44	0,73	0,38	0,54	1,31	0,27	0,44	0,73	0,38	0,54	1,31	0,27
18,43	2,37	18,96	2,28	17,78	2,56	18,42	2,28	18,27	2,60	18,38	2,50	18,18	3,07	18,38	2,20	0,32	0,81	0,00	0,98	1,49	0,22	0,32	0,81	0,00	0,98	1,49	0,22
36,36	4,22	37,15	4,13	35,55	5,14	36,87	3,78	36,13	4,87	36,27	4,38	36,51	5,45	36,91	3,96	0,17	0,92	0,12	0,73	1,99	0,12	0,17	0,92	0,12	0,73	1,99	0,12
4620,29	581,12	4626,85	715,69	4696,27	721,40	4708,13	634,32	4594,20	618,87	4630,85	583,00	4739,92	705,58	4679,86	630,63	0,22	0,89	0,06	0,81	0,16	0,92	0,22	0,89	0,06	0,81	0,16	0,92
4838,36	588,60	4967,97	685,98	4760,16	714,98	4759,05	663,85	4767,59	624,28	4823,21	609,80	4810,58	833,64	4757,83	582,30	0,51	0,67	0,26	0,61	1,29	0,28	0,51	0,67	0,26	0,61	1,29	0,28
2,33	0,28	2,34	0,23	2,21	0,22	2,41	0,30	2,31	0,30	2,25	0,26	2,31	0,24	2,40	0,21	2,37	0,07	0,91	0,34	1,74	0,16	2,37	0,07	0,91	0,34	1,74	0,16
2,32	0,28	2,32	0,25	2,20	0,23	2,42	0,27	2,34	0,30	2,31	0,23	2,25	0,21	2,39	0,18	2,34	0,08	0,15	0,70	1,11	0,35	2,34	0,08	0,15	0,70	1,11	0,35
<b>Edad como covariable</b>																											

### 4.5.3. Estudio comparativo de la corteza orbitofrontal en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme vs. controles sanos.

#### 4.5.3.1. Muestra total.

Tanto covariando por edad como sin covariar, tal y como se puede ver en la tabla adjunta, no existen cambios en el tiempo estadísticamente reseñables para el sumatorio de enfermos diagnosticados de alguna de estas dos patologías en relación al grupo de controles sanos.

MUESTRA TOTAL	INICIO				SEGUIMIENTO AL AÑO				Grupo	Tiempo	Grupo x tiempo			
	Esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme (n=83)		Controles (n=70)		Esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme (n=83)		Controles (n=70)							
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar						
Volumen derecho	18,01	2,40	18,45	2,19	17,87	2,66	18,53	2,37	2,120	0,147	0,075	0,785	1,125	0,281
Volumen izquierdo	18,60	2,34	18,42	2,28	18,31	2,55	18,38	2,20	0,019	0,891	2,061	0,153	1,119	0,292
Volumen total	36,61	4,18	36,87	3,78	36,17	4,70	36,91	3,96	0,583	0,446	1,112	0,293	1,637	0,203
Área derecha	4622,35	621,93	4708,13	634,32	4605,68	604,55	4679,96	630,63	0,696	0,406	0,508	0,477	0,034	0,854
Área izquierda	4878,96	619,46	4759,05	663,85	4785,01	616,60	4757,83	582,30	0,587	0,445	2,403	0,123	2,281	0,133
Grosor cortical derecho	2,33	0,26	2,41	0,30	2,29	0,29	2,40	0,21	6,560	0,011	1,572	0,212	0,473	0,483
Grosor cortical izquierdo	2,32	0,27	2,42	0,27	2,33	0,28	2,39	0,18	4,374	0,038	0,255	0,614	2,130	0,146
Sin covariables														
MUESTRA TOTAL	INICIO				SEGUIMIENTO AL AÑO				Grupo	Tiempo	Grupo x tiempo			
	Esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme (n=83)		Controles (n=70)		Esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme (n=83)		Controles (n=70)							
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar						
Volumen derecho	18,01	2,40	18,45	2,19	17,87	2,66	18,53	2,37	1,287	0,258	0,415	0,520	0,978	0,324
Volumen izquierdo	18,60	2,34	18,42	2,28	18,31	2,55	18,38	2,20	0,209	0,648	0,203	0,653	1,113	0,293
Volumen total	36,61	4,18	36,87	3,78	36,17	4,70	36,91	3,96	0,154	0,695	0,009	0,924	1,527	0,219
Área derecha	4622,35	621,93	4708,13	634,32	4605,68	604,55	4679,96	630,63	0,317	0,574	0,083	0,773	0,030	0,862
Área izquierda	4878,96	619,46	4759,05	663,85	4785,01	616,60	4757,83	582,30	1,001	0,319	0,891	0,347	2,397	0,124
Grosor cortical derecho	2,33	0,26	2,41	0,30	2,29	0,29	2,40	0,21	5,310	0,023	0,783	0,378	0,329	0,567
Grosor cortical izquierdo	2,32	0,27	2,42	0,27	2,33	0,28	2,39	0,18	3,240	0,074	0,057	0,812	2,204	0,140
Edad como covariable														

Figura 4.5.3.1.

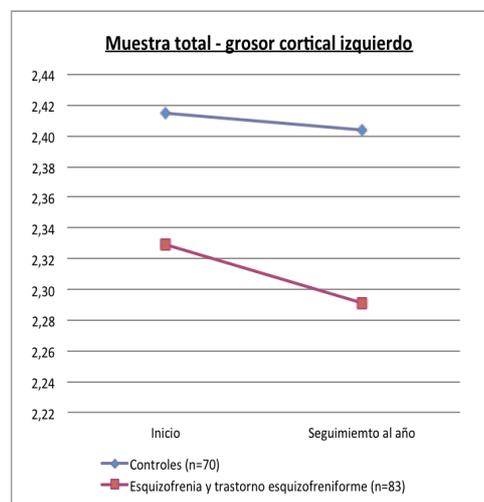
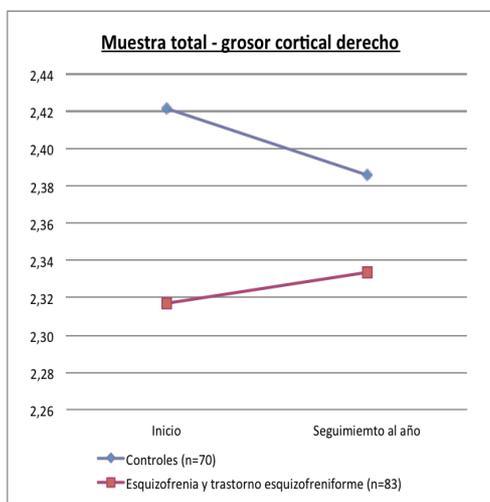
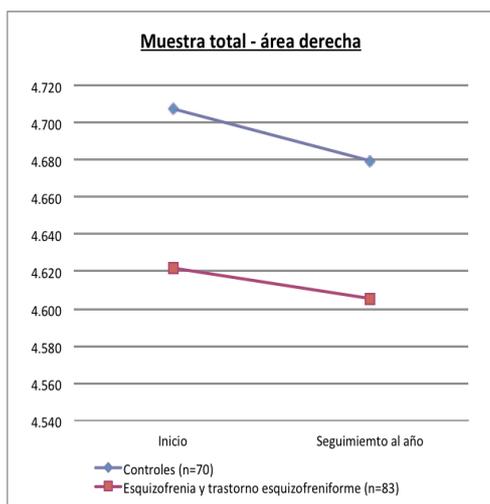
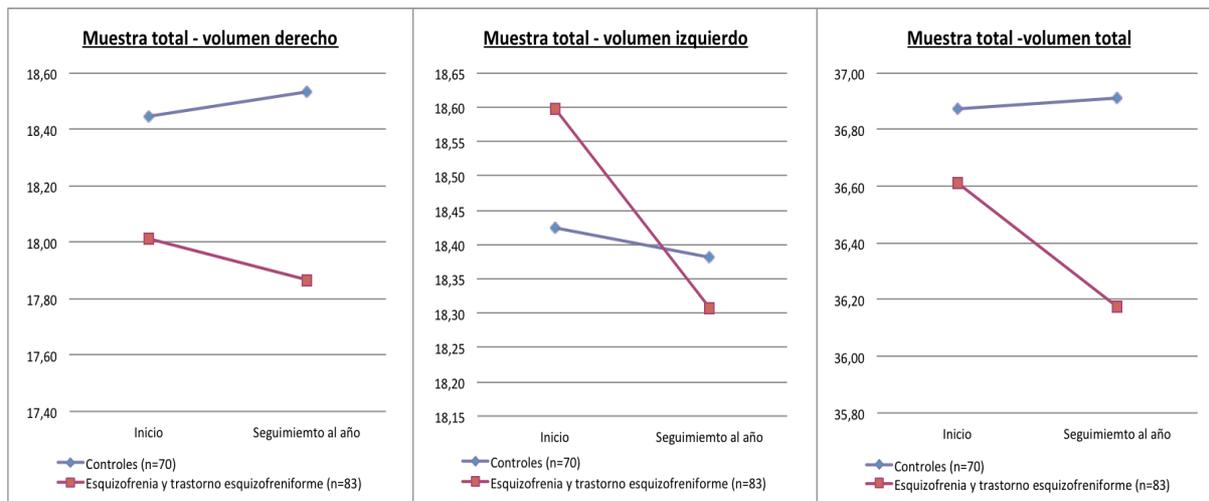
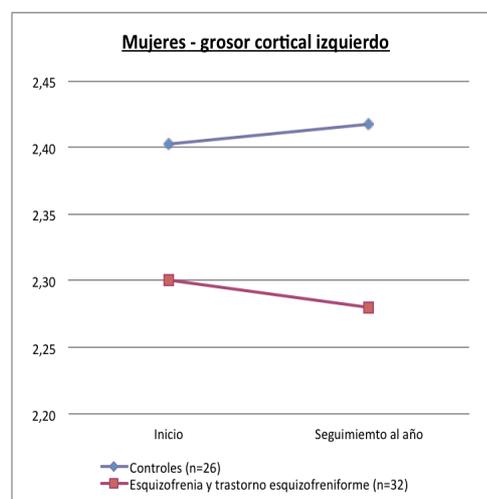
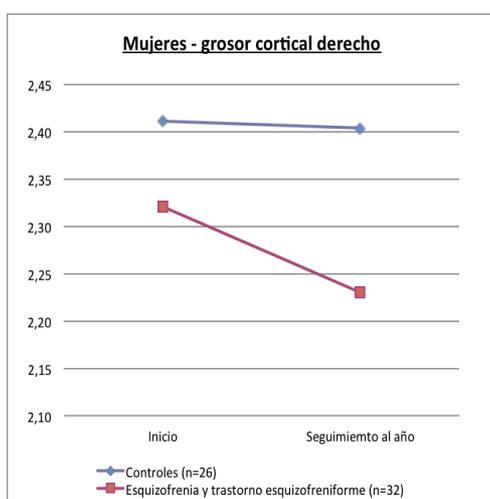
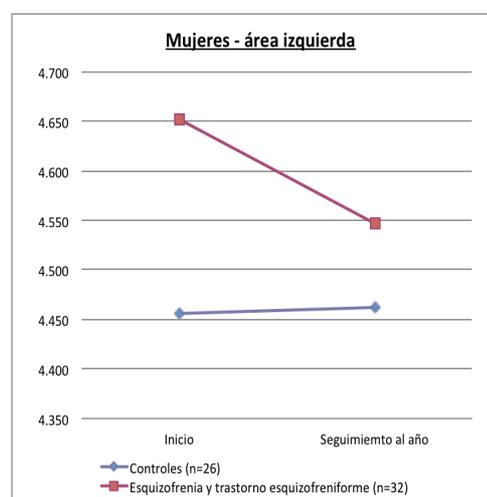
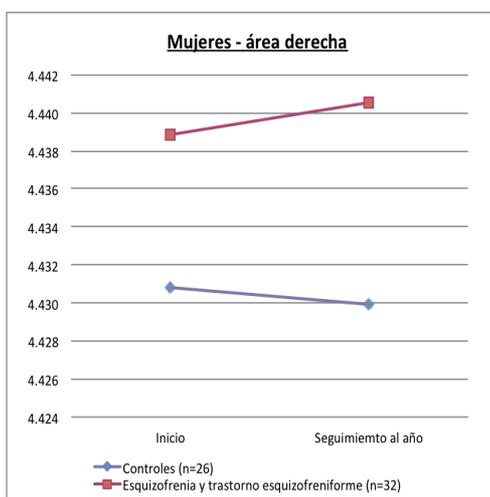
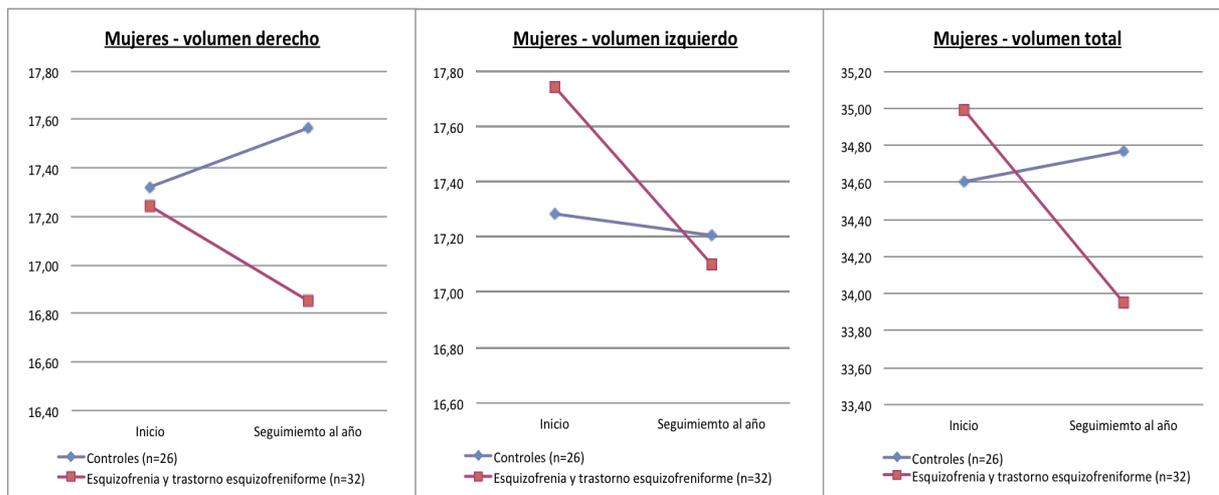




Figura 4.5.3.2.

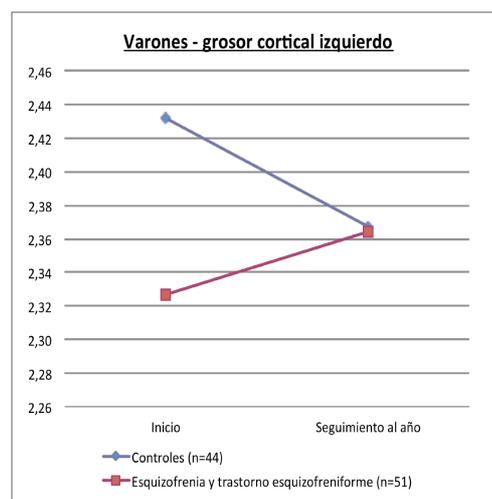
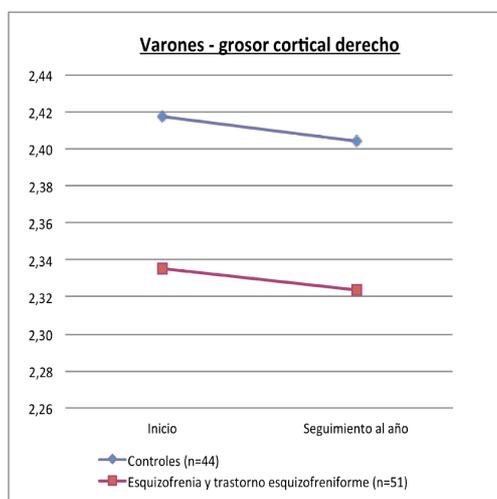
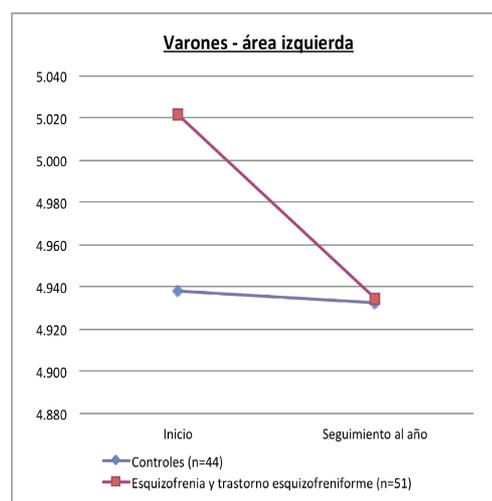
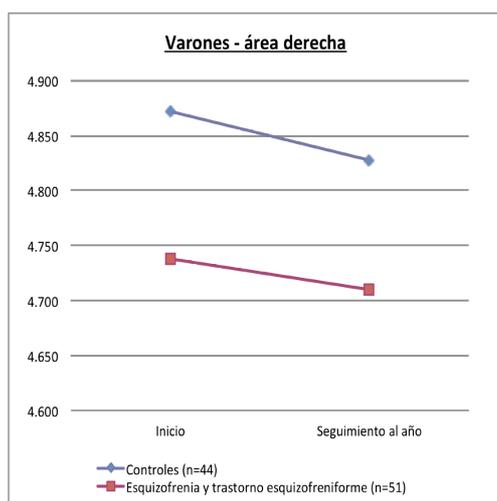
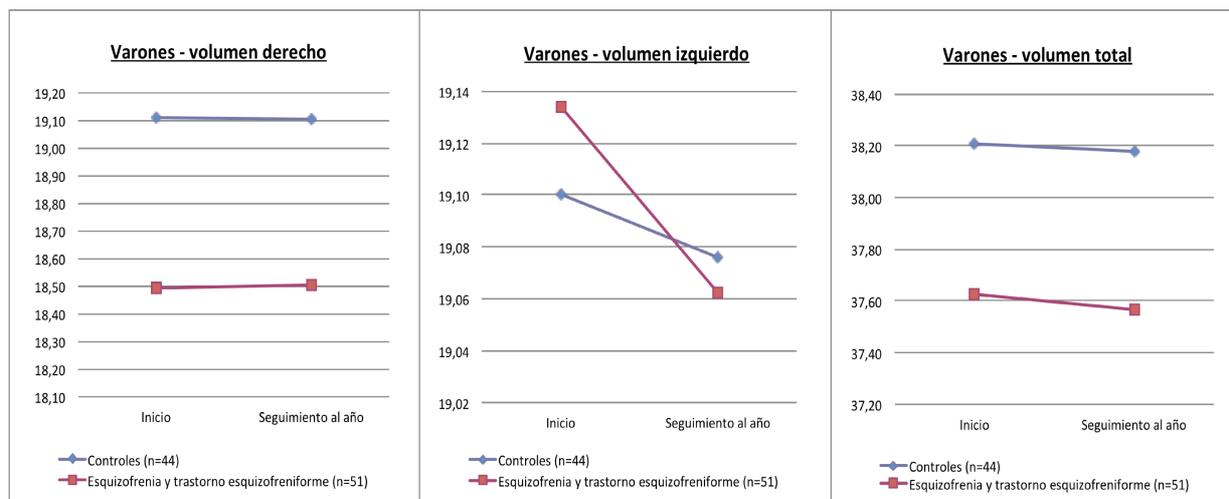


## 4.5.3.3. Varones.

De todas las variables de estudio, ninguna muestra significación estadística y únicamente encontramos cierta tendencia con un valor de “p” de 0.052 -tanto covariando por edad como sin covariar- para el grosor cortical izquierdo.

VARONES	INICIO				SEGUIMIENTO AL AÑO				Tiempo				Grupo				Grupo x tiempo			
	Esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme (n=51)		Controles (n=44)		Esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme (n=51)		Controles (n=44)		F	p	F	p	F	p	F	p	F	p		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar												
Volumen derecho	18,49	2,24	19,11	2,00	18,50	2,45	19,10	2,55	1,800	0,183	0,000	0,992	0,003	0,953	0,003	0,953	0,003	0,953		
Volumen izquierdo	19,13	2,26	19,10	2,11	19,06	2,34	19,08	1,97	0,001	0,981	0,091	0,763	0,023	0,881	0,023	0,881	0,023	0,881		
Volumen total	37,63	3,85	38,21	3,44	37,56	4,19	38,18	3,90	0,628	0,430	0,035	0,851	0,004	0,951	0,004	0,951	0,004	0,951		
Área derecha	4737,49	606,46	4872,00	678,95	4709,32	587,48	4827,57	677,85	1,065	0,305	0,620	0,433	0,031	0,860	0,031	0,860	0,031	0,860		
Área izquierda	5021,65	608,48	4938,23	660,15	4934,67	595,04	4932,45	562,01	0,133	0,716	1,195	0,277	0,916	0,341	0,916	0,341	0,916	0,341		
Grosor cortical derecho	2,34	0,26	2,42	0,33	2,32	0,28	2,40	0,22	2,715	0,103	0,201	0,655	0,002	0,969	0,002	0,969	0,002	0,969		
Grosor cortical izquierdo	2,33	0,26	2,43	0,30	2,36	0,25	2,37	0,17	1,496	0,224	0,283	0,596	3,869	0,052	3,869	0,052	3,869	0,052		
<b>Sin covariables</b>																				
VARONES	INICIO				SEGUIMIENTO AL AÑO				Tiempo				Grupo				Grupo x tiempo			
	Esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme (n=51)		Controles (n=44)		Esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme (n=51)		Controles (n=44)		F	p	F	p	F	p	F	p	F	p		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar												
Volumen derecho	18,49	2,24	19,11	2,00	18,50	2,45	19,10	2,55	1,488	0,226	0,051	0,821	0,002	0,967	0,002	0,967	0,002	0,967		
Volumen izquierdo	19,13	2,26	19,10	2,11	19,06	2,34	19,08	1,97	0,014	0,904	1,210	0,274	0,050	0,823	0,050	0,823	0,050	0,823		
Volumen total	37,63	3,85	38,21	3,44	37,56	4,19	38,18	3,90	0,441	0,508	0,711	0,401	0,014	0,906	0,014	0,906	0,014	0,906		
Área derecha	4737,49	606,46	4872,00	678,95	4709,32	587,48	4827,57	677,85	0,889	0,348	0,413	0,522	0,020	0,887	0,020	0,887	0,020	0,887		
Área izquierda	5021,65	608,48	4938,23	660,15	4934,67	595,04	4932,45	562,01	0,179	0,673	1,130	0,291	1,020	0,315	1,020	0,315	1,020	0,315		
Grosor cortical derecho	2,34	0,26	2,42	0,33	2,32	0,28	2,40	0,22	2,259	0,136	0,822	0,367	0,013	0,911	0,013	0,911	0,013	0,911		
Grosor cortical izquierdo	2,33	0,26	2,43	0,30	2,36	0,25	2,37	0,17	1,135	0,290	0,008	0,930	3,872	0,052	3,872	0,052	3,872	0,052		
<b>Edad como covariable</b>																				

Figura 4.5.3.3.



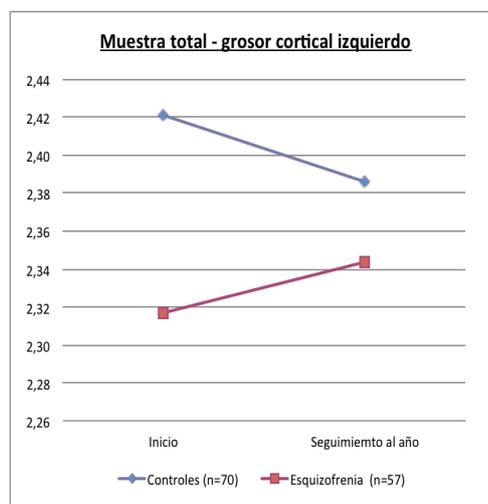
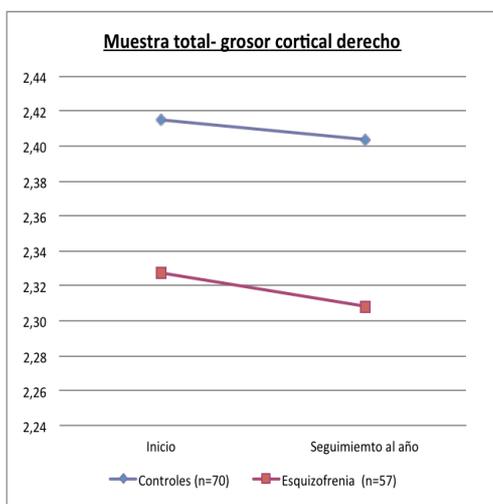
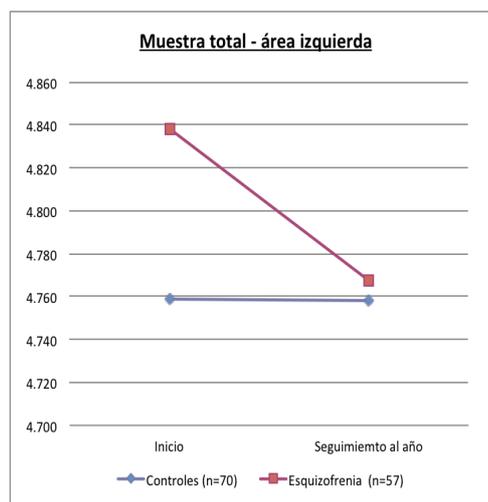
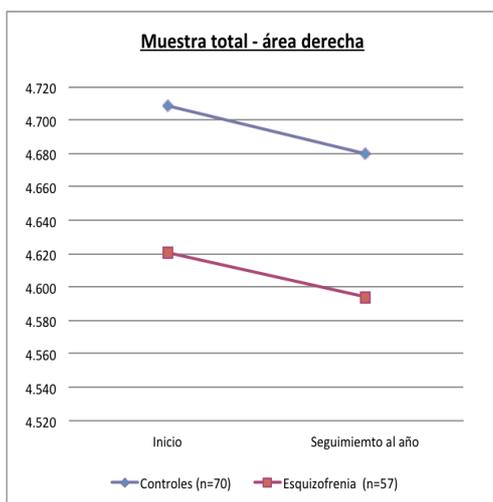
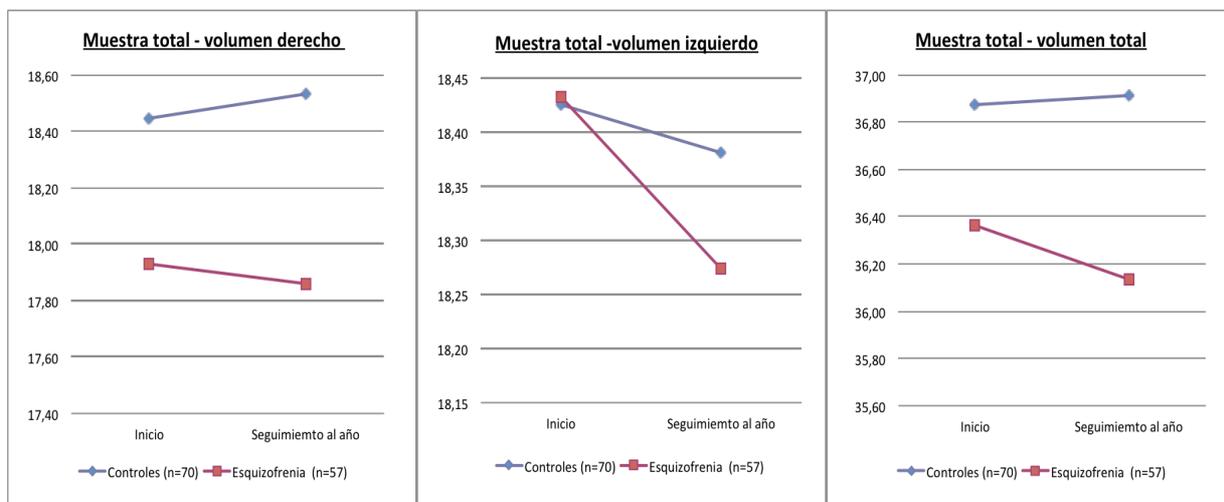
#### 4.5.4. Estudio comparativo de la corteza orbitofrontal en pacientes con esquizofrenia vs. controles sanos.

##### 4.5.4.1. Muestra total.

Tal y como se puede comprobar en la tabla adjunta, todas las variables analizadas se encuentran fuera de los rangos de relevancia estadística, tanto sin covariar como introduciendo la edad como covariable.

MUESTRA TOTAL	SEGUIMIENTO AL AÑO													
	INICIO					SEGUIMIENTO AL AÑO								
	Esquizofrenia (n=57)		Controles (n=70)		Desviación estándar	Esquizofrenia (n=57)		Controles (n=70)		Desviación estándar				
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar		Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar					
Volumen derecho	17,93	2,34	18,45	2,19	17,86	2,77	18,53	2,37	2,069	0,153	0,003	0,955	0,414	0,521
Volumen izquierdo	18,43	2,37	18,42	2,28	18,27	2,60	18,38	2,20	0,015	0,902	0,716	0,399	0,230	0,632
Volumen total	36,36	4,22	36,87	3,78	36,13	4,87	36,91	3,96	0,794	0,375	0,231	0,632	0,482	0,489
Área derecha	4620,29	581,12	4708,13	634,32	4594,20	618,87	4679,86	630,63	0,692	0,407	0,572	0,451	0,001	0,976
Área izquierda	4838,36	588,60	4759,05	663,85	4767,59	624,28	4757,83	582,30	0,179	0,673	1,254	0,265	1,170	0,281
Grosor cortical derecho	2,33	0,28	2,41	0,30	2,31	0,30	2,40	0,21	4,426	0,037	0,485	0,487	0,031	0,860
Grosor cortical izquierdo	2,32	0,28	2,42	0,27	2,34	0,30	2,39	0,18	3,099	0,081	0,046	0,831	2,334	0,129
<b>Sin covariables</b>														
MUESTRA TOTAL	SEGUIMIENTO AL AÑO													
	INICIO					SEGUIMIENTO AL AÑO								
	Esquizofrenia (n=57)		Controles (n=70)		Desviación estándar	Esquizofrenia (n=57)		Controles (n=70)		Desviación estándar				
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar		Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar					
Volumen derecho	17,93	2,34	18,45	2,19	17,86	2,77	18,53	2,37	1,417	0,236	0,024	0,877	0,392	0,532
Volumen izquierdo	18,43	2,37	18,42	2,28	18,27	2,60	18,38	2,20	0,028	0,867	3,153	0,078	0,383	0,537
Volumen total	36,36	4,22	36,87	3,78	36,13	4,87	36,91	3,96	0,352	0,554	0,956	0,330	0,587	0,445
Área derecha	4620,29	581,12	4708,13	634,32	4594,20	618,87	4679,86	630,63	0,416	0,520	0,002	0,965	0,003	0,959
Área izquierda	4838,36	588,60	4759,05	663,85	4767,59	624,28	4757,83	582,30	0,404	0,526	1,860	0,175	1,376	0,243
Grosor cortical derecho	2,33	0,28	2,41	0,30	2,31	0,30	2,40	0,21	3,459	0,065	0,055	0,816	0,032	0,858
Grosor cortical izquierdo	2,32	0,28	2,42	0,27	2,34	0,30	2,39	0,18	2,240	0,137	0,029	0,864	2,268	0,135
<b>Edad como covariable</b>														

Figura 4.5.4.1.

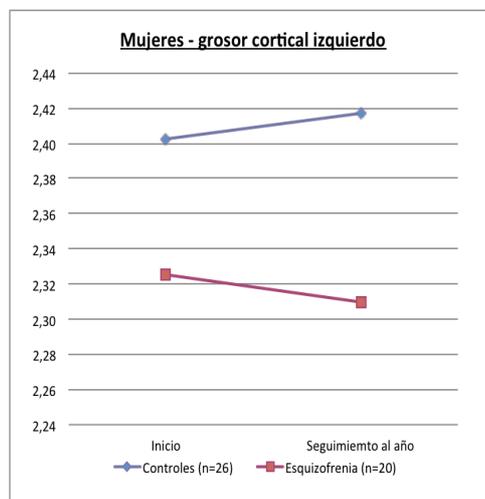
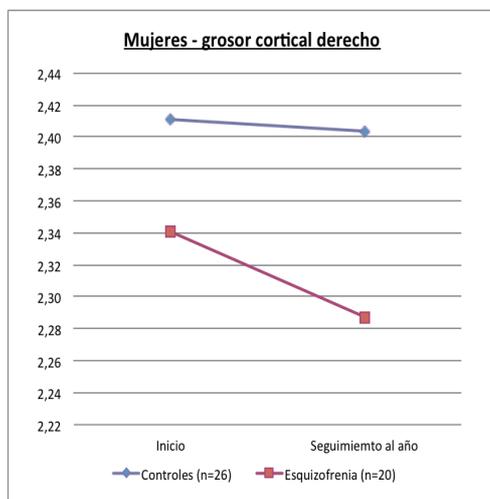
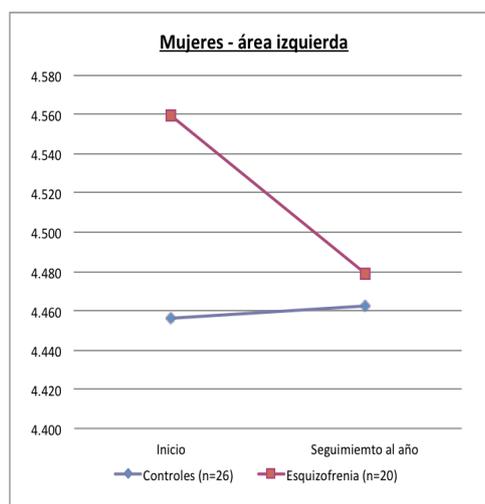
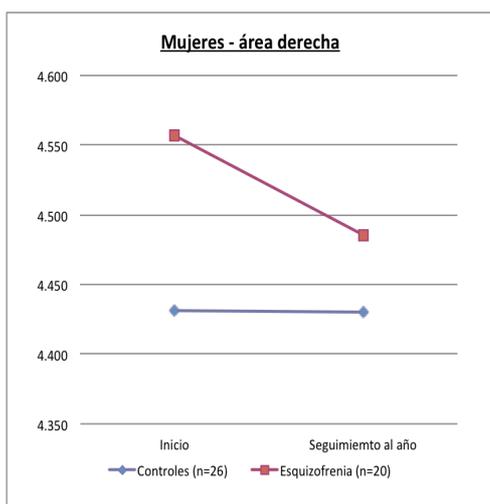
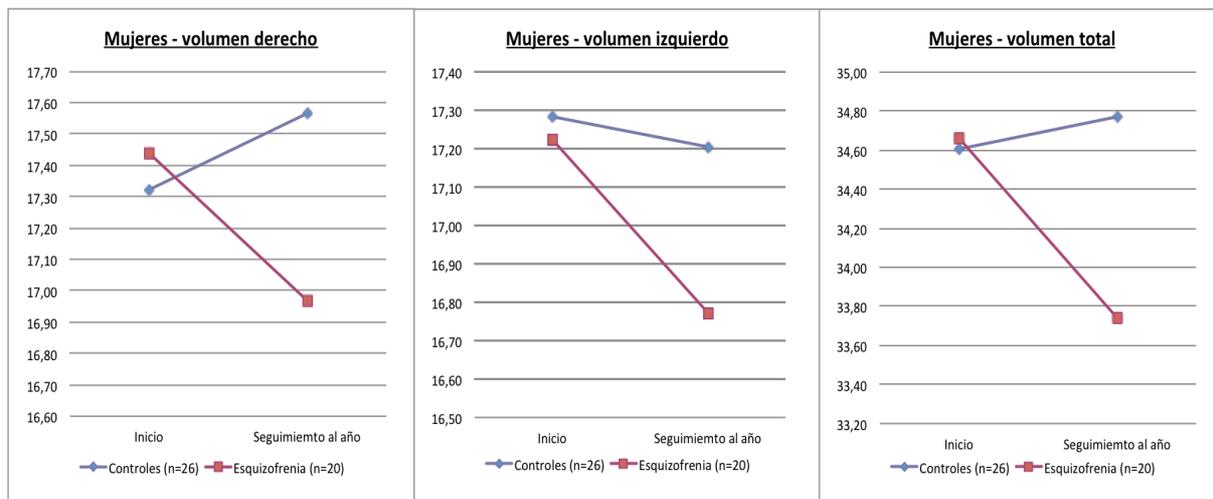


## 4.5.4.2. Mujeres.

En la misma línea de lo observado en el análisis anterior (esquizofrenia y esquizofreniformes vs. controles), en el estudio segregado del sexo femenino encontramos datos estadísticamente significativos en “Grupo x tiempo” para la reducción de volumen derecho en corteza orbitofrontal ( $p= 0.040$ ) de pacientes respecto a controles tras el paso de un año. Dicho dato pierde relevancia al covariar con la edad, si bien mantiene la tendencia al igual que sucede con el volumen total.

MUJERES	INICIO						SEGUIMIENTO AL AÑO							
	Esquizofrenia (n=20)			Controles (n=26)			Esquizofrenia (n=20)			Controles (n=26)				
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar		
Volumen derecho	17,44	2,68	17,32	2,06	16,97	2,96	17,57	1,67	0,129	0,722	0,448	0,507	4,485	0,040
Volumen izquierdo	17,22	2,36	17,28	2,13	16,77	2,48	17,20	2,10	0,141	0,709	3,010	0,085	1,549	0,220
Volumen total	34,66	4,78	34,60	3,26	33,74	5,09	34,77	3,11	0,174	0,679	1,981	0,174	3,959	0,053
Área derecha	4557,09	619,10	4430,82	436,36	4485,47	610,43	4429,91	451,62	0,361	0,551	0,889	0,351	0,845	0,363
Área izquierda	4559,29	608,55	4455,82	560,90	4479,14	623,79	4462,31	498,07	0,133	0,717	0,882	0,353	1,219	0,275
Grosor cortical derecho	2,34	0,31	2,41	0,23	2,29	0,31	2,40	0,22	1,584	0,215	1,145	0,291	0,688	0,418
Grosor cortical izquierdo	2,33	0,32	2,40	0,21	2,31	0,36	2,42	0,20	1,416	0,240	0,000	0,989	0,393	0,534
<b>Sin covariables</b>														
MUJERES	INICIO						SEGUIMIENTO AL AÑO							
	Esquizofrenia (n=20)			Controles (n=26)			Esquizofrenia (n=20)			Controles (n=26)				
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar		
Volumen derecho	17,44	2,68	17,32	2,06	16,97	2,96	17,57	1,67	0,000	0,984	0,136	0,714	3,984	0,052
Volumen izquierdo	17,22	2,36	17,28	2,13	16,77	2,48	17,20	2,10	0,016	0,900	1,296	0,261	1,753	0,193
Volumen total	34,66	4,78	34,60	3,26	33,74	5,09	34,77	3,11	0,004	0,951	0,158	0,693	3,797	0,058
Área derecha	4557,09	619,10	4430,82	436,36	4485,47	610,43	4429,91	451,62	0,810	0,373	0,142	0,708	0,649	0,425
Área izquierda	4559,29	608,55	4455,82	560,90	4479,14	623,79	4462,31	498,07	0,248	0,621	0,506	0,481	1,328	0,256
Grosor cortical derecho	2,34	0,31	2,41	0,23	2,29	0,31	2,40	0,22	0,649	0,425	0,264	0,610	0,695	0,409
Grosor cortical izquierdo	2,33	0,32	2,40	0,21	2,31	0,36	2,42	0,20	0,598	0,444	0,406	0,527	0,268	0,607
<b>Edad como covariable</b>														

Figura 4.5.4.2.

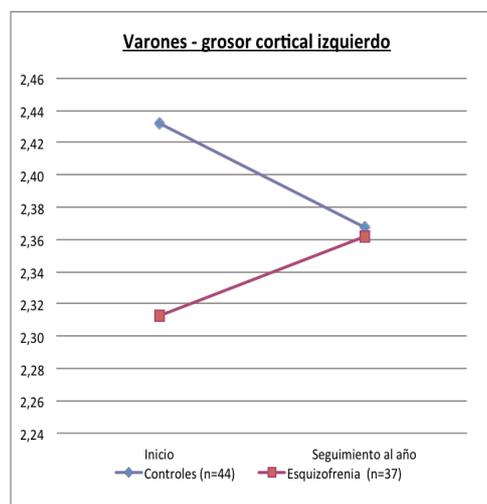
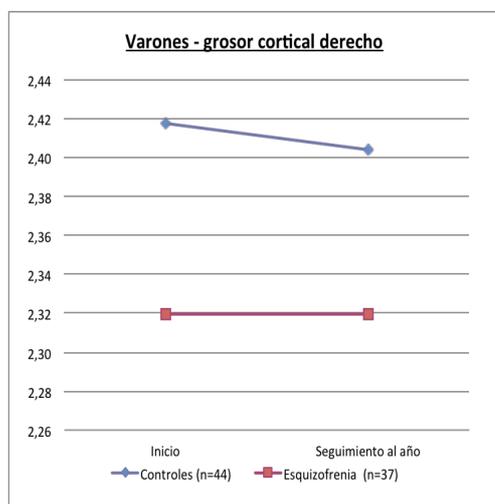
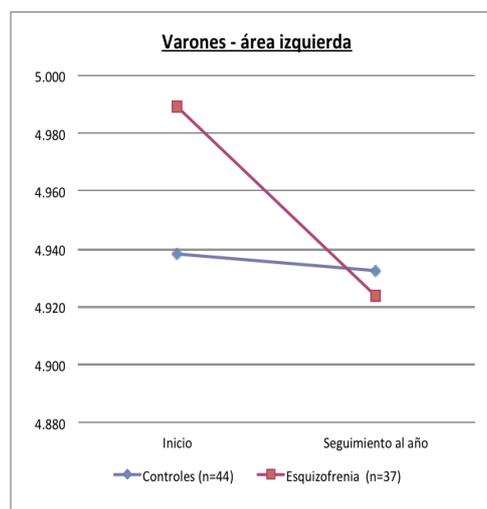
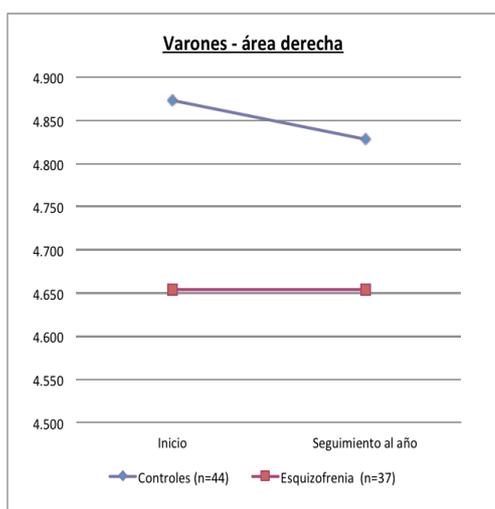
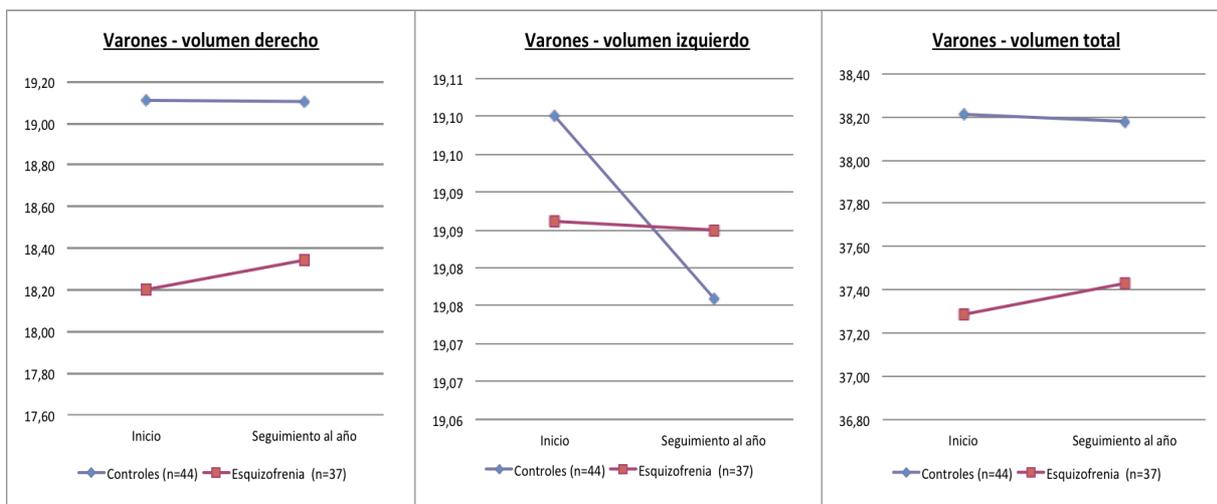


## 4.5.4.3. Varones.

Tal y como puede comprobarse en la tabla adjunta, de todas las variables estudiadas únicamente se obtiene relevancia estadística en el grosor cortical izquierdo ( $p= 0.048$ ) para el análisis “Grupo x tiempo”. Este hecho se difumina al introducir como covariable la edad, si bien se mantiene la tendencia a la significación ( $p= 0.053$ ). En términos de valor absoluto, cabe destacar la trayectoria contraria observada en la comparativa entre el grupo de pacientes vs. controles.

VARONES	SEGUIMIENTO AL AÑO													
	INICIO					SEGUIMIENTO AL AÑO								
	Esquizofrenia (n=37)		Controles (n=44)		Desviación estándar	Esquizofrenia (n=37)		Controles (n=44)		Desviación estándar				
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar		Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar					
Volumen derecho	18,20	2,13	19,11	2,00	18,34	2,57	19,10	2,55	2,905	0,092	0,166	0,685	0,203	0,654
Volumen izquierdo	19,09	2,13	19,10	2,11	19,08	2,30	19,08	1,97	0,000	0,996	0,006	0,940	0,005	0,946
Volumen total	37,29	3,63	38,21	3,44	37,43	4,28	38,18	3,90	1,076	0,303	0,043	0,836	0,106	0,746
Área derecha	4654,46	565,33	4872,00	678,95	4652,98	623,69	4827,57	677,85	2,162	0,145	0,197	0,661	0,170	0,681
Área izquierda	4989,21	526,14	4938,23	660,15	4923,51	574,15	4932,45	562,01	0,029	0,864	0,616	0,435	0,433	0,512
Grosor cortical derecho	2,32	0,26	2,42	0,33	2,32	0,29	2,40	0,22	2,775	0,100	0,051	0,821	0,052	0,820
Grosor cortical izquierdo	2,31	0,26	2,43	0,30	2,36	0,27	2,37	0,17	1,639	0,204	0,074	0,786	4,039	<b>0,048</b>
<b>Sin covariables</b>														
VARONES	SEGUIMIENTO AL AÑO													
	INICIO					SEGUIMIENTO AL AÑO								
	Esquizofrenia (n=37)		Controles (n=44)		Desviación estándar	Esquizofrenia (n=37)		Controles (n=44)		Desviación estándar				
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar		Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar					
Volumen derecho	18,20	2,13	19,11	2,00	18,34	2,57	19,10	2,55	2,665	0,107	0,244	0,623	0,170	0,681
Volumen izquierdo	19,09	2,13	19,10	2,11	19,08	2,30	19,08	1,97	0,005	0,943	4,557	0,036	0,003	0,955
Volumen total	37,29	3,63	38,21	3,44	37,43	4,28	38,18	3,90	0,912	0,342	2,730	0,102	0,052	0,821
Área derecha	4654,46	565,33	4872,00	678,95	4652,98	623,69	4827,57	677,85	2,036	0,158	0,058	0,810	0,160	0,690
Área izquierda	4989,21	526,14	4938,23	660,15	4923,51	574,15	4932,45	562,01	0,048	0,828	1,757	0,189	0,528	0,470
Grosor cortical derecho	2,32	0,26	2,42	0,33	2,32	0,29	2,40	0,22	2,468	0,120	0,034	0,855	0,048	0,827
Grosor cortical izquierdo	2,31	0,26	2,43	0,30	2,36	0,27	2,37	0,17	1,374	0,245	0,406	0,526	3,856	0,053
<b>Edad como covariable</b>														

Figura 4.5.4.3.



#### **4.6. Estudio de correlaciones.**

Con el fin de establecer asociaciones entre la sintomatología observada en los pacientes y los resultados obtenidos en los estudios morfométricos, se procedió a realizar un estudio de correlaciones.

La edad y el volumen intracraneal fueron introducidos como covariables para aumentar la precisión del análisis. Asimismo, la unidad de medida de las posibles relaciones entre las variables estudiadas fue el coeficiente de correlación de Pearson.

Tres fueron las vertientes sobre las que se realizó este estudio:

- Cognición
- Variables premórbidas
- Clínica

##### **4.6.1. Estudio de correlaciones: análisis basal.**

Tal y como puede observarse en las siguientes tablas, no existe ningún valor que indique una posible relación lineal entre las diferentes variables analizadas.

##### **Asociación entre morfometría y cognición (Tabla 4.6.1.1.).**

- Aprendizaje verbal total: ninguna  $r > 0,189$  y ninguna  $p < 0,051$ .
- Aprendizaje verbal a largo plazo: ninguna  $r > 0,147$  y ninguna  $p < 0,129$ .
- Figura Compleja de Rey: ninguna  $r > 0,125$  y ninguna  $p < 0,202$ .
- Test del Trazo: ninguna  $r > 0,134$  y ninguna  $p < 0,167$ .
- Test de Fluidez Verbal: ninguna  $r > 0,103$  y ninguna  $p < 0,293$ .
- Prueba de Dígitos Inversos: ninguna  $r > 0,186$  y ninguna  $p < 0,053$ .
- Subtest de Símbolos de Dígitos: ninguna  $r > 0,143$  y ninguna  $p < 0,139$ .
- Test de Atención Sostenida: ninguna  $r > 0,095$  y ninguna  $p < 0,355$ .

Tabla 4.6.1.1. Cognición.

		Aprendizaje verbal total	Aprendizaje verbal a largo plazo	Figura Compleja de Rey	Test del Trazo (parte b)	Test de Fluidez Verbal	WAIS-III (Prueba de Dígitos Inversos)	WAIS-III (Subtest de Símbolos de Dígitos)	CPT (Test de Atención Sostenida)
<b>Volumen basal derecho</b>	Correlación de Pearson	0,140	0,048	-0,024	-0,032	0,080	0,161	0,143	-0,030
	Significación (bilateral)	0,147	0,619	0,810	0,742	0,414	0,095	0,139	0,774
	Grados de libertad	106	106	104	106	105	107	107	94
<b>Volumen basal izquierdo</b>	Correlación de Pearson	0,153	0,010	-0,125	-0,012	0,073	0,147	0,071	-0,095
	Significación (bilateral)	0,115	0,915	0,202	0,899	0,452	0,126	0,461	0,355
	Grados de libertad	106	106	104	106	105	107	107	94
<b>Volumen basal total</b>	Correlación de Pearson	0,167	0,048	-0,095	-0,061	0,103	0,179	0,133	-0,080
	Significación (bilateral)	0,084	0,621	0,335	0,533	0,293	0,063	0,167	0,436
	Grados de libertad	106	106	104	106	105	107	107	94
<b>Área basal derecha</b>	Correlación de Pearson	0,087	0,031	0,001	-0,097	0,077	0,151	0,121	-0,015
	Significación (bilateral)	0,370	0,752	0,989	0,317	0,430	0,118	0,209	0,884
	Grados de libertad	106	106	104	106	105	107	107	94
<b>Área basal izquierda</b>	Correlación de Pearson	0,099	-0,038	-0,123	0,007	0,046	0,160	0,064	-0,017
	Significación (bilateral)	0,307	0,694	0,211	0,944	0,642	0,096	0,512	0,873
	Grados de libertad	106	106	104	106	105	107	107	94
<b>Grosor cortical basal dcho.</b>	Correlación de Pearson	0,189	0,147	0,110	-0,112	-0,001	0,186	0,028	-0,057
	Significación (bilateral)	0,051	0,129	0,260	0,248	0,993	0,053	0,771	0,583
	Grados de libertad	106	106	104	106	105	107	107	94
<b>Grosor cortical basal izdo.</b>	Correlación de Pearson	0,133	0,077	0,030	-0,134	0,058	0,182	-0,015	-0,029
	Significación (bilateral)	0,171	0,431	0,763	0,167	0,556	0,059	0,873	0,778
	Grados de libertad	106	106	104	106	105	107	107	94

Covariables: edad y volumen intracraneal

## 4.6.1.2. Asociación entre morfometría y variables premórbidas (Tabla 4.6.1.2.).

- DUI: ninguna  $r > 0,146$  y ninguna  $p < 0,087$ .
- DUP: ninguna  $r > 0,063$  y ninguna  $p < 0,435$ .
- Duración de la etapa premórbida: ninguna  $r > 0,156$  y ninguna  $p < 0,067$ .
- Edad de comienzo: ninguna  $r > 0,053$  y ninguna  $p < 0,974$ .

Tabla 4.6.1.2.

		DUI (Duración en meses de la enfermedad sin tratar)	DUP (Duración en meses de la psicosis sin tratar)	Duración de la etapa premórbida	Edad de comienzo
<b>Volumen basal derecho</b>	Correlación de Pearson	-0,135	-0,016	-0,156	-0,019
	Significación (bilateral)	0,113	0,850	0,067	0,822
	Grados de libertad	137	137	137	137
<b>Volumen basal izquierdo</b>	Correlación de Pearson	-0,134	-0,063	-0,120	0,013
	Significación (bilateral)	0,115	0,462	0,160	0,881
	Grados de libertad	137	137	137	137
<b>Volumen basal total</b>	Correlación de Pearson	-0,134	-0,032	-0,142	-0,016
	Significación (bilateral)	0,117	0,705	0,096	0,852
	Grados de libertad	137	137	137	137
<b>Área basal izquierda</b>	Correlación de Pearson	-0,109	0,007	-0,140	-0,053
	Significación (bilateral)	0,203	0,932	0,099	0,535
	Grados de libertad	137	137	137	137
<b>Grosor cortical basal dcho.</b>	Correlación de Pearson	-0,146	-0,067	-0,131	0,003
	Significación (bilateral)	0,087	0,435	0,124	0,974
	Grados de libertad	137	137	137	137
<b>Grosor cortical basal dcho.</b>	Correlación de Pearson	-0,068	0,027	-0,105	-0,033
	Significación (bilateral)	0,424	0,753	0,218	0,699
	Grados de libertad	137	137	137	137
<b>Grosor cortical basal izdo.</b>	Correlación de Pearson	-0,035	0,043	-0,075	-0,049
	Significación (bilateral)	0,684	0,615	0,378	0,566
	Grados de libertad	137	137	137	137

Covariables: edad y volumen intracraneal

## 4.6.1.3. Asociación entre morfometría y variables clínicas (Tabla 4.6.1.3).

- Síntomas psicóticos: ninguna  $r > 0,122$  y ninguna  $p < 0,150$ .
- Síntomas desorganizados: ninguna  $r > 0,042$  y ninguna  $p < 0,626$ .
- Síntomas negativos: ninguna  $r > 0,076$  y ninguna  $p < 0,371$ .
- SANS total: ninguna  $r > 0,087$  y ninguna  $p < 0,305$ .
- SAPS total: ninguna  $r > 0,077$  y ninguna  $p < 0,365$ .
- BPRS total: ninguna  $r > 0,056$  y ninguna  $p < 0,513$ .

Tabla 4.6.1.3.

	Síntomas psicóticos	Síntomas desorganizados	Síntomas negativos	SANS total	SAPS total	BPRS total
<b>Volumen basal derecho</b>	Correlación de Pearson	0,016	-0,076	-0,061	0,015	0,011
	Significación (bilateral)	0,854	0,919	0,475	0,857	0,899
	Grados de libertad	138	138	138	138	138
<b>Volumen basal izquierdo</b>	Correlación de Pearson	-0,122	-0,013	-0,049	-0,077	-0,056
	Significación (bilateral)	0,150	0,876	0,563	0,365	0,513
	Grados de libertad	138	138	138	138	138
<b>Volumen basal total</b>	Correlación de Pearson	-0,070	0,002	-0,065	-0,037	-0,036
	Significación (bilateral)	0,410	0,985	0,446	0,665	0,672
	Grados de libertad	138	138	138	138	138
<b>Área basal derecha</b>	Correlación de Pearson	-0,010	0,006	-0,057	0,000	-0,013
	Significación (bilateral)	0,906	0,940	0,500	0,996	0,875
	Grados de libertad	138	138	138	138	138
<b>Área basal izquierda</b>	Correlación de Pearson	-0,119	0,029	-0,019	-0,048	-0,017
	Significación (bilateral)	0,163	0,732	0,824	0,571	0,841
	Grados de libertad	138	138	138	138	138
<b>Grosor cortical basal dcho.</b>	Correlación de Pearson	0,032	-0,013	0,035	0,007	-0,042
	Significación (bilateral)	0,706	0,878	0,681	0,932	0,621
	Grados de libertad	138	138	138	138	138
<b>Grosor cortical basal izdo.</b>	Correlación de Pearson	0,010	-0,042	0,063	-0,027	-0,001
	Significación (bilateral)	0,905	0,626	0,305	0,750	0,990
	Grados de libertad	138	138	138	138	138

Covariables: edad y volumen intracraneal

#### **4.6.2. Estudio de correlaciones: análisis tras un año de evolución.**

Al igual que ocurre con el estudio basal, el estudio transversal a un año muestra ausencia de asociaciones entre la sintomatología de los pacientes y los cambios morfométricos detectados mediante resonancia magnética.

##### 4.6.2.1. Asociación entre morfometría y cognición (Tabla 4.6.2.1).

- Aprendizaje verbal total: ninguna  $r > 0,088$  y ninguna  $p < 0,462$ .
- Aprendizaje verbal a largo plazo: ninguna  $r > 0,159$  y ninguna  $p < 0,183$ .
- Figura Compleja de Rey: ninguna  $r > 0,291$ .
- Test del Trazo: ninguna  $r > 0,175$  y ninguna  $p < 0,142$ .
- Test de Fluidez Verbal: ninguna  $r > 0,235$  y ninguna  $p < 0,293$ .
- Prueba de Dígitos Inversos: ninguna  $r > 0,161$  y ninguna  $p < 0,173$ .
- Subtest de Símbolos de Dígitos: ninguna  $r > 0,074$  y ninguna  $p < 0,531$ .
- Test de Atención Sostenida: ninguna  $r > 0,288$ .

En el caso del Test de la Figura Compleja de Rey se observa una “p” de 0,013 y de 0,037 para el grosor cortical derecho e izquierdo respectivamente. No se tienen finalmente en cuenta por haberse efectuado un alto número de comparaciones, a lo que hay que sumar el dato poco relevante (por debajo de 0,291) obtenido en la correlación de Pearson.

De forma similar ocurre en el Test de Fluidez Verbal, en el que se recogen valores de p de 0,048 para el grosor cortical derecho y de 0,046 para el izquierdo.

Finalmente, en el Test de Atención Sostenida se vuelve a observar una significación de 0,019 para el grosor cortical izquierdo y que sin embargo va asociada a un valor de correlación de Pearson apenas reseñable (0,288), motivo por el cual tampoco se sigue estudiando.

Tabla 4.6.2.1. Cognición.

	Aprendizaje verbal total	Aprendizaje verbal a largo plazo	Figura Compleja de Rey	Test del Trazo (parte b)	Test de Fluidez Verbal	WAIS-III (Prueba de dígitos inversos)	WAIS-III (Subtest de Símbolos de Dígitos)	CPT (Test de Atención Sostenida)
<b>Volumen derecho</b>	Correlación de Pearson	0,003	-0,164	-0,058	-0,032	0,060	-0,002	0,120
	Significación (bilateral)	0,462	0,169	0,629	0,787	0,613	0,985	0,335
	Grados de libertad	70	70	70	71	71	71	64
<b>Volumen izquierdo</b>	Correlación de Pearson	0,013	-0,192	-0,017	0,020	0,117	-0,013	0,133
	Significación (bilateral)	0,917	0,106	0,886	0,868	0,323	0,916	0,288
	Grados de libertad	70	70	70	71	71	71	64
<b>Volumen total</b>	Correlación de Pearson	-0,043	-0,211	-0,043	-0,006	0,106	-0,009	0,149
	Significación (bilateral)	0,719	0,076	0,717	0,957	0,374	0,940	0,232
	Grados de libertad	70	70	70	71	71	71	64
<b>Área derecha</b>	Correlación de Pearson	-0,050	-0,154	-0,175	0,090	0,073	0,040	0,125
	Significación (bilateral)	0,679	0,198	0,142	0,451	0,539	0,738	0,317
	Grados de libertad	70	70	70	71	71	71	64
<b>Área izquierda</b>	Correlación de Pearson	0,065	-0,169	-0,150	0,116	0,161	0,041	0,133
	Significación (bilateral)	0,588	0,155	0,208	0,328	0,173	0,733	0,287
	Grados de libertad	70	70	70	71	71	71	64
<b>Grosor cortical derecho.</b>	Correlación de Pearson	0,019	0,291	-0,055	-0,232	0,037	-0,015	0,185
	Significación (bilateral)	0,877	0,013	0,646	0,048	0,759	0,901	0,137
	Grados de libertad	70	70	70	71	71	71	64
<b>Grosor cortical izquierdo.</b>	Correlación de Pearson	-0,030	0,246	-0,004	-0,235	0,067	0,074	0,288
	Significación (bilateral)	0,800	0,037	0,974	0,046	0,573	0,531	0,019
	Grados de libertad	70	70	70	71	71	71	64

Covariables: edad y volumen intracraneal

## 4.6.2.2. Asociación entre morfometría y variables premórbidas (Tabla 4.6.2.2).

- DUI: ninguna  $r > 0,144$  y ninguna  $p < 0,165$ .
- DUP: ninguna  $r > 0,144$  y ninguna  $p < 0,272$ .
- Duración de la etapa premórbida: ninguna  $r > 0,266$ .
- Edad de comienzo: ninguna  $r > 0,151$  y ninguna  $p < 0,145$ .

En el caso de la duración de la etapa premórbida se puede apreciar una “p” de 0,010 para el área derecha, pero debido a que se han establecido un gran número de comparaciones la relevancia real tras aplicar Bonferroni es escasa. El resto de valores de significación para esta variable se sitúan por encima de 0,128.

Tabla 4.6.2.2.

		DUI (Duración en meses de la enfermedad sin tratar)	DUP (Duración en meses de la psicosis sin tratar)	Duración de la etapa premórbida	Edad de comienzo
<b>Volumen derecho</b>	Correlación de Pearson	-0,057	0,114	-0,158	-0,135
	Significación (bilateral)	0,584	0,272	0,128	0,193
	Grados de libertad	92	92	92	92
<b>Volumen izquierdo</b>	Correlación de Pearson	-0,105	-0,082	-0,074	0,035
	Significación (bilateral)	0,312	0,435	0,480	0,737
	Grados de libertad	92	92	92	92
<b>Volumen total</b>	Correlación de Pearson	-0,098	0,014	-0,136	-0,055
	Significación (bilateral)	0,347	0,892	0,192	0,599
	Grados de libertad	92	92	92	92
<b>Área derecha</b>	Correlación de Pearson	-0,144	0,110	-0,266	-0,151
	Significación (bilateral)	0,165	0,293	0,010	0,145
	Grados de libertad	92	92	92	92
<b>Área izquierda</b>	Correlación de Pearson	-0,108	-0,043	-0,105	-0,021
	Significación (bilateral)	0,301	0,680	0,312	0,839
	Grados de libertad	92	92	92	92
<b>Grosor cortical derecho</b>	Correlación de Pearson	0,026	0,027	0,013	0,040
	Significación (bilateral)	0,805	0,795	0,903	0,702
	Grados de libertad	92	92	92	92
<b>Grosor cortical izquierdo</b>	Correlación de Pearson	0,000	-0,067	0,049	0,065
	Significación (bilateral)	0,997	0,524	0,639	0,536
	Grados de libertad	92	92	92	92

Covariables: edad y volumen intracraneal

## 4.6.2.3. Asociación entre morfometría y variables clínicas (Tabla 4.6.2.3).

- Síntomas psicóticos: ninguna  $r > 0,096$  y ninguna  $p < 0,383$ .
- Síntomas desorganizados: ninguna  $r > 0,154$  y ninguna  $p < 0,162$ .
- Síntomas negativos: ninguna  $r > 0,096$  y ninguna  $p < 0,384$ .
- SANS total: ninguna  $r > 0,138$  y ninguna  $p < 0,365$ .
- SAPS total: ninguna  $r > 0,087$  y ninguna  $p < 0,429$ .
- BPRS total: ninguna  $r > 0,082$  y ninguna  $p < 0,321$ .

Tabla 4.6.2.3.

	Síntomas psicóticos	Síntomas desorganizados	Síntomas negativos	SANS total	SAPS total	BPRS total
<b>Volumen derecho</b>	Correlación de Pearson	-0,057	0,041	0,067	-0,016	0,054
	Significación (bilateral)	0,609	0,711	0,547	0,883	0,625
	Grados de libertad	82	82	82	82	82
<b>Volumen izquierdo</b>	Correlación de Pearson	0,014	0,154	-0,074	0,087	0,015
	Significación (bilateral)	0,901	0,162	0,506	0,429	0,895
	Grados de libertad	82	82	82	82	82
<b>Volumen total</b>	Correlación de Pearson	-0,024	0,119	-0,007	0,022	0,040
	Significación (bilateral)	0,828	0,280	0,947	0,841	0,716
	Grados de libertad	82	82	82	82	82
<b>Área derecha</b>	Correlación de Pearson	-0,003	0,065	0,096	0,138	0,110
	Significación (bilateral)	0,981	0,558	0,384	0,212	0,321
	Grados de libertad	82	82	82	82	82
<b>Área izquierda</b>	Correlación de Pearson	-0,009	0,138	-0,090	-0,079	0,013
	Significación (bilateral)	0,936	0,211	0,416	0,473	0,903
	Grados de libertad	82	82	82	82	82
<b>Grosor cortical derecho</b>	Correlación de Pearson	-0,019	0,131	0,064	0,059	0,082
	Significación (bilateral)	0,865	0,236	0,566	0,595	0,460
	Grados de libertad	82	82	82	82	82
<b>Grosor cortical izquierdo</b>	Correlación de Pearson	-0,096	0,108	-0,037	-0,046	-0,029
	Significación (bilateral)	0,383	0,328	0,741	0,680	0,793
	Grados de libertad	82	82	82	82	82

Covariables: edad y volumen intracraneal

## **5. DISCUSIÓN.**



La corteza orbitofrontal es una región cerebral que forma parte del cinturón paralímbico cortical y en cuya estructura heterogénea -que madura en las últimas fases del periodo embrionario- parece que se registran el valor de recompensa de los reforzadores primarios y secundarios así como aquellas experiencias precedentes con resultados inesperados o desagradables. De esta manera, en la corteza orbitofrontal se establecen puentes entre los estímulos y sus correspondientes sensaciones de recompensa, castigo, valor económico y/o placer. Por este motivo, esta zona del cerebro es clave en el inicio de acciones según los antecedentes, así como en la modulación de la empatía y en el posicionamiento de conductas para interactuar con otros individuos. Consecuencia de todo ello es su implicación en diferentes procesos tales como la generación de sensaciones afectivas, la toma de decisiones en base a situaciones previas y el establecimiento de comportamientos socialmente adecuados.

Asimismo, desde el punto de vista filogenético los estudios comparativos entre especies han demostrado un mayor desarrollo de esta región en primates, de tal manera que se considera una zona ligada a la evolución humana e incluso está reconocida como un factor diferencial entre primates y no primates (143).

Todo esto, unido al demostrado paralelismo de síntomas a nivel cognitivo, afectivo y social que muestran los pacientes con algún tipo de afectación de la corteza orbitofrontal y aquellos con esquizofrenia, ha suscitado el interés por esta zona anatómica como probable región con implicaciones trascendentes en la patofisiología de la enfermedad.

Para la realización de esta tesis doctoral, tres son las variables anatómicas que han sido analizadas con el fin de obtener una información lo más ajustada posible sobre la morfología de la corteza orbitofrontal: área, grosor y volumen cortical. De esta manera, se puede valorar en qué proporción las dos primeras condicionan de forma individual a la tercera. Además, es importante destacar que al estar las tres variables morfométricas influenciadas durante el periodo de gestación por procesos ontogenéticos diferentes, el estudio independiente de cada una de ellas nos permite explorar cómo las diferentes noxas que se pueden producir en distintos momentos del desarrollo, se relacionan con las alteraciones morfométricas encontradas y de esta manera todo ello nos puede orientar hacia la búsqueda de procesos específicos en la etiopatogenia de la enfermedad. Por consiguiente, la observación individualizada de cada una de las variables es imprescindible para realizar estudios de neuroimagen más optimizados y como base para la elaboración de posibles teorías sobre la enfermedad, su origen y su patofisiología.

Los resultados obtenidos en el presente estudio sobre la morfometría de la corteza orbitofrontal en pacientes que sufren un primer episodio de psicosis, han evidenciado la existencia de diferencias significativas entre pacientes y sujetos sanos. De las tres variables anatómicas estudiadas, dichas anomalías han sido más significativas en el grosor cortical, encontrándose además diferencias entre sexos con resultados más relevantes desde el punto de vista estadístico en varones. Asimismo, y de una manera sorpresiva atendiendo a la hipótesis de partida, estos hallazgos de neuroimagen no se han asociado con características clínicas, cognitivas o premórbidas de los pacientes.

De una manera global, los estudios de la corteza orbitofrontal en pacientes con esquizofrenia que existían antes de la realización de este trabajo, habían aportado datos heterogéneos y discordantes. Además, las investigaciones previas se habían centrado sobremanera en el análisis de los cambios en volumen, dejando en un segundo plano otras características estructurales (área y grosor) de suma importancia.

Por otro lado, tenemos que destacar dos hechos significativos que han de ser tenidos en cuenta en la valoración y discusión de los resultados obtenidos en este estudio: el tamaño de la muestra y el estado inicial de la enfermedad en los pacientes reclutados. Por un lado, el tamaño de muestra se sitúa entre los mayores estudiados hasta la fecha en lo que a este tipo de investigaciones se refiere. Por otro lado, el hecho de que los pacientes hayan sido incluidos en el programa asistencial durante el primer brote de la enfermedad, es esencial para estudiar de forma más ajustada las posibles alteraciones anatómicas que existen en el cerebro, antes de que puedan estar influenciadas por otros factores de confusión (medicación, cronicidad, etc.) y así poder obtener una información lo más certera posible que sirva de base para el establecimiento de posibles modelos de patogénesis.

## **5.1. Estudio morfométrico basal.**

### **5.1.1. Análisis comparativo de la totalidad de pacientes (sin diferenciar según diagnóstico) vs. controles sanos.**

El estudio transversal basal de la totalidad de la muestra ha evidenciado la existencia de diferencias de distinto grado entre los dos grupos y en las tres variables morfométricas estudiadas.

Respecto al volumen, los datos obtenidos en la presente tesis se encuentran en la

línea de Rupp y colaboradores (2005) (116), ya que se observa una tendencia a la disminución de volumen en pacientes respecto a controles pero sin significación estadística. También se sitúan en la línea de las conclusiones de Torres y colaboradores (2016) (126), los cuales previamente habían evidenciado reducciones de volumen claramente establecidas en pacientes crónicos pero no tanto en primeros episodios.

Sin embargo, los resultados del presente trabajo discrepan –en cierta manera– con otros estudios que mostraban la existencia de una reducción estadísticamente reseñable de volumen de materia gris en pacientes con esquizofrenia (111, 112, 124, 125) o bien un aumento del mismo (113), si bien es cierto que ninguno previamente había aunado una muestra tan importante como la que se trabaja en esta tesis y además sobre pacientes con primeros episodios.

En lo que se refiere a las diferencias de volumen entre sexos descritas por anteriores investigaciones –en los que se mostraban reducciones de volumen en corteza orbitofrontal únicamente de mujeres (117) o bien se evidenciaban volúmenes significativamente mayores en hemisferio derecho de pacientes varones en comparación con su hemisferio izquierdo y respecto al grupo de controles sanos (118)– en este caso los resultados obtenidos no parecen apoyar ninguna de las conclusiones previas.

En cuanto al análisis sobre la superficie cortical, observamos una clara ausencia de datos significativos –en la línea de trabajos recientemente presentados (144, 145)– lo cual puede ser indicativo de una magnitud menor de los cambios en superficie en comparación con los que ocurren en espesor cortical durante las primeras fases de la esquizofrenia. Dichos resultados se desmarcan de otros previos que habían constatado disminuciones tanto en superficie de la corteza orbitofrontal (114) como en otras regiones corticales de pacientes con esquizofrenia (146). A este respecto, y de una manera interesante, un estudio publicado recientemente llevado a cabo sobre neonatos con alto riesgo de desarrollar esquizofrenia en base a antecedentes familiares, ha descrito la existencia de menores superficies corticales en recién nacidos con progenitores afectados por la enfermedad, si bien en ningún caso estos cambios fueron observados en la corteza orbitofrontal (147).

Y por último, los resultados más destacables desde el punto de vista estadístico los encontramos en el estudio del grosor cortical. Si bien esta variable anatómica muestra un valor significativamente inferior en los pacientes respecto a los controles cuando se examinan en conjunto ambos sexos y hemisferios, también hay que subrayar las diferencias significativas encontradas en el índice de asimetría así como el hecho de que esta

disminución de grosor no se produzca de igual forma cuando la muestra se divide entre varones y mujeres. En las pacientes femeninas, se evidencia una aminoración de grosor cortical no reseñable desde el punto de vista estadístico y prácticamente idéntica en los dos hemisferios. No obstante, aunque en los pacientes varones la disminución de espesor cortical es claramente significativa en ambos hemisferios, puede observarse una merma asimétrica de mayor impacto en el lado izquierdo.

Anteriormente a la realización de la presente tesis, ciertos estudios habían mostrado ya la disminución de grosor cortical generalizada en los lóbulos frontales y parietales de pacientes con esquizofrenia crónica (148), que sin embargo no era tan evidente en aquellos con la enfermedad en sus primeros episodios.

Desde otro enfoque, investigaciones más actuales que han estudiado de forma independiente esta variable (grosor de la corteza orbitofrontal) también han evidenciado menores valores en otras zonas como el giro rostral, las porciones operculares, triangulares y orbitales, los giros temporales superiores, medios e inferiores, el giro fusiforme y el polo temporal en pacientes con primeros episodios de esquizofrenia (56,149).

Dentro de nuestro grupo y en un estudio global realizado sobre este mismo tipo de pacientes, también se han constatado reducciones significativas de espesor cortical con un patrón difuso -que incluye regiones frontales, temporales y parietales- y que no establece diferencias reseñables entre los distintos grupos diagnósticos, en claro paralelismo a lo observado en la presente tesis (150).

Estudios llevados a cabo sobre regiones más concretas han evidenciado disminuciones de grosor cortical en pacientes con esquizofrenia en circunvolución de Heschl (59), que además parecen estar involucradas en las alucinaciones verbales y auditivas características de la patología.

Centrándonos en la corteza orbitofrontal, los resultados obtenidos en esta tesis se sitúan en la línea de los observados por Takayanagi y colaboradores (151), cuyas investigaciones también se realizan sobre pacientes con primeros episodios de esquizofrenia aunque en una muestra de estudio considerablemente inferior a la nuestra. En lo que se refiere al estudio diferencial por sexos, no se pueden establecer comparaciones debido a que en el diseño de su investigación no se contempla. El valor de su significación estadística ( $p < 0.001$ ) es considerablemente superior al observado en el presente estudio y a diferencia de lo expuesto en esta tesis, en su caso no aprecian diferencias entre hemisferios.

Sin embargo, no podemos pasar por alto los datos de una de las últimas investigaciones realizadas en primeros episodios de la enfermedad (144), que ha desvelado un patrón heterogéneo de diferencias en el espesor de la corteza orbitofrontal entre pacientes y controles sanos. Por un lado, a nivel de las cortezas parietal, orbitofrontal izquierda y prefrontal los pacientes presentaron menores grosores. Sin embargo y en cierta disparidad con los estudios anteriores, también se pudieron observar espesores corticales significativamente mayores en regiones temporales anteriores, cuneus izquierdo y corteza orbitofrontal medial izquierda de pacientes respecto a controles. Este último dato parece ser inconsistente -aunque sólo en parte- con los resultados de otra investigación sobre pacientes en primeras fases de la enfermedad y con resultados similares a los presentados en esta tesis, en el cual se evidencia la disminución bilateral de espesor en corteza orbitofrontal, pero únicamente de forma significativa en la zona medial de la misma (152).

Debido a las limitaciones del método de estudio por ROI, los resultados del presente trabajo no permiten establecer diferencias anatómicas entre las zonas lateral y medial de la corteza orbitofrontal, de modo que no es posible comparar de forma absoluta los resultados obtenidos con los observados en las investigaciones precedentes anteriormente mencionadas. De todas formas, actualmente aún no existe homogeneidad de criterios para la atribución de funciones concretas a las zonas lateral y medial, siendo por lo tanto la utilidad de esta subdivisión anatómica de la corteza orbitofrontal cuestionable. Aun así, parece aceptado que la monitorización, el aprendizaje y el archivo de los reforzadores con sus valores de recompensa asociados recae en la zona medial, mientras que a la zona lateral se asocian más la evaluación de los castigos, la información visual y el reconocimiento facial (112).

Teniendo en cuenta que la corteza orbitofrontal se encarga de valorar las experiencias previas antes de establecer conductas posteriores y que esta función en pacientes con esquizofrenia parece estar alterada (112), sin duda el futuro pasa por la realización de estudios anatómicos más discriminatorios -que unidos al desarrollo de investigaciones neurofisiológicas- permitan aportar nuevas evidencias sobre la posible implicación de determinadas subregiones orbitofrontales en la patofisiología de la esquizofrenia.

En cuanto a las posibles causas que subyacen tras los cambios de grosor cortical en pacientes con esquizofrenia, tampoco existe una teoría que justifique lo observado en los estudios de neuroimagen. Sin embargo, la reducción de espesor demostrada en el presente estudio unida a otras disminuciones generalizadas recogidas en otras regiones cerebrales de pacientes con primeros episodios de esquizofrenia (150), supone una evidencia más para

apuntalar la teoría de potenciales déficits durante el proceso de desarrollo neuronal, así como desórdenes durante la etapa de maduración de la corteza como causas subyacentes de la patología.

Salvando el potencial efecto de los neurolépticos, Andreasen y colaboradores han propuesto dos mecanismos para intentar explicar el afinamiento de espesor cortical así como otras disminuciones de materia gris y que pueden ser aplicados en los resultados de esta tesis: por un lado una pérdida excesiva de neuronas desde la adolescencia hasta el inicio de la enfermedad y por otro lado, tras el comienzo de los primeros episodios la disminución de la neuroplasticidad que se asocia a su vez con una reducción de neuropilo (79).

La disminución de espesor en corteza frontal de pacientes con esta patología, se ha relacionado directamente con un estrechamiento en el estrato piramidal de las capas III y V (153). Sin embargo, un estudio más reciente evidencia menores grosores en la capa supragranular de la corteza cerebral de pacientes con esquizofrenia, siendo estos cambios observados independientes tanto de la medicación como de la duración de la enfermedad (154).

A este respecto, otra de las hipótesis que se contemplan como posible causa de la reducción de espesor, es la aminoración de flujo sanguíneo observada en las cortezas prefrontal y parietal de pacientes con la enfermedad en sus primeros episodios y sin efectos aún de la medicación antipsicótica (155).

Por otro lado, un estudio publicado por Hatton y colaboradores (2013) (156) ha evidenciado una disminución de grosor cortical en áreas comunes -lóbulo parietal inferior y surco intraparietal- de pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, las cuales a su vez se han correlacionado con ciertas anormalidades cognitivas presentes en ambas patologías, tales como los déficits de atención visual sostenida, fluidez verbal y semántica, aprendizaje y memoria.

En este sentido, los resultados obtenidos en los diferentes análisis de correlaciones llevados a cabo en esta tesis evidencian la ausencia de relación entre la sintomatología clínica y cognitiva de los pacientes y los cambios morfométricos detectados mediante resonancia magnética. Por lo tanto, las diferencias morfométricas observadas no parecen tener una asociación directa con los síntomas ni con la cognición de los pacientes en momento inicial.

Estos datos se sitúan en la línea de otros que constatan la preservación de las

funciones de toma de decisiones propias de la corteza orbitofrontal al menos durante las primeras fases de la enfermedad (157). En esta línea, la ausencia generalizada de correlaciones clínicas y cognitivas que hemos observado en la presente tesis está en la línea de dos estudios realizados en nuestro grupo, en los cuales mediante el IGT (Iowa Gambling Test) (158) y el OAT (Object Alternation Task) (157) se ha reflejado la preservación de las funciones de toma de decisiones propias de la corteza orbitofrontal en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia.

Sin embargo, en contraposición a lo observado en nuestro análisis de correlaciones, otro estudio reciente (54) ha relacionado menores volúmenes en zona inferior izquierda de corteza orbitofrontal con un empeoramiento en las funciones ejecutivas de pacientes con primeros episodios, si bien las pruebas que se efectuaron para llegar a esta conclusión no fueron las mismas que las incluidas en la presente tesis y la muestra de estudio era considerablemente menor, lo cual implica que no son comparables directamente ya que estas diferencias metodológicas pueden estar condicionando la consistencia de los resultados de ambos estudios.

A nivel conductual, se ha demostrado la existencia de una relación inversamente proporcional entre el volumen de materia gris de la corteza orbitofrontal y la puntuación en la escala BIS (Barratt Impulsivity Scale) en lo concerniente a impulsividad total, motora y no planeada. De forma paralela, para el grosor cortical de esta región cerebral también se ha evidenciado una relación inversamente proporcional entre éste y las puntuaciones total y motora en dicha escala. Además, en lo que se refiere al posicionamiento y relación con otras regiones cerebrales, este tipo de investigaciones “imagen-impulsividad” han puesto de manifiesto la interacción que se establece entre la corteza orbitofrontal, el giro frontal medial y el giro frontal superior para modular la atención, la planificación de las acciones y la inhibición del comportamiento, o lo que es lo mismo, los pilares claves de la impulsividad (105).

Desde un punto de vista más general, otros autores relacionan también menores volúmenes en la corteza prefrontal dorsolateral con los déficits cognitivos detectados en pacientes con primeros episodios de esquizofrenia (159). Este tipo de estudios de perfil más global son una buena alternativa como cribado, pero carecen de la especificidad que se ha intentado buscar en este trabajo investigando únicamente dentro de los límites de la corteza orbitofrontal.

En lo que se refiere a la clínica, investigaciones precedentes habían conseguido

establecer una asociación entre los menores volúmenes de materia gris detectados en pacientes y una mayor gravedad en la sintomatología negativa (115), si bien estos estudios se habían realizado sobre una muestra reducida y no sobre pacientes con primeros episodios. En nuestro caso, el presente trabajo evidencia la ausencia de correlaciones entre la morfometría de la corteza orbitofrontal y las variables clínicas estudiadas.

Destacamos también cómo el estudio de asociación entre los resultados morfométricos y las variables premórbidas, mostró que no había relación entre la edad de comienzo de la enfermedad, DUP, DUI y/o DPP, y la morfometría de la corteza orbitofrontal de los pacientes estudiados. Estos resultados se sitúan en la línea de un estudio previo realizado por nuestro grupo –también sobre pacientes con primeros episodios- en el que se valoraron posibles correlaciones entre dichas variables y el grosor cortical, frontal, parietal, temporal, occipital y total (150) y donde no se observó de manera consistente la existencia de asociación significativa entre la variables premórbidas y la variables estructurales estudiadas. Más aun, dentro del mismo grupo de investigación y con el mismo conjunto de pacientes en estudio, también se ha constatado la ausencia de correlaciones clínicas y cognitivas con los cambios progresivos en volumen cerebral registrados durante los primeros años de desarrollo de la enfermedad (160).

### **5.1.2. Análisis comparativo entre los diferentes diagnósticos (Esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y otras psicosis) vs. controles sanos.**

Cuando hemos comparado de una manera independiente los distintos grupos diagnósticos -esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y otras psicosis (trastorno psicótico breve y trastorno psicótico no especificado)- con el grupo control, observamos la existencia de diferencias de volumen y grosor cortical entre los distintos grupos clínicos y los sujetos sanos usados como control.

Así, el estudio del grosor cortical muestra una reducción del mismo en todos los diagnósticos respecto a la muestra de controles sanos. Tal y como se puede observar en los resultados morfométricos obtenidos, este dato es especialmente destacable en el hemisferio izquierdo de varones, siendo no reseñable desde el punto de vista estadístico para el grupo de mujeres, al igual que hemos descrito en el análisis anterior.

En lo referente al volumen, cuando se examina la muestra sin distinguir entre mujeres y hombres se pueden observar disminuciones significativas para aquellos con esquizofrenia y

“otras psicosis” comparados con sujetos sanos. Sin embargo, los resultados del análisis volumétrico revelaron la existencia de mayores volúmenes de corteza orbitofrontal en pacientes con trastorno esquizofreniforme respecto a controles sanos. Este hecho –para el cual no encontramos una explicación biológica plausible- es observado en la totalidad de los análisis a este nivel, si bien es cierto que es especialmente relevante en la muestra total sin desglosar por sexos, donde pese a la introducción de covariables (edad, sexo y volumen intracraneal) los datos mantienen una innegable y clara significación.

Respecto a las posibles repercusiones que de esta observación se pueden derivar, cabe destacar la asociación previa ya establecida entre mayores volúmenes en corteza orbitofrontal y un mejor pronóstico en la terapia conductual de la psicosis (161). Sin embargo, también hay que tener en cuenta que un mayor volumen no necesariamente es equivalente a una mejor función neuronal. De hecho, puede ser síntoma de diversos procesos fisiopatológicos tales como el aumento de volumen de las neuronas, edemas y/o reducciones de la densidad neuronal.

Este hallazgo sobre este tipo de patología concreta apenas había sido evaluado en anteriores investigaciones, debido a que se estudiaron los pacientes como un conjunto sin establecer diferencias entre los grupos diagnósticos y aquellos estudios que sí habían dividido la muestra por diagnósticos, no habían encontrado diferencias significativas entre pacientes con esquizofrenia y con trastorno esquizofreniforme en lo que a volumen intracraneal se refiere. En pacientes con primeros episodios sí que se ha evidenciado una disminución de volumen en hipocampo izquierdo en casos de esquizofrenia que sin embargo no se apreció en aquellos con trastorno esquizofreniforme, psicosis afectivas u otras psicosis en sus primeras fases (162).

### **5.1.3. Análisis comparativo de pacientes con esquizofrenia y esquizofreniformes vs. controles sanos.**

Los datos obtenidos en área y volumen carecen de significación estadística. Sin embargo, en la línea de los análisis previos, el dato más destacable es la disminución evidente y significativa de grosor cortical en ambos hemisferios de los pacientes cuando se realiza una valoración de la muestra que incluye el sumatorio de varones y mujeres. El estudio desglosado por sexos, también en consonancia con lo visto en los datos precedentes, sitúa la disminución de grosor cortical más acusada y destacable en el hemisferio izquierdo de

varones. Por lo tanto, en lo que a esta variable anatómica se refiere, parece que las diferencias descritas en el grupo completo y vistas en el anterior epígrafe, se derivan de las alteraciones propias de los diagnósticos de esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme. Dentro de ellos, sin duda el de más peso por presentar una patología más compleja con multitud y variabilidad de síntomas que afectan a las emociones, la personalidad, la cognición, así como las actividades motoras es la esquizofrenia.

#### **5.1.4. Análisis comparativo de pacientes con esquizofrenia vs. controles sanos.**

Por último, en el presente trabajo se ha realizado una comparación directa entre los individuos con el diagnóstico de esquizofrenia y controles sanos. El análisis de los resultados de este tipo de estudio es especialmente interesante debido a la alta carga biológica que presenta la esquizofrenia. Es, entre todos los tipos de psicosis, la patología de mayor gravedad, de evolución más larga y que por lo tanto ofrece más posibilidades de establecer estudios comparativos.

Cuando estudiamos únicamente la muestra de pacientes con esquizofrenia, se mantiene la reducción de grosor cortical de estos respecto a controles sanos. Esta disminución carece de significación cuando la observación se lleva a cabo únicamente en mujeres, al igual que en los análisis precedentes y a diferencia de lo que ocurre en varones, en donde encontramos datos estadísticamente reseñables y sobre todo en el hemisferio izquierdo.

Tal y como se ha podido comprobar, una constante en los datos obtenidos de los diferentes análisis realizados sobre las diversas variables anatómicas es la asimetría entre hemisferios y la variabilidad entre sexos.

Si bien es cierto que a día de hoy son pocos los estudios realizados con métodos estadísticos apropiados y con muestras significativas para establecer posibles consecuencias derivadas de la asimetría entre hemisferios, lo cierto es que empiezan a surgir evidencias de la importancia que pueden tener.

En este sentido, investigaciones previas a la elaboración del presente trabajo (163) habían evidenciado una mala regulación del comportamiento afectivo, una mayor agresividad y un mayor riesgo de psicopatología en aquellos casos con una disminución de volumen en la corteza orbitofrontal más marcada en el hemisferio izquierdo respecto al derecho. Los datos

morfométricos obtenidos en la presente tesis, con reducciones estadísticamente significativas del grosor cortical izquierdo en mayor medida que el derecho en el caso de los pacientes, se sitúan en la línea de estos estudios precedentes en lo que respecta al riesgo aumentado de desarrollar una psicopatología. Sin embargo, nuestros datos no parecen apoyar el impacto que estos hallazgos biológicos puedan tener sobre variables clínicas y cognitivas, ya que no hemos observado ninguna asociación significativa entre dichas variables.

En cuanto a las diferencias entre hombres y mujeres, coexisten diversos datos derivados de las investigaciones que se han venido realizando en los últimos tiempos desde diferentes planteamientos y metodologías, sin que a día de hoy exista una consistencia en los resultados de dichos estudios.

En varones, un estudio realizado con adolescentes ha relacionado menores volúmenes de corteza orbitofrontal izquierda con una mayor incidencia de comportamiento disfórico y menores volúmenes de corteza cingulada anterior izquierda con una mayor agresividad, en este periodo del desarrollo caracterizado por una rápida maduración cerebral y en el que para el sexo opuesto no se pudieron replicar tales hallazgos, lo que conduce a especular sobre potenciales diferencias en las bases neuronales de las funciones afectivas entre hombres y mujeres (164).

Por otro lado, un estudio ha relacionado mayores volúmenes de corteza orbitofrontal con una mejor memoria espacial de una manera específica en mujeres (165).

Dentro de las variables anatómicas de la corteza orbitofrontal que también pueden estar influenciadas por el sexo se encuentra el tipo de patrón de surco orbitario, aspecto que no se ha evaluado en este trabajo. Los estudios que han abordado esta cuestión son muy escasos, aunque se ha observado que un patrón de Tipo III (surcos orbitarios laterales y mediales desconectados) estaría asociado a la esquizofrenia en varones, cosa que no sucede en mujeres. Asimismo, los resultados presentados en esta tesis con reducción de grosor cortical en pacientes, según anteriores estudios (166) se corresponden con un patrón de Tipo I (surcos orbitarios laterales y mediales conectados). Dado que se desconoce el proceso por el que durante el neurodesarrollo se constituye el patrón de surco orbitario y sin embargo hay ya establecidas relaciones entre tipos de surco y riesgo de patología, se hacen necesarias nuevas investigaciones que contemplen más aspectos genéticos así como otros tipos de factores ambientales pre y perinatales que se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Dentro de estos factores se encuentran la edad elevada de los progenitores, el estrés maternal, infecciones, bajos niveles de vitamina D, déficit de hierro y

desnutrición durante la gestación, así como complicaciones obstétricas tales como cesáreas de urgencia, preeclampsia, hipoxia, atonía uterina, partos prematuros o bajo peso al nacer (167).

Desde otro punto de vista y volviendo en cierta manera a los orígenes del estudio de la corteza orbitofrontal con Phineas Gage, recientemente Mc Glade y colaboradores (2015) (168) han publicado un trabajo llevado a cabo sobre personas con lesiones cerebrales traumáticas en el que se han podido establecer diferencias hasta ahora desconocidas entre ambos sexos en lo referente a la corteza orbitofrontal y sus conexiones con otras áreas cerebrales tras un daño traumático. En el caso de los pacientes varones se observó una disminución en la conectividad entre la corteza orbitofrontal izquierda y el giro angular izquierdo, hecho que se asoció a su vez con índices de agresión aumentados. En el hemisferio derecho, estos mismos pacientes masculinos presentaron una mayor conectividad entre la corteza orbitofrontal derecha con el cerebelo y el giro recto angular, lo cual se relacionó con mayores índices de planificación de venganza. En el caso de las mujeres, las conexiones con otras áreas cerebrales fueron diferentes y además carentes de relación con los patrones de comportamiento estudiados.

Teniendo en cuenta los resultados de esta tesis, con asimetrías entre hemisferios y diferencias entre sexos, estos hallazgos sobre casos con sintomatología en cierta medida común a la observada en pacientes con esquizofrenia y a su vez también con asimetrías y diferencias entre sexos, pueden ser una base para futuras investigaciones que sirva para establecer nexos entre lo observado en neuroimagen y en comportamiento, de manera que se pueda ahondar en la patofisiología de la enfermedad.

En este sentido y al observar las diferencias apreciadas entre sexos, mediante la utilización de resonancia magnética funcional Protopopescu y colaboradores (2005) (169) han podido demostrar cómo en las mujeres las diferentes fases del periodo menstrual modulan el comportamiento a través de las diferentes subregiones de la corteza orbitofrontal.

## **5.2. Estudio longitudinal: comparación en la progresión de los cambios morfométricas entre pacientes (muestra total) y controles sanos.**

El objetivo que se persigue con este tipo de estudio es intentar esclarecer la etiopatogenia de la enfermedad al estudiar la misma durante un año de evolución, de modo que se puedan valorar las dos hipótesis que actualmente conviven. Por un lado, la teoría del neurodesarrollo asume la existencia de una serie de factores que concurren para originar anomalías cerebrales durante el desarrollo, que por lo tanto estarían ya presentes desde las primeras fases de la enfermedad y que no necesariamente deben progresar en el tiempo. Por otro lado, la teoría de mecanismos de neurodegeneración postula la coexistencia de cambios progresivos asociados a procesos diversos que pudieran estar ocasionando la aparición de transformaciones degenerativas a nivel tanto de estructura como de conectividad cerebral. No se ha establecido si estos procesos están asociados a la propia enfermedad o a acontecimientos externos que pudieran mediar en los mismos (efectos de medicación, neurotoxicidad, estrés...). El hecho de que puedan intervenir ambos mecanismos -neurodesarrollo y neurodegenerativo- es otra posibilidad plausible.

Desglosando por sexos, en el caso de los varones se detecta una evolución imprevista del grosor de la corteza orbitofrontal, ya que en los pacientes aumenta al año y en el caso de los controles sanos decrece. Este hecho, es recurrente y estadísticamente significativo en los tres análisis longitudinales realizados: pacientes vs. controles, esquizofrenia + trastorno esquizofreniformes vs. controles y esquizofrenia vs. controles.

Se trata por lo tanto de un resultado inesperado, dados los antecedentes (170) y sobremanera tras comparar los datos con un estudio longitudinal de cinco años de duración realizado por Van Haren y colaboradores (47) (2011) en el que incluso el punto de partida era el mismo en lo que respecta a la reducción de grosor cortical en corteza orbitofrontal izquierda.

No obstante, sería interesante también estudiar los tratamientos aplicados a cada uno de los pacientes, tanto en nuestra investigación como en todas aquellas con las que comparamos. Y es que no podemos pasar por alto un estudio longitudinal de reciente publicación realizado en primeros episodios, en el que los tratamientos con neurolépticos de primera generación se asociaron a disminución de grosores corticales y a un consiguiente aumento de síntomas negativos, mientras que el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación mostró un incremento en grosor cortical, el cual fue a su vez asociado a una menor presencia de síntomas positivos (171).

A este respecto, un estudio longitudinal realizado durante 24 meses con olanzapina ha puesto de manifiesto la asociación entre el grado de atrofia orbitofrontal y la mejora de los síntomas positivos con la utilización de este fármaco, lo que también apunta hacia los potenciales beneficios que pueden presentar los antipsicóticos atípicos frente a los típicos (121).

Sin embargo, frente a un estudio realizado con Quetiapina y Risperidona describiendo un incremento de grosor prefrontal en pacientes bajo tratamiento durante ocho semanas (172), otra investigación concluye que tanto la dosis como el tipo de molécula antipsicótica no repercuten directamente sobre el espesor cortical, siendo los cambios observados consecuencia única y exclusivamente de la evolución de la enfermedad (173). Más allá, otro estudio realizado sobre pacientes crónicos no tratados evidencia una disminución acelerada de grosor cortical de corteza prefrontal, corteza temporal e hipocampo respecto a controles y que por razones obvias no puede ser atribuida a la medicación (174).

Por otro lado, sin entrar a valorar efectos de las sustancias farmacológicas, tras un estudio longitudinal de primeros episodios de psicosis, Makowski y colaboradores (2016) (175) han evidenciado disparidades en las trayectorias del grosor cortical en zonas prefrontales y temporales. Tras estos descubrimientos, los autores postulan que los incrementos observados en grosor cortical podrían estar relacionados con interrupciones en los procesos de maduración cortical en ciertas regiones del cerebro.

Debido a que las investigaciones longitudinales previas han estudiado más otras áreas cerebrales, en las que por regla general los pacientes presentan una disminución de espesor progresiva y más acusada en el tiempo (176), a día de hoy no existen apenas estudios morfométricos longitudinales que evalúen el grosor de la corteza orbitofrontal en casos de primeros episodios de esquizofrenia.

A medio camino entre los resultados presentados en esta tesis y lo esperable según las investigaciones precedentes, se encuentra un trabajo realizado por nuestro grupo en el que no se detectan cambios durante tres años en las anomalías inicialmente encontradas en el espesor cortical (global y por lóbulos) de pacientes con un primer episodio de psicosis (88).

Por otro lado, en el caso de las mujeres, es la evolución del volumen la que muestra datos más destacables en la interacción grupo x tiempo. Para los análisis “esquizofrenia vs. controles” y “esquizofrenia+trastorno esquizofreniformes vs. controles”, encontramos

cambios paralelos de los volúmenes derecho y total de la corteza orbitofrontal. En este caso, los valores morfométricos de volumen aumentan en los sujetos sanos y, sin embargo, en los pacientes decrecen.

Según apuntan determinados estudios previos, esta reducción de volumen detectada tras un año de evolución en los pacientes puede ser debida al propio curso de la enfermedad (79). Sin embargo, la posible influencia de la medicación también ha sido valorada y diversas investigaciones han evidenciado diferencias en la evolución del volumen dependiendo de si se trata de antipsicóticos típicos o atípicos (177, 178).

Para casos de pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, volúmenes mayores de corteza orbitofrontal se han asociado con una funcionalidad neuropsicológica deteriorada y con mayores índices de agresión (120).

No obstante, pese a que los estudios morfométricos mediante resonancia magnética son un método objetivo, fiable y eficiente para describir los patrones de cambio a lo largo del tiempo que los tratamientos antipsicóticos producen en los cerebros (72), también es cierto que han de ser utilizados con otros métodos coadyuvantes con el fin de clarificar los muchos interrogantes que a día de hoy todavía existen al respecto. Una prueba de ello es una reciente investigación longitudinal de 12 meses llevada a cabo sobre sujetos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad, en la que únicamente las personas que realmente llegaron a tener algún episodio mostraron disminuciones más acusadas de materia gris en las cortezas frontales media y superior así como en la corteza orbitofrontal medial. Dado que nadie había sido tratado con medicación neuroléptica, claramente se deduce que las diferencias observadas al inicio de la enfermedad entre pacientes y sujetos sanos, no son consecuencia de los tratamientos farmacológicos (179).

En lo que respecta a las variables premórbidas, clínicas y cognitivas, el estudio de correlaciones realizado al año –al igual que ocurría en el momento de inicio- sigue sin mostrar relación alguna entre estos aspectos y los datos morfométricos observados en neuroimagen. Estos datos se contraponen en cierta manera con otras observaciones recientemente publicadas, en las que al analizar las estructuras que conforman el sistema paralímbico (corteza orbitofrontal, ínsula, polo temporal, giro parahipocampal y corteza cingulada), la disminución bilateral de volumen de materia gris en la corteza orbitofrontal observada en los pacientes se ha correlacionado positivamente con la velocidad de procesamiento y con la función de memoria (180). Esta disparidad de resultados se puede justificar por la diferencia de tiempo de evolución de la enfermedad de los pacientes, ya que

para la realización de esta tesis se han reclutado sólo a aquellos con primeros episodios y el estudio con el que comparamos nuestros resultados no se ha centrado en esta población específica.

Por lo tanto, un campo que se abre a partir de aquí es seguir más allá del año de evolución (largo plazo) que se ha contemplado en el presente trabajo y ver si esos cambios con las consiguientes correlaciones se llegan a producir, dato que sería muy importante de cara a situar la corteza orbitofrontal como un núcleo determinante en la patofisiología de la esquizofrenia.

En una lectura global de la información disponible a día de hoy sobre la morfometría de la corteza orbitofrontal y la esquizofrenia, podemos decir que -dada la heterogeneidad de resultados y teorías- es evidente la necesidad de ahondar en variables anatómicas de estudio lo más biológicamente validas y sensibles a cualquier cambio. Es el caso por tanto del grosor cortical, que en sí ya es significativo frente a lo que supone el estudio del volumen, el cual integra también la superficie y por tanto no tiene tanto poder discriminatorio. Sin embargo -tal y como se puede ver- incluso el estudio del espesor cortical como variable independiente en los estudios de morfometría, sigue sin dar resultados concisos y concluyentes. Sin duda, los últimos avances para optimizar la parcelación de la corteza orbitofrontal y tener en cuenta así las diferentes subregiones que la conforman, abren la posibilidad de establecer medidas más certeras cuyo fin ha de ser eliminar la heterogeneidad de resultados que existen a día de hoy (181).

En todo caso, las investigaciones avalan el necesario estudio *in vivo* que la resonancia magnética puede realizar sobre el grosor cortical. Por un lado, se ha demostrado la relación directa que esta variable anatómica de estudio presenta respecto a la citoarquitectura y la estructura jerárquica de la corteza (182). Por otro lado, cada vez es más evidente la necesidad de profundizar en el estudio de cambios objetivos en el cerebro, tras la más que demostrada falta de consonancia en la correlación entre las medidas morfométricas y las manifestaciones clínicas de los pacientes. Tras el análisis morfométrico por resonancia magnética y conociendo la distribución en capas histológicamente diferenciadas de la corteza, el siguiente desafío será la observación pormenorizada de esas estructuras y cómo cada una de ellas contribuye en cada proceso fisiológico o patológico del cerebro. Este nivel de estudio hasta casi nuestros días era realizable únicamente en cerebros *post mortem*. Sin embargo, las técnicas de resonancia empiezan a poder estudiar *in vivo* cambios en las capas corticales mediante la utilización de marcadores sensibles a los mismos (154).

Asimismo tampoco podemos olvidar las posibilidades que ofrecen otras técnicas como puede ser la resonancia magnética funcional, gracias a la cual recientemente se ha demostrado que un aumento patológico de la activación de la corteza orbitofrontal es la causa de los síntomas obsesivos-compulsivos observados en pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación (183).

### **5.3. Limitaciones.**

Finalmente hay que considerar determinados factores que pueden interferir o limitar la lectura e interpretación de los resultados obtenidos en esta tesis:

- El empleo del método "ROI" (Region of interest), no posibilita la realización de subdivisiones dentro de la zona de estudio susceptibles de ser medidas y analizadas. Por lo tanto, nuestros resultados no pueden ser cotejados con los de Xiao et al (144), ya que establecen como área de estudio la zona medial izquierda de la corteza orbitofrontal, a diferencia de la presente investigación que la considera como un todo indivisible.
- Los pacientes incluidos en la muestra apenas han recibido tratamiento antipsicótico antes de la realización de la primera resonancia magnética. Sin embargo, la media de tratamiento por persona de 4,39 semanas –aun siendo dosis bajas de neurolépticos- ha de ser tenida en cuenta como posible factor de confusión en las variables morfométricas analizadas.
- El periodo de duración del estudio longitudinal -1 año- puede resultar escaso para la detección de cambios que, sin embargo, sean más tangibles tras el paso de más tiempo.
- En el diseño del estudio de correlaciones de la presente tesis no se han contemplado por separado los diferentes diagnósticos, motivo por el cual tampoco podemos valorar por separado ciertos hallazgos inesperados como es el pico de volumen detectado en los pacientes con trastorno esquizofreniforme.



## **6. CONCLUSIONES.**



- 1.- Existe una reducción significativa en el grosor cortical de la corteza orbitofrontal de los pacientes comparados con voluntarios sanos al inicio del estudio.
- 2.- No se evidencian alteraciones significativas ni en el volumen ni en el área cortical entre grupos a nivel basal.
- 3.- Estas diferencias en el grosor de la corteza orbitofrontal parecen ser dependientes del sexo. Las mermas observadas en mujeres son simétricas y no tan relevantes como las observadas en varones, en donde se aprecian reducciones superiores y de mayor medida en el hemisferio izquierdo.
- 4.- El estudio por diagnósticos muestra que existe una reducción del grosor de la corteza orbitofrontal a nivel basal más marcada en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Esta disminución es más significativa en hombres y en el hemisferio izquierdo.
- 5.- El estudio por diagnósticos revela en el momento basal un aumento de volumen de la corteza orbitofrontal en los pacientes con trastorno esquizofreniforme al compararlos con los sujetos control.
- 6.- El estudio longitudinal sólo muestra la existencia de diferencias en el patrón de cambio específicamente para el grosor cortical del hemisferio izquierdo y en el grupo de varones en comparación con controles sanos.
- 7.- No parece que el estudio por diagnósticos refleje la existencia de diferencias robustas en la evolución cortical entre grupos.
- 8.- El estudio de correlación no muestra la existencia de asociaciones significativas entre las variables morfométricas de la corteza orbitofrontal estudiadas –tanto al inicio como al año de seguimiento- con variables clínicas, premórbidas y cognitivas.



## **7. BIBLIOGRAFÍA.**



1. Altschule MD. Whichoprenia, or the confused past, ambiguous present, and dubious future of the schizophrenia concept. *Journal of Schizophrenia*. 1967;1:8-17.
2. Novella E, Huertas R. El Síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la Conciencia Moderna: Una Aproximación a la Historia de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud*. 2010;21(3):205-19.
3. Woolley DW, Shaw E. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1954;40(4):228-31.
4. Snyder SH, Banerjee SP, Yamamura HI, Greenberg D. Drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Science*. 1974 Jun 21;184(4143):1243-53.
5. Meltzer HY. Clozapine: mechanism of action in relation to its clinical advantages. *Recent advances in schizophrenia* (Springer New York). 1990;237-56.
6. Peralta V, Cuesta MJ. Negative symptoms in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of competing models. *Am J Psychiatry*. 1995 Oct;152(10):1450-7.
7. Tandon R, Greden JF. Cholinergic hyperactivity and negative schizophrenic symptoms. A model of cholinergic/dopaminergic interactions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Aug;46(8):745-53.
8. Adler CM, Malhotra AK, Elman I, Goldberg T, Egan M, Pickar D, Pickar D, et al. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999 Oct;156(10):1646-9.
9. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1999 Nov-Dec;33(6):523-33.
10. Brennand KJ, Simone A, Jou J, Gelboin-Burkhart C, Tran N, Sangar S, et al. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):221-5. Erratum in: *Nature*. 2011 Nov 24;479(7374):556.

11. Kamiya A. Animal models for schizophrenia via in utero gene transfer: understanding roles for genetic susceptibility factors in brain development. *Prog Brain Res.* 2009;179:9-15.
12. Roizin L, Eros G, Weinberg F. Histopathological and histochemical studies in schizophrenia: post-mortem, biopsy, and topectomy material. *Ann N Y Acad Sci.* 1962 Jan 13;96:477-86.
13. Saia-Cereda VM, Cassoli JS, Schmitt A, Falkai P, Martins-de-Souza D. Differential proteome and phosphoproteome may impact cell signaling in the corpus callosum of schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2016 Nov;177(1-3):70-7.
14. Lai CY, Scarr E, Udawela M, Everall I, Chen WJ, Dean B. Biomarkers in schizophrenia: A focus on blood based diagnostics and theranostics. *World J Psychiatry.* 2016 Mar 22;6(1):102-17.
15. Pickard BS. Schizophrenia biomarkers: translating the descriptive into the diagnostic. *J Psychopharmacol.* 2015 Feb;29(2):138-43.
16. Randall JR, Walld R, Finlayson G, Sareen J, Martens PJ, Bolton JM. Acute Risk of Suicide and Suicide Attempts Associated With Recent Diagnosis of Mental Disorders: A Population-Based, Propensity Score–Matched Analysis. *Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne de Psychiatrie.* 2014;59(10):531-538.
17. Bobes García J, Saiz Ruiz J. Impacto social de la esquizofrenia. Editorial Glosa. 2013.
18. Lowyck B, De Hert M, Peeters E, Wampers M, Gilis P, Peuskens J. A study of the family burden of 150 family members of schizophrenic patients. *Eur Psychiatry.* 2004 Nov;19(7):395-401.
19. Marchesi C, Affaticati A, Monici A, De Panfilis C, Ossola P, Ottoni R, Tonna M. Decrease of functioning in remitted and non-remitted patients 16 years after a first-episode schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 2015 Jun;203(6):406-11.
20. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ : British Medical Journal.* 2005;331(7524):1065.

21. Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Abel MB, Oehlenschlaeger J, Christensen TØ, Krarup G, Hemmingsen R, Jørgensen P, Nordentoft M. Integrated treatment of first-episode psychosis: effect of treatment on family burden: OPUS trial. *Br J Psychiatry Suppl.* 2005 Aug;48:s85-90.
22. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science.* 1971 Mar 19;171(3976):1151-3.
23. Damadian R, Zaner K, Hor D, DiMaio T. Human tumors detected by nuclear magnetic resonance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974 Apr;71(4):1471-3.
24. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature.* 1973 Mar 16;242(5394):190-1.
25. Moratal-Pérez D, Martí-Bonmatí L, Brummer ME, Millet-Roiga J. Surcando el espacio-k para mejorar la imagen por resonancia magnética. *Radiología.* 2004;46(3):133-50.
26. Rimol LM, Nesvåg R, Hagler DJ Jr, Bergmann O, Fennema-Notestine C, Hartberg CB, et al. Cortical volume, surface area, and thickness in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2012 Mar 15;71(6):552-60.
27. Hartberg CB, Sundet K, Rimol LM, Haukvik UK, Lange EH, Nesvåg R, et al. Brain cortical thickness and surface area correlates of neurocognitive performance in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and healthy adults. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011 Nov;17(6):1080-93.
28. Smith RC, Calderon M, Ravichandran GK, Largen J, Vroulis G, Shvartsburd A, et al. Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study. *Psychiatry Res.* 1984 Jun;12(2):137-47.
29. Sayo A, Jennings RG, Van Horn JD. Study factors influencing ventricular enlargement in schizophrenia: a 20 year follow-up meta-analysis. *Neuroimage.* 2012 Jan 2;59(1):154-67.
30. 25b. van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT, Haukvik UK, Dale AM, Melle I, Hartberg CB, Gruber O, Kraemer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris DW, Cannon DM, Corvin A, Machielsen MW,

Koenders L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, Potkin SG, Mathalon DH, Mueller BA, Preda A, Macciardi F, Ehrlich S, Walton E, Hass J, Calhoun VD, Bockholt HJ, Sponheim SR, Shoemaker JM, van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Ophoff RA, Kahn RS, Roiz-Santiañez R, Crespo-Facorro B, Wang L, Alpert KI, Jönsson EG, Dimitrova R, Bois C, Whalley HC, McIntosh AM, Lawrie SM, Hashimoto R, Thompson PM, Turner JA. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*. 2016 Apr;21(4):547-53.

31. Bartholomeusz CF, Cropley VL, Wannan C, Di Biase M, McGorry PD, Pantelis C. Structural neuroimaging across early-stage psychosis: Aberrations in neurobiological trajectories and implications for the staging model. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016 Oct 12;1-22.

32. Adriano F, Caltagirone C, Spalletta G. Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuroscientist*. 2012 Apr;18(2):180-200.

33. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull*. 2013 Sep;39(5):1129-38.

34. Vita A, de Peri L. Hippocampal and amygdala volume reductions in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2007 Mar;190(3):271.

35. Gothelf D, Soreni N, Nachman RP, Tyano S, Hiss Y, Reiner O, et al. Evidence for the involvement of the hippocampus in the pathophysiology of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2000;10(5):389-95.

36. Baddeley A, Jarrold C, Vargha-Khadem F. Working memory and the hippocampus. *J Cogn Neurosci*. 2011 Dec;23(12):3855-61.

37. Chan RC, Di X, McAlonan GM, Gong QY. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull*. 2011 Jan;37(1):177-88.

38. Niu L, Matsui M, Zhou SY, Hagino H, Takahashi T, Yoneyama E, et al. Volume reduction of the amygdala in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res.* 2004 Nov 15;132(1):41-51.
39. Fornito A, Yücel M, Patti J, Wood SJ, Pantelis C. Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophr Res.* 2009 Mar;108(1-3):104-13.
40. Brent BK, Rosso IM, Thermenos HW, Holt DJ, Faraone SV, Makris N, et al. Alterations of lateral temporal cortical gray matter and facial memory as vulnerability indicators for schizophrenia: An MRI study in youth at familial high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016 Jan;170(1):123-9.
41. Sgouros S, Goldin JH, Hockley AD, Wake MJ, Natarajan K. Intracranial volume change in childhood. *J Neurosurg.* 1999 Oct;91(4):610-6.
42. Ordóñez AE, Luscher ZI, Gogtay N. Neuroimaging findings from childhood onset schizophrenia patients and their non-psychotic siblings. *Schizophr Res.* 2016 Jun;173(3):124-31.
43. Arnone D, McIntosh AM, Tan GM, Ebmeier KP. Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008 Apr;101(1):124-32.
44. Schultz CC, Koch K, Wagner G, Roebel M, Nenadic I, Schachtzabel C, et al. Complex pattern of cortical thinning in schizophrenia: results from an automated surface based analysis of cortical thickness. *Psychiatry Res.* 2010 May 30;182(2):134-40.
45. Guo S, Palaniyappan L, Liddle PF, Feng J. Dynamic cerebral reorganization in the pathophysiology of schizophrenia: a MRI-derived cortical thickness study. *Psychol Med.* 2016 Jul;46(10):2201-14.
46. Shaw P, Kabani NJ, Lerch JP, Eckstrand K, Lenroot R, Gogtay N, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Rapoport JL, Giedd JN, Wise SP. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J Neurosci.* 2008 Apr 2;28(14):3586-94.

47. van Haren NE, Schnack HG, Cahn W, van den Heuvel MP, Lepage C, Collins L, et al. Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Sep;68(9):871-80.
48. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 2006 Jun;188:510-8.
49. Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res*. 2006 Feb 15;82(1):75-88.
50. Bodnar M, Malla AK, Czechowska Y, Benoit A, Fathalli F, Joobor R, et al. Neural markers of remission in first-episode schizophrenia: a volumetric neuroimaging study of the hippocampus and amygdala. *Schizophr Res*. 2010 Sep;122(1-3):72-80.
51. Fusar-Poli P, Radua J, McGuire P, Borgwardt S. Neuroanatomical maps of psychosis onset: voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naive VBM studies. *Schizophr Bull*. 2012 Nov;38(6):1297-307.
52. Fusar-Poli P, Smieskova R, Serafini G, Politi P, Borgwardt S. Neuroanatomical markers of genetic liability to psychosis and first episode psychosis: a voxelwise meta-analytical comparison. *World J Biol Psychiatry*. 2014 Apr;15(3):219-28.
53. Radua J, Borgwardt S, Crescini A, Mataix-Cols D, Meyer-Lindenberg A, McGuire PK, Fusar-Poli P. Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Nov;36(10):2325-33.
54. Guo X, Li J, Wang J, Fan X, Hu M, Shen Y, et al. Hippocampal and orbital inferior frontal gray matter volume abnormalities and cognitive deficit in treatment-naive, first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014 Feb;152(2-3):339-43.
55. Guo W, Hu M, Fan X, Liu F, Wu R, Chen J, et al. Decreased gray matter volume in the left middle temporal gyrus as a candidate biomarker for schizophrenia: a study of drug naive,

first-episode schizophrenia patients and unaffected siblings. *Schizophr Res.* 2014 Oct;159(1):43-50.

56. Sprooten E, Pappmeyer M, Smyth AM, Vincenz D, Honold S, Conlon GA, et al. Cortical thickness in first-episode schizophrenia patients and individuals at high familial risk: a cross-sectional comparison. *Schizophr Res.* 2013 Dec;151(1-3):259-64.

57. Buchy L, Ad-Dab'bagh Y, Lepage C, Malla A, Joober R, Evans A, et al. Symptom attribution in first episode psychosis: a cortical thickness study. *Psychiatry Res.* 2012 Jul 30;203(1):6-13.

58. Asmal L, du Plessis S, Vink M, Chiliz B, Kilian S, Emsley R. Symptom attribution and frontal cortical thickness in first-episode schizophrenia. *Early Interv Psychiatry.* 2016 Aug 29. doi:10.1111/eip.12358.

59. Chen X, Liang S, Pu W. Reduced cortical thickness in right Heschl's gyrus associated with auditory verbal hallucinations severity in first-episode schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2015;15:152.

60. Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T, et al. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Jul;56(7):649-54.

61. Sowell ER, Toga AW, Asarnow R. (2000), Brain abnormalities observed in childhood-onset schizophrenia: A review of the structural magnetic resonance imaging literature. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2000 Sep 5;6(3):180-5.

62. Rapoport JL, Gogtay N. Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder. *Int J Dev Neurosci.* 2011 May;29(3):251-8.

63. Vita A, De Peri L, Deste G, Sacchetti E. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl Psychiatry.* 2012 Nov 20;2:e190. Review. Erratum in: *Transl Psychiatry.* 2013;3:e275.

64. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry*. 2011 Jul 1;70(1):88-96.
65. Liberg B, Rahm C, Panayiotou A, Pantelis C. Brain change trajectories that differentiate the major psychoses. *Eur J Clin Invest*. 2016 Jul;46(7):658-74.
66. Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Janssen J, Arango C. Progressive brain changes in children and adolescents with early-onset psychosis: A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophr Res*. 2016 Jun;173(3):132-9.
67. van Haren NE, Schnack HG, Koevoets MG, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Trajectories of subcortical volume change in schizophrenia: A 5-year follow-up. *Schizophr Res*. 2016 Jun;173(3):140-5.
68. Guo JY, Huhtaniska S, Miettunen J, Jääskeläinen E, Kiviniemi V, Nikkinen J, et al. Longitudinal regional brain volume loss in schizophrenia: Relationship to antipsychotic medication and change in social function. *Schizophr Res*. 2015 Oct;168(1-2):297-304.
69. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Feb;68(2):128-37.
70. Veijola J, Guo JY, Moilanen JS, Jääskeläinen E, Miettunen J, Kyllönen M, et al. Longitudinal changes in total brain volume in schizophrenia: relation to symptom severity, cognition and antipsychotic medication. *PLoS One*. 2014 Jul 18;9(7).
71. 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.
72. Roiz-Santiañez R, Suarez-Pinilla P, Crespo-Facorro B. Brain Structural Effects of Antipsychotic Treatment in Schizophrenia: A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(4):422-34.

73. Falkai P, Malchow B, Wobrock T, Gruber O, Schmitt A, Honer WG, et al. The effect of aerobic exercise on cortical architecture in patients with chronic schizophrenia: a randomized controlled MRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Sep;263(6):469-73.
74. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Feb;67(2):133-43.
75. Scheewe TW, van Haren NE, Sarkisyan G, Schnack HG, Brouwer RM, de Glinck M, et al. Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: a randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Jul;23(7):675-85.
76. van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I, et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry*. 2008 Jan 1;63(1):106-13.
77. van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RC, Collins DL, et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Oct;32(10):2057-66.
78. Schnack HG, Van Haren NE, Nieuwenhuis M, Hulshoff Pol HE, Cahn W, Kahn, RS. Accelerated brain aging in schizophrenia: a longitudinal pattern recognition study. *American Journal of Psychiatry*. 2016 Jun 1;173(6):607-16.
79. Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC. Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct 1;70(7):672-9.
80. Ayesa-Arriola R, Roiz-Santiáñez R, Pérez-Iglesias R, Ferro A, Sainz J, Crespo-Facorro B. Neuroanatomical Differences between First-Episode Psychosis Patients with and without Neurocognitive Deficit: A 3-Year Longitudinal Study. *Front Psychiatry*. 2013 Oct 17;4:134.

81. Asami T, Bouix S, Whitford TJ, Shenton ME, Salisbury DF, McCarley RW. Longitudinal loss of gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia: DARTEL automated analysis and ROI validation. *Neuroimage*. 2012 Jan 16;59(2):986-96.
82. Roiz-Santiáñez R, Pérez-Iglesias R, Ortíz-García de la Foz V, Tordesillas-Gutiérrez D, Mata I, González-Mandly A, et al. One year longitudinal study of the straight gyrus morphometry in first-episode schizophrenia-spectrum patients. *Psychiatry Res*. 2012 Apr 30;202(1):80-3.
83. Ferro A, Roiz-Santiáñez R, Ortíz-García de la Foz V, Ayesa-Arriola R, Tordesillas-Gutiérrez D, De la Fuente N, et al. EPA-0799 - Postcentral gyrus in patients at first episode of schizophrenia: A longitudinal structural mri study. *Abstracts of the 22nd European Congress of Psychiatry*. 2014;29(1).
84. Sun D, Stuart G, Jenkinson M, et al. Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Molecular psychiatry*. 2009;14(10):976-986.
85. Haukvik UK, Hartberg CB, Nerland S, Jørgensen KN, Lange EH, Simonsen C, et al. No progressive brain changes during a 1-year follow-up of patients with first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2016 Feb;46(3):589-98.
86. Wood SJ, Velakoulis D, Smith DJ, Bond D, Stuart GW, McGorry PD, Brewer WJ, Bridle N, Eritaia J, Desmond P, Singh B, Copolov D, Pantelis C. A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001 Oct 1;52(1-2):37-46.
87. Gutiérrez-Galve L, Chu EM, Leeson VC, Price G, Barnes TR, Joyce EM, et al. A longitudinal study of cortical changes and their cognitive correlates in patients followed up after first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2015 Jan;45(1):205-16.
88. Arriola R, Tordesillas-Gutiérrez D, Jorge R, Varela-Gómez N, et al. No progression of the alterations in the cortical thickness of individuals with schizophrenia-spectrum disorder: a three-year longitudinal magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Psychol Med*. 2015 Oct;45(13):2861-71.

89. Crespo-Facorro B, Kim JJ, Andreasen NC, O'Leary DS, Wiser AK, Bailey JM, et al. Human frontal cortex: an MRI-based parcellation method. *Neuroimage*. 1999 Nov;10(5):500-19.
90. Henssen A, Zilles K, Palomero-Gallagher N, Schleicher A, Mohlberg H, Gerboga F, et al. Cytoarchitecture and probability maps of the human medial orbitofrontal cortex. *Cortex*. 2016 Feb;75:87-112.
91. Barbas H. Specialized elements of orbitofrontal cortex in primates. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Dec;1121:10-32.
92. Uylings HB, Sanz-Arigita EJ, de Vos K, Pool CW, Evers P, Rajkowska G. 3-D cytoarchitectonic parcellation of human orbitofrontal cortex correlation with postmortem MRI. *Psychiatry Res*. 2010 Jul 30;183(1):1-20.
93. Henssen A, Zilles K, Palomero-Gallagher N, Schleicher A, Mohlberg H, Gerboga F, Eickhoff SB, Bludau S, Amunts K. Cytoarchitecture and probability maps of the human medial orbitofrontal cortex. *Cortex*. 2016 Feb;75:87-112.
94. Ward RD, Winiger V, Kandel ER, Balsam PD, Simpson EH. Orbitofrontal cortex mediates the differential impact of signaled-reward probability on discrimination accuracy. *Front Neurosci*. 2015 Jun 23;9:230.
95. Ongür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex*. 2000 Mar;10(3):206-19.
96. Hirose S, Osada T, Ogawa A, Tanaka M, Wada H, Yoshizawa Y, et al. Lateral-Medial Dissociation in Orbitofrontal Cortex-Hypothalamus Connectivity. *Front Hum Neurosci*. 2016 May 26;10:244.
97. Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol*. 2004 Apr;72(5):341-72.
98. Kahnt T, Chang LJ, Park SQ, Heinzle J, Haynes JD. Connectivity-based parcellation of the human orbitofrontal cortex. *J Neurosci*. 2012 May 2;32(18):6240-50.

99. Zald DH, McHugo M, Ray KL, Glahn DC, Eickhoff SB, Laird AR. Meta-analytic connectivity modeling reveals differential functional connectivity of the medial and lateral orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2014 Jan;24(1):232-48.
100. Berridge KC, Kringelbach ML. Neuroscience of affect: brain mechanisms of pleasure and displeasure. *Curr Opin Neurobiol*. 2013 Jun;23(3):294-303.
101. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994 Apr-Jun;50(1-3):7-15.
102. Levens SM, Larsen JT, Bruss J, Tranel D, Bechara A, Mellers BA. What might have been? The role of the ventromedial prefrontal cortex and lateral orbitofrontal cortex in counterfactual emotions and choice. *Neuropsychologia*. 2014 Feb;54:77-86.
103. Rolls ET, Deco G. Non-reward neural mechanisms in the orbitofrontal cortex. *Cortex*. 2016 Oct;83:27-38.
104. Fernández-Jaén A, López-Martín S, Albert J, Fernández-Mayoralas DM, Fernández-Perrone AL, Tapia DQ, et al. Cortical thinning of temporal pole and orbitofrontal cortex in medication-naïve children and adolescents with ADHD. *Psychiatry Res*. 2014 Oct 30;224(1):8-13.
105. Schilling C, Kühn S, Romanowski A, Schubert F, Kathmann N, Gallinat J. Cortical thickness correlates with impulsiveness in healthy adults. *Neuroimage*. 2012 Jan 2;59(1):824-30.
106. Bradfield LA, Dezfouli A, van Holstein M, Chieng B, Balleine BW. Medial Orbitofrontal Cortex Mediates Outcome Retrieval in Partially Observable Task Situations. *Neuron*. 2015 Dec 16;88(6):1268-80.
107. Manes F, Sahakian B, Clark L, Rogers R, Antoun N, Aitken M, et al. Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain*. 2002 Mar;125(Pt 3):624-39.

108. Rolls ET. Visual Functions of the Orbitofrontal Cortex. Reference Module in Biomedical Sciences. 2015 Apr 9.
109. Broche-Pérez Y, Herrera Jiménez LF, Omar-Martínez E. Neural substrates of decision-making. *Neurologia*. 2016 Jun;31(5):319-25.
110. Giuliani NR, Calhoun VD, Pearlson GD, Francis A, Buchanan RW. Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005 May 1;74(2-3):135-47.
111. Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ, Kennedy DN, Makris N, Lee H, et al. Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Jun;56(6):537-47.
112. Behere RV, Kalmady SV, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN. Orbitofrontal Lobe Volume Deficits in Antipsychotic-Naïve Schizophrenia: A 3-Tesla MRI study. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2009;31(2):77-81.
113. Lacerda AL, Hardan AY, Yorbik O, Vemulapalli M, Prasad KM, Keshavan MS. Morphology of the orbitofrontal cortex in first-episode schizophrenia: relationship with negative symptomatology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Mar 30;31(2):510-6.
114. Crespo-Facorro B, Kim J, Andreasen NC, O'Leary DS, Magnotta V. Regional frontal abnormalities in schizophrenia: a quantitative gray matter volume and cortical surface size study. *Biol Psychiatry*. 2000 Jul 15;48(2):110-9.
115. Baaré WF, Hulshoff Pol HE, Hijman R, Mali WP, Viergever MA, Kahn RS. Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology. *Biol Psychiatry*. 1999 Jun 15;45(12):1597-605.
116. Rupp CI, Fleischhacker WW, Kemmler G, Kremser C, Bilder RM, Mechtcheriakov S, et al. Olfactory functions and volumetric measures of orbitofrontal and limbic regions in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005 May 1;74(2-3):149-61.

117. Gur RE, Cowell PE, Latshaw A, Turetsky BI, Grossman RI, Arnold SE, et al. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Aug;57(8):761-8.
118. Szeszko PR, Bilder RM, Lencz T, Pollack S, Alvir JM, Ashtari M, et al. Investigation of frontal lobe subregions in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1999 Feb 22;90(1):1-15.
119. Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, Masuda N, Mozue Y, Nakamura K, et al. Volume reduction and altered sulco-gyral pattern of the orbitofrontal cortex in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010 Aug;121(1-3):55-65.
120. Hoptman MJ, Volavka J, Weiss EM, Czobor P, Szeszko PR, Gerig G, et al. Quantitative MRI measures of orbitofrontal cortex in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatry Res*. 2005 Nov 30;140(2):133-45.
121. Molina V, Sanz J, Benito C, Palomo T. Direct association between orbitofrontal atrophy and the response of psychotic symptoms to olanzapine in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004 Jul;19(4):221-8.
122. Schobel SA, Kelly MA, Corcoran CM, Van Heertum K, Seckinger R, Goetz R, et al. Anterior hippocampal and orbitofrontal cortical structural brain abnormalities in association with cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009 Oct;114(1-3):110-8.
123. Pearlson G. Multisite collaborations and large databases in psychiatric neuroimaging: advantages, problems, and challenges. *Schizophr Bull*. 2009 Jan;35(1):1-2.
124. Shapleske J, Rossell SL, Chitnis XA, Suckling J, Simmons A, Bullmore ET, et al. A computational morphometric MRI study of schizophrenia: effects of hallucinations. *Cereb Cortex*. 2002 Dec;12(12):1331-41.
125. Riffkin J, Yücel M, Maruff P, Wood SJ, Soulsby B, Olver J, et al. A manual and automated MRI study of anterior cingulate and orbito-frontal cortices, and caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder: comparison with healthy controls and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2005 Feb 28;138(2):99-113.

126. Torres US, Duran FL, Schaufelberger MS, Crippa JA, Louzã MR, Sallet PC, et al. Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: A multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness. *Neuroimage Clin.* 2016 Jun 3;12:1-15.
127. Kawasaki Y, Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Takahashi T, Matsui M, et al. Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004 Dec;254(6):406-14.
128. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, Brans RG, van Haren NE, Baaré WF, et al. Gray and white matter density changes in monozygotic and same-sex dizygotic twins discordant for schizophrenia using voxel-based morphometry. *Neuroimage.* 2006 Jun;31(2):482-8.
129. Herold R, Feldmann A, Simon M, Tényi T, Kövér F, Nagy F, et al. Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Acta Psychiatr Scand.* 2009 Mar;119(3):199-208.
130. Nakamura M, Nestor PG, Levitt JJ, Cohen AS, Kawashima T, Shenton ME, et al. Orbitofrontal volume deficit in schizophrenia and thought disorder. *Brain.* 2008 Jan;131(Pt 1):180-95.
131. Tanskanen P, Ridler K, Murray GK, Haapea M, Veijola JM, Jääskeläinen E, et al. Morphometric brain abnormalities in schizophrenia in a population-based sample: relationship to duration of illness. *Schizophr Bull.* 2010 Jul;36(4):766-77.
132. Lerond J, Lothe A, Ryvlin P, Bouvard S, d'Amato T, Ciumas C, et al. Effects of aripiprazole, risperidone, and olanzapine on 5-HT<sub>1A</sub> receptors in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Feb;33(1):84-9.
133. Homayoun H, Moghaddam B. Orbitofrontal cortex neurons as a common target for classic and glutamatergic antipsychotic drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Nov 18;105(46):18041-6.
134. Pelayo-Teran JM, Perez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M, Gonzalez-Blanch C, Martinez-Garcia O, Pardo-Garcia G, et al. Epidemiological factors associated with treated incidence of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: insights from the Clinical Programme on Early Phases of Psychosis. *Early Interv Psychiatry.* 2008 Aug;2(3):178-87.

135. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). The University of Iowa, Iowa City 1984.
136. Andreasen NC, Flaum M, Arndt S. The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Aug;49(8):615-23.
137. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971 Mar;9(1):97-113.
138. Overall JE, Gorman DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*. 1962;10(3):799-812.
139. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). The University of Iowa, Iowa City 1983.
140. Grube BS, Bilder RM, Goldman RS. Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998 May 25;31(2-3):113-20.
141. Magnotta VA, Harris G, Andreasen NC, O'Leary DS, Yuh WT, Heckel D. Structural MR image processing using the BRAINS2 toolbox. *Comput Med Imaging Graph*. 2002 Jul-Aug;26(4):251-64.
142. Wyvill G., McPheeters C, Wyvill B. Data Structure for Soft Objects. *The Visual Computer*. 1986;2(4):227-34.
143. Behere RV, Kalmady SV, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN. Orbitofrontal Lobe Volume Deficits in Antipsychotic-Naïve Schizophrenia: A 3-Tesla MRI study. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2009;31(2):77-81.
144. Xiao Y, Lui S, Deng W, Yao L, Zhang W, Li S, et al. Altered cortical thickness related to clinical severity but not the untreated disease duration in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015 Jan;41(1):201-10.

145. Voineskos AN, Foussias G, Lerch J, Felsky D, Remington G, Rajji TK, et al. Neuroimaging evidence for the deficit subtype of schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2013 May;70(5):472-80.
146. Prasad KM, Goradia D, Eack S, Rajagopalan M, Nutche J, Magge T, et al. Cortical surface characteristics among offspring of schizophrenia subjects. *Schizophr Res*. 2010 Feb;116(2-3):143-51.
147. Li G, Wang L, Shi F, Lyall AE, Ahn M, Peng Z, et al. Cortical thickness and surface area in neonates at high risk for schizophrenia. *Brain Struct Funct*. 2016 Jan;221(1):447-61.
148. Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, et al. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Sep;60(9):878-88.
149. Janssen J, Reig S, Alemán Y, Schnack H, Udias JM, Parellada M, Graell M, Moreno D, Zabala A, Balaban E, Desco M, Arango C. Gyrus and sulcus cortical thinning in adolescents with first episode early-onset psychosis.
150. Crespo-Facorro B, Roiz-Santiañez R, Pérez-Iglesias R, Rodríguez-Sánchez JM, Mata I, Tordesillas-Gutiérrez D, et al. Global and regional cortical thinning in first-episode psychosis patients: relationships with clinical and cognitive features. *Psychol Med*. 2011 Jul;41(7):1449-60.
151. Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, Mozue Y, Kawasaki Y, Nakamura K, et al. Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS One*. 2011;6(6):e21047.
152. Venkatasubramanian G, Jayakumar PN, Gangadhar BN, Keshavan MS. Automated MRI parcellation study of regional volume and thickness of prefrontal cortex (PFC) in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Jun;117(6):420-31.
153. Williams MR, Chaudhry R, Perera S, Pearce RK, Hirsch SR, Ansorge O, et al. Changes in cortical thickness in the frontal lobes in schizophrenia are a result of thinning of pyramidal cell layers. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Feb;263(1):25-39.

154. Wagstyl K, Ronan L, Whitaker KJ, Goodyer IM, Roberts N, Crow TJ, et al. Multiple markers of cortical morphology reveal evidence of supragranular thinning in schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2016 Apr 12;6:e780.
155. Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. *Lancet*. 1997 Jun 14;349(9067):1730-4.
156. Hatton SN, Lagopoulos J, Hermens DF, Scott E, Hickie IB, Bennett MR. Cortical thinning in young psychosis and bipolar patients correlate with common neurocognitive deficits. *International Journal of Bipolar Disorders*. 2013;1:3.
157. González-Blanch C, Vázquez-Barquero JL, Carral-Fernández L, Rodríguez-Sánchez JM, Álvarez-Jiménez M, Crespo-Facorro B. Preserved orbitofrontal function in first-episode schizophrenia: further evidence from the object alternation paradigm. *J Nerv Ment Dis*. 2008 Jan;196(1):67-70.
158. Rodríguez-Sánchez JM, Crespo-Facorro B, Perez-Iglesias R, González-Blanch C, Álvarez-Jiménez M, Llorca J, et al. Prefrontal cognitive functions in stabilized first-episode patients with schizophrenia spectrum disorders: a dissociation between dorsolateral and orbitofrontal functioning. *Schizophr Res*. 2005 Sep 15;77(2-3):279-88.
159. Minatogawa-Chang TM, Schaufelberger MS, Ayres AM, Duran FL, Gutt EK, Murray RM, et al. Cognitive performance is related to cortical grey matter volumes in early stages of schizophrenia: a population-based study of first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2009 Sep;113(2-3):200-9.
160. Roiz-Santiañez R, Ayesa-Arriola R, Tordesillas-Gutiérrez D, Ortiz-García de la Foz V, Pérez-Iglesias R, Pazos A, et al. Three-year longitudinal population-based volumetric MRI study in first-episode schizophrenia spectrum patients. *Psychol Med*. 2014 Jun;44(8):1591-604.
161. Premkumar P, Fannon D, Sapara A, Peters ER, Anilkumar AP, Simmons A, et al. Orbitofrontal cortex, emotional decision-making and response to cognitive behavioural therapy for psychosis. *Psychiatry Res*. 2015 Mar 30;231(3):298-307.

162. Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Feb;63(2):139-49.
163. Antonucci AS, Gansler DA, Tan S, Bhadelia R, Patz S, Fulwiler C. Orbitofrontal correlates of aggression and impulsivity in psychiatric patients. *Psychiatry Res*. 2006 Oct 30;147(2-3):213-20.
164. Whittle S, Yap MB, Yücel M, Fornito A, Simmons JG, Barrett A, et al. Prefrontal and amygdala volumes are related to adolescents' affective behaviors during parent-adolescent interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Mar 4;105(9):3652-7.
165. Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res*. 2004 Oct 1;70(2-3):117-45.
166. Whittle S, Bartholomeusz C, Yücel M, Dennison M, Vijayakumar N, Allen NB. Orbitofrontal sulcogyral patterns are related to temperamental risk for psychopathology. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014 Feb;9(2):232-9.
167. Meli G, Ottl B, Paladini A, Cataldi L. Prenatal and perinatal risk factors of schizophrenia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Dec;25(12):2559-63.
168. McGlade E, Rogowska J, Yurgelun-Todd D. Sex differences in orbitofrontal connectivity in male and female veterans with TBI. *Brain Imaging Behav*. 2015 Sep;9(3):535-49.
169. Protopopescu X, Pan H, Altemus M, Tuescher O, Polanecsky M, McEwen, et al. Orbitofrontal cortex activity related to emotional processing changes across the menstrual cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005;102(44):16060-5.
170. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*. 2003 Jan 25;361(9354):281-8.

171. Ansell BR, Dwyer DB, Wood SJ, Bora E, Brewer WJ, Proffitt TM, et al. Divergent effects of first-generation and second-generation antipsychotics on cortical thickness in first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2015 Feb;45(3):515-27.
172. Goghari VM, Smith GN, Honer WG, Kopala LC, Thornton AE, Su W, et al. Effects of eight weeks of atypical antipsychotic treatment on middle frontal thickness in drug-naïve first-episode psychosis patients. *Schizophr Res.* 2013 Sep;149(1-3):149-55.
173. Nesvåg R, Lawyer G, Varnäs K, Fjell AM, Walhovd KB, Frigessi A, et al. Regional thinning of the cerebral cortex in schizophrenia: effects of diagnosis, age and antipsychotic medication. *Schizophr Res.* 2008 Jan;98(1-3):16-28.
174. Gong Q, Lui S, Sweeney JA. A Selective Review of Cerebral Abnormalities in Patients With First-Episode Schizophrenia Before and After Treatment. *Am J Psychiatry.* 2016 Mar 1;173(3):232-43.
175. Makowski C, Bodnar M, Malla AK, Joobor R, Lepage M. Age-related cortical thickness trajectories in first episode psychosis patients presenting with early persistent negative symptoms. *NPJ Schizophr.* 2016 Aug 24;2:16029.
176. Gutiérrez-Galve L, Chu EM, Leeson VC, Price G, Barnes TR, Joyce EM, et al. A longitudinal study of cortical changes and their cognitive correlates in patients followed up after first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2015 Jan;45(1):205-16.
177. Dazzan P, Morgan KD, Orr K, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, et al. Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:765–774.
178. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al; HGDH Study Group.. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Apr;62(4):361-70.
179. Cannon TD, Chung Y, He G, Sun D, Jacobson A, van Erp TG, et al; North American Prodrome Longitudinal Study Consortium. Progressive reduction in cortical thickness as

psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry*. 2015 Jan 15;77(2):147-57.

180. Liao J, Yan H, Liu Q, Yan J, Zhang L, Jiang S, et al. Reduced paralimbic system gray matter volume in schizophrenia: Correlations with clinical variables, symptomatology and cognitive function. *J Psychiatr Res*. 2015 Jun;65:80-6.

181. Liu H, Qin W, Qi H, Jiang T, Yu C. Parcellation of the human orbitofrontal cortex based on gray matter volume covariance. *Hum Brain Mapp*. 2015 Feb;36(2):538-48.

182. Wagstyl, K., Ronan, L., Goodyer, I. M., & Fletcher, P. C. Cortical thickness gradients in structural hierarchies. *Neuroimag*. 2015 May;111:241-250.

183. Schirmbeck F, Mier D, Esslinger C, Rausch F, Englisch S, Eifler S, et al. Increased orbitofrontal cortex activation associated with "pro-obsessive" antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2015 Mar;40(2):89-99.



## **Apéndice I.**

### **Protocolo de atención clínica e investigación de los primeros episodios psicóticos de Cantabria (PAFIP)**

Se solicita su autorización para ser incluido en un programa de tratamiento en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”.

El programa incluye una parte de investigación que implica la realización de algunas pruebas psicológicas, de análisis de laboratorio y de resonancia magnética cerebral, que se repetirán a lo largo de las revisiones y que ayudarán a complementar el estudio de su enfermedad.

Algunas de las pruebas practicadas no son imprescindibles y sirven para complementar el proyecto en su parte investigadora. Aunque Ud. puede beneficiarse de la realización de las mismas, sobre todo, sirven para un mejor conocimiento de la enfermedad que padece.

Ud. participa voluntariamente en este programa y puede retirarse de él sin tener que dar explicación alguna. En este caso, pasaría a recibir el tratamiento especializado convencional.

Este protocolo ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”, que tiene por misión velar por las normas éticas que regulan los estudios médicos para seguridad de los pacientes participantes en los mismos.

**Nombre del participante:** \_\_\_\_\_

He recibido información adaptada a mi nivel de entendimiento de los extremos indicados anteriormente, así como de las posibles alternativas de tratamiento, con sus pros y contras. Estoy satisfecho de la información recibida y de haber obtenido respuestas claras sobre las dudas planteadas.

\_\_\_\_\_  
(Firma del participante)

\_\_\_\_\_  
(Fecha)

\_\_\_\_\_  
(Firma del representante legal del participante)

\_\_\_\_\_  
(Fecha)

### **MÉDICO INFORMANTE**

Yo he explicado y discutido con el paciente o su representante legalmente autorizado los puntos anteriormente expuestos. En mi opinión el paciente ha entendido los objetivos, procedimientos, riesgos, beneficios y obligaciones referentes a su participación en este protocolo.

\_\_\_\_\_  
(Nombre y firma del médico)

\_\_\_\_\_  
(Fecha)

CALT...