



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

“MANUEL VELASCO SUÁREZ”

**ANISOTROPÍA FRACCIONAL Y DIFUSIVIDAD
MEDIA EN PACIENTES CON PRIMER EPISODIO
DE ESQUIZOFRENIA**

T E S I S
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS
P R E S E N T A
PATRICIA ALVARADO ALANIS

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Humberto Nicolini Sánchez

Facultad de Medicina, UNAM

COMITÉ TUTOR

Dr. Óscar Prospero García
Facultad de Medicina, UNAM

Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., enero del 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

A mi mamá, incansable guerrera cuya misión ha sido velar porque yo realice mis sueños

A Rafa, mi amigo, mi cómplice, mi compañero de vida

A Ethiel y Rafita, los amores de mi vida

A mi papá, un gran ejemplo a seguir

A Jorge y Henry, mis maravillosos hermanos

A mi abuelita, Didier, Borek y a toda la familia que día a día va creciendo...

Agradecimientos

Al Dr. Camilo de la Fuente por brindarme la oportunidad de realizar este proyecto.

Al Dr. Humberto Nicolini Sánchez por su apoyo y su colaboración en la realización de esta tesis.

A los Dres. Ariel Graff y Pablo León por sus valiosas aportaciones.

A mi comité tutorial formado por los Dres. Oscar Próspero García y Camilo Ríos Castañeda por sus contribuciones.

Al consejo nacional de ciencia y tecnología (CONACyT) por la beca que me otorgó.

Al Doctorado en Ciencias Biomédicas y a la UNAM por abrirme las puertas a su posgrado.

Al INNN “Manuel Velasco Suárez” por recibirnos en sus instalaciones y permitirnos llevar a cabo este proyecto.

Al Dr. Jesús Taboada por las facilidades que nos brindó en el área deImagenología del INNN.

A todo el personal del departamento de Resonancia Magnética por su apoyo y colaboración.

A Eva Vargas por su gran apoyo en los tramites del posgrado.

A todas las personas que de alguna manera colaboraron para llevar a cabo y concluir este proyecto.

Índice

Dedicatoria	2
Agradecimientos	3
Índice	4
Índice de tablas	6
Índice de figuras	6
Resumen.....	7
Introducción	9
Esquizofrenia	10
Epidemiología.....	10
Etiología.....	10
Inicio y Curso de la Enfermedad.....	12
Cuadro clínico.....	13
Diagnóstico.....	15
Alteraciones anatómicas	15
Tratamiento.....	16
Imagen por tensor de difusión	19
Anisotropía fraccional	21
Difusividad media.....	22
Física de la imagen por tensor de difusión.....	23
Estudio.....	26
Antecedentes	26
Objetivos	28
General.....	28
Específicos	28
Hipótesis.....	28
Metodología	29
Criterios de inclusión y de exclusión	29
Procedimiento.....	31

Adquisición de imágenes.....	31
Análisis de las imágenes.....	32
Análisis TBSS.....	33
Análisis estadístico	34
Resultados	37
Características demográficas y clínicas.	37
Medidas de difusión	38
Análisis de componentes principales (ACP)	43
ACP del grupo de pacientes con PEP	43
ACP del grupo control	45
ACP del grupo de pacientes con PEP vs ACP del grupo control.....	45
Discusión	47
Conclusiones	51
Anexos.....	53
Anexo 1. Análisis de Componente Principal (ACP)	53
Fases de un análisis de componentes principales.....	53
Anexo 2. Rotación Varimax	55
Abreviaturas.....	56
Bibliografía	58

Índice de tablas

1. Características demográficas y clínicas de la muestra.....	37
2. Tractos de sustancia blanca del Atlas del ICBM-DTI-81.....	41
3. Valores de AF de los tractos de sustancia blanca.....	42
4. Peso de los factores de la AF en el modelo Varimax en el grupo de PEP.....	44
5. Peso de los factores de la AF en el modelo Varimax en el grupo de controles.....	46

Índice de figuras

1. Genes y factores ambientales que aumentan el riesgo de esquizofrenia	11
2. Curso natural de la esquizofrenia	14
3. Imagen ponderada a difusión y mapas de AF y DM en un individuo sano.....	20
4. Esquemas de la difusión isotrópica y anisotrópica.....	21
5. Eigenvectores que indican la dirección de los ejes principales.....	25
6. Resumen del preprocesamiento de las imágenes y del análisis de TBSS.	34
7. Mapas de AF del grupo de PEP en comparación con el grupo control.....	38
8. Esquematización de los tractos con disminución significativa en la AF	40

Resumen

La esquizofrenia se ha vuelto un problema de salud pública tanto por la incapacidad que ocasiona a los enfermos, como por los altos costos que surgen como consecuencia de la misma. Debido a ello ha surgido un gran interés por su estudio, con la finalidad de encontrar terapias que ayuden a resolver el problema sobre todo al inicio de la enfermedad.

En la actualidad diversos estudios de imagen por tensor de difusión (ITD) en pacientes con esquizofrenia han mostrado anormalidad en la microestructura de las fibras de sustancia blanca del cerebro. Sin embargo, la mayoría de estos estudios incluyen pacientes crónicos que han sido previamente tratados con medicamentos neurolépticos.

El objetivo de este trabajo fue valorar la anisotropía fraccional (AF) y difusividad media (DM) en un grupo de pacientes que experimentaban un primer episodio psicótico (PEP) y que nunca habían sido sometidos a medicamentos neurolépticos y compararla con la AF y DM de un grupo de sujetos control, con la finalidad de evaluar los cambios que se presentaban a nivel cerebral en las fibras de sustancia blanca.

Para realizar el estudio se contó con un total de 35 pacientes con PEP, pareados en edad y género con 35 sujetos control. El análisis se realizó utilizando un método estadístico espacial basado en tractos (*TBSS*, por sus siglas en inglés) y un análisis de componentes principales (ACP).

Dentro de los resultados obtenidos observamos reducción de la AF en diversos tractos de sustancia blanca del grupo de pacientes con PEP comparado con el grupo control. El ACP permitió agrupar las fibras de sustancia blanca con diferencias significativas entre pacientes y controles en cuatro grupos, explicando el 66% del total de la varianza.

Con estos resultados nuestro estudio confirma las anomalías que se presentan en las fibras cerebrales de sustancia blanca de pacientes con esquizofrenia y más específicamente en aquellos pacientes que presentan un primer episodio psicótico y que nunca han recibido tratamiento con neurolépticos.

Introducción

La esquizofrenia es un desorden del neurodesarrollo en el cual se han observado alteraciones en la estructura y en la conectividad neuronal (Friston and Frith 1995; McGuire and Frith 1996; Olabi, Ellison-Wright et al. 2011), lo que sugiere una comunicación inadecuada entre algunas regiones del cerebro (Seal, Yucel et al. 2008; Shi, Yap et al. 2012). Estas alteraciones se cree que pueden ser causadas por la interacción de factores biológicos (Weinberger 1987; Church, Cotter et al. 2002; Insel 2010) y ambientales durante la gestación y los primeros años de vida (Cannon, Jones et al. 2002; Tandon, Keshavan et al. 2008; van Haren, Rijdsdijk et al. 2012), ocasionando un daño cerebral estructural que puede predisponer a un individuo a sufrir esquizofrenia (Weinberger 1987; Singh, Mirzakhania et al. 2012).

Los cambios en la microestructura de tractos específicos de sustancia blanca parecen ser el sustrato anatómico que ocasionan los desórdenes en la conectividad neuronal de los pacientes con esquizofrenia (Konrad and Winterer 2008). Esta conclusión ha sido apoyada por estudios genéticos y postmortem que han mostrado alteraciones relacionadas con la mielina (Yurgelun-Todd, Waternaux et al. 1996; Shergill, Brammer et al. 2000; Flynn, Lang et al. 2003), así como por estudios de imagen funcional por resonancia magnética nuclear (RMN) que han demostrado anomalías en la conectividad neuronal, específicamente entre las regiones temporolímbicas y prefrontales (Yu, Sui et al. 2011; Meda, Gill et al. 2012). Para valorar estos cambios en la microestructura cerebral se cuenta con una técnica de RMN llamada imagen por tensor de difusión, la cual evalúa la integridad neuronal de las fibras de sustancia blanca con base a su capacidad para restringir el movimiento aleatorio de las moléculas de agua (Kubicki, McCarley et al. 2005; Kubicki, Park et al. 2005).

Esquizofrenia

La esquizofrenia es un desorden mental caracterizado por una discapacidad cognitiva, social y emocional. Este trastorno que tiende a volverse crónico e incapacitante, es notable por la alteración de la percepción de la realidad, el comportamiento trastornado y la perturbaciones del pensamiento (Cuevas-Esteban, Campayo et al. 2011). Actualmente la esquizofrenia es considerada como una enfermedad del neurodesarrollo en la cual factores genéticos y ambientales (pre y postnatales) interactúan tempranamente ocasionando alteraciones cerebrales que pueden predisponer a un individuo a sufrir esquizofrenia (Weinberger 1987; Singh, Mirzakhania et al. 2012).

Epidemiología

La prevalencia de la esquizofrenia es alta, representando el 1% de la población mundial (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, 2014), con una incidencia de 10.2 a 22.0 por cada 100,000 habitantes por año (van Os and Kapur 2009). Los costes sociales y económicos combinados son muy elevados, lo que la sitúa entre las diez primeras causas de discapacidad en el mundo (Mueser and McGurk 2004). Esta enfermedad suele iniciarse en la segunda o tercera década de la vida. En cuanto a su incidencia por género existe un ligero predominio en hombres que en mujeres, sin embargo, los síntomas aparecen entre los 15 y 25 años en los hombres y entre los 25 y los 30 años en las mujeres en quienes la enfermedad presenta un curso más favorable (Rajji 2009). Se ha postulado que este inicio más tardío en las mujeres se debe a los efectos que los estrógenos ejercen en la reducción a la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos D₂ en el sistema nervioso central (Usall 2003). El inicio después de los 30 años es poco común y muy raro después de los 40 años (van Os and Kapur 2009).

Etiología

Algunos factores genéticos y ambientales se han relacionado con la etiología de la enfermedad.

Genéticos. La presencia de esquizofrenia es mayor en los familiares de los pacientes que en la población general, este riesgo se incrementa en un 50% cuando ambos padres son esquizofrénicos y en un 60 a 84% cuando uno de los gemelos monocigotos está afectado. A la fecha se han encontrado que son 108 loci los que están asociados con la esquizofrenia (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, 2014), algunos de los genes que ocupan estos loci se han relacionado con el incremento del glutamato y/o la disminución de GABA en el cerebro (McGuffin, Owen et al. 1995) (Figura 1).

Ambientales. Existen riesgos ambientales incluyendo factores biológicos y psicológicos. El riesgo de desarrollar esquizofrenia se incrementa por eventos prenatales y perinatales, entre los cuales se incluye que la madre haya contraído el virus de la influenza o de la rubéola durante el embarazo, una malnutrición materna, diabetes mellitus o tabaquismo durante el periodo de gestación. También algunas complicaciones obstétricas tales como hipoxia durante el parto pueden aumentar el riesgo de padecer esquizofrenia (Thaker and Carpenter 2001).

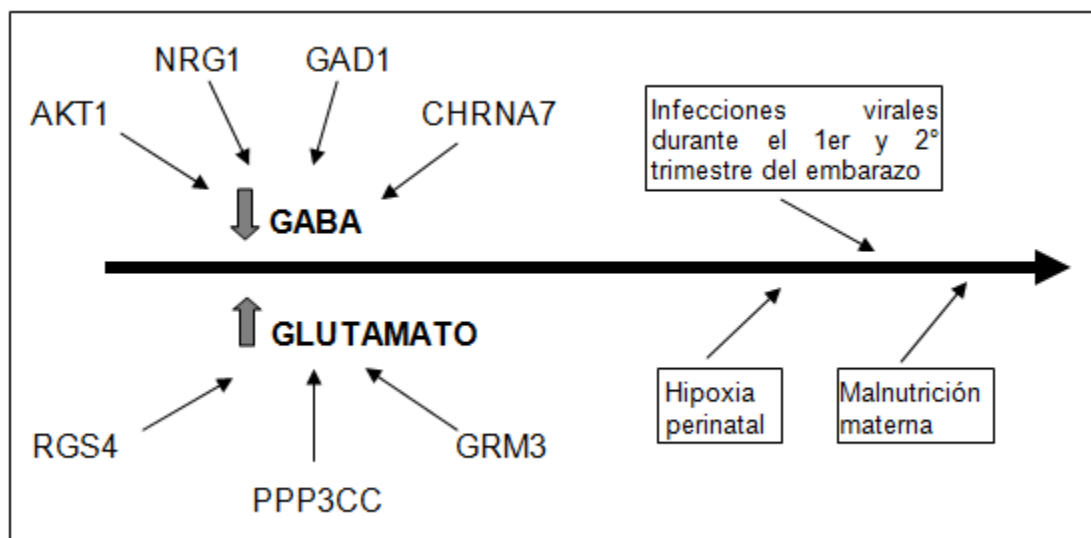


Figura 1. Algunos genes y factores ambientales (pre y perinatales) que al interactuar aumentan el riesgo de presentar esquizofrenia (Cuevas-Esteban, Campayo et al. 2011) .

Algunos factores sociodemográficos también se han asociado con el riesgo de presentar esquizofrenia. El bajo nivel socioeconómico de una parte de la población se ha ligado a altas tasas de esquizofrenia, además los individuos nacidos en áreas urbanas son más propensos a desarrollar esquizofrenia que aquellos nacidos en áreas rurales, esto puede deberse al estrés debido al medio ambiente en el que se desenvuelven (van Os and Kapur 2009).

Inicio y Curso de la Enfermedad

Esta enfermedad generalmente tiene un inicio gradual e insidioso que dura alrededor de 5 años, debutando con un estado parecido a la depresión conocido como esquizoforia y con la presencia de síntomas negativos, seguidos al poco tiempo por daño cognoscitivo, después de algunos años se presentan los síntomas positivos que tienden a volverse episódicos siendo cada vez más severos y requiriendo la hospitalización del paciente, debido a lo anterior el curso de esta enfermedad se ha dividido en dos estadios: temprano y tardío (Hafner, Maurer et al. 2003).

El estadio temprano de la esquizofrenia se puede dividir en tres fases (Larsen, McGlashan et al. 1996):

- Periodo premórbido, en el cual el paciente se encuentra normal o sin patología, sin embargo, puede estar cursando ya con cambios estructurales a nivel cerebral.
- Periodo prodrómico es cuando inician las manifestaciones de la enfermedad, principalmente se presentan los síntomas negativos y las alteraciones neurocognitivas sin evidenciarse manifestaciones de psicosis.
- Primer episodio psicótico, también llamado primer episodio de esquizofrenia, se presenta posterior al periodo prodrómico cuando se suma alguno de los síntomas positivos (Figura 2).

Cuadro clínico

Los síntomas que llegan a presentar estos pacientes pueden ser agrupados en cinco categorías principales:

- a. Síntomas psicóticos también conocidos como síntomas positivos, estos se relacionan con una pérdida del contacto con la realidad, incluyen pensamientos falsos (delirios), experiencias perceptuales que no son compartidas por los demás (alucinaciones) o conductas extrañas (van Os and Kapur 2009). Existen diversos tipos de alucinaciones como las auditivas, visuales, olfatorias, del gusto o táctiles. Los delirios más frecuentes son los de persecución, control del pensamiento, grandiosidad y somáticos.
- b. Síntomas negativos, son estados de déficit en los que los procesos emocionales y conductuales básicos se encuentran disminuidos o ausentes. Estos incluyen falta de expresión facial, tono de voz sin inflexiones, anhedonia, apatía y alogia (disminución en la cantidad o contenido del lenguaje). Estos síntomas pueden estar presentes antes del inicio de los positivos (pródromos) o en etapas más tardías de la esquizofrenia (síntomas residuales), permanecen por más tiempo y tienden a fluctuar menos que los síntomas positivos (Nicolini, 2009), además de estar fuertemente asociados con un funcionamiento psicosocial pobre (van Os and Kapur 2009).
- c. Alteraciones en la neurocognición, los cuales incluyen problemas por falta de atención y concentración, así como dificultad en el aprendizaje, memoria y en la ejecución de algunas funciones tales como resolver problemas cotidianos, planificar, organizar o pensar críticamente (van Os and Kapur 2009). El daño cognitivo puede llegar a ser tan incapacitante que el paciente requiera de ayuda para realizar sus actividades diarias.

d y e. Disregulación afectiva, que da lugar a síntomas depresivos y síntomas maníacos (van Os and Kapur 2009).

Además de estas alteraciones, en estos pacientes se incrementa el riesgo de presentar problemas de alcoholismo, drogadicción, enfermedades infecciosas (SIDA, hepatitis C, etc.) o emociones negativas tales como ansiedad y depresión. El resultado de la exposición a estos riesgos es un incremento en la mortalidad de estos pacientes debido a suicidio, accidentes y a complicaciones por las patologías adquiridas (Inskip, Harris et al. 1998).

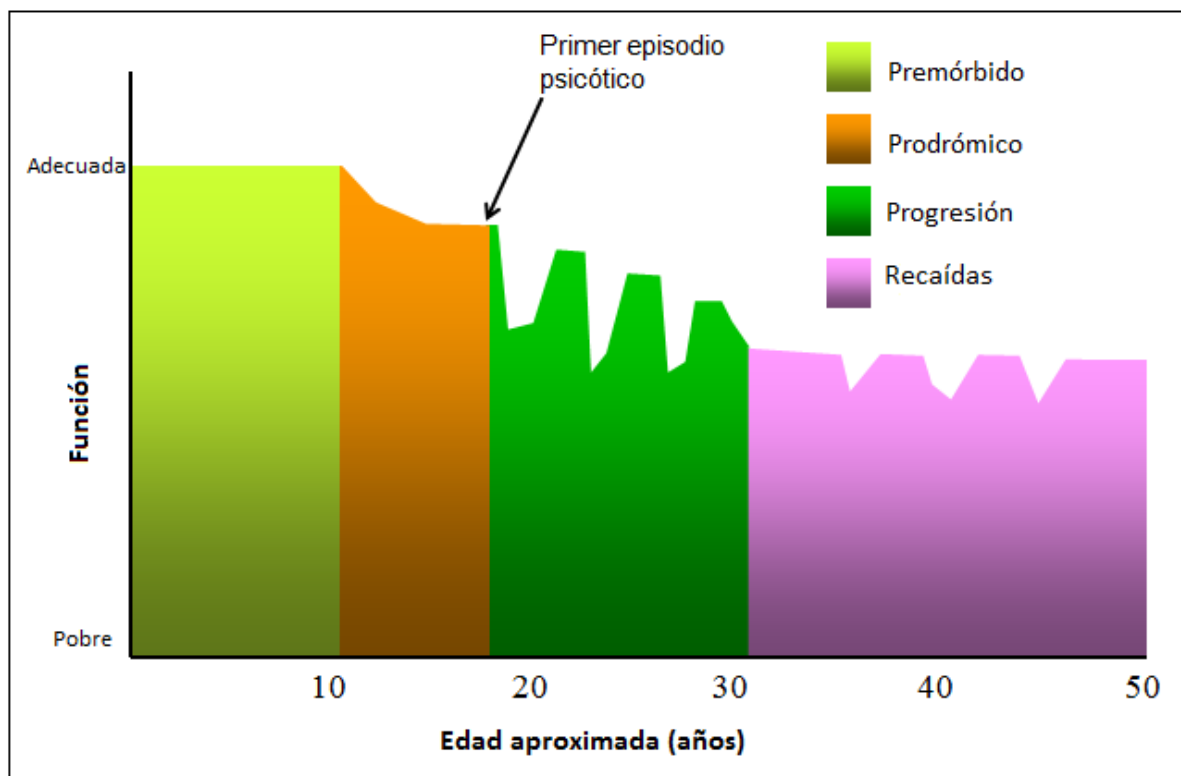


Figura 2. Curso natural de la esquizofrenia, donde se evidencian la fase temprana (periodo premórbido, prodrómico y primer episodio psicótico) y la fase tardía (progresión de la enfermedad y recaídas).

Diagnóstico

Los dos sistemas más utilizados para el diagnóstico de la esquizofrenia son el “Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición” (DSM-5, por sus siglas en inglés) (APA 2013) y la “Clasificación internacional de enfermedades, décima edición” (ICD-10, por sus siglas en inglés) (van Os and Kapur 2009).

Ambos sistemas definen objetivamente y de una forma muy similar los síntomas y características de la enfermedad. Las principales diferencias entre estos métodos son dos:

- En el DSM-5 se incluye la disfunción social y ocupacional, mientras el ICD-10 no la incluye;
- La duración de los síntomas de la enfermedad: en el DSM-5 el paciente debe tener al menos seis meses con síntomas para realizar el diagnóstico, mientras que en el ICD-10 solo es necesario que el paciente haya presentado síntomas durante un periodo de un mes para realizar el diagnóstico.

Existe también una escala que ayuda a evaluar los síntomas positivos y negativos, llamada “Escala Sindromática de Síntomas Positivos y Negativos” (PANSS, por sus siglas en inglés). La PANSS fue diseñada con el propósito de mejorar algunos aspectos de otras escalas como son la evaluación de la severidad de los síntomas, la falta de equilibrio de los reactivos para evaluar los síntomas positivos y negativos, la falta de sensibilidad para evaluar los cambios producidos por el tratamiento farmacológico, la falta de medición de la psicopatología general y su influencia en la gravedad de los síntomas positivos y negativos (Kay, Fiszbein et al. 1987).

Alteraciones anatómicas

Se ha demostrado que en los pacientes con esquizofrenia existen diversas alteraciones anatómicas, en un principio estas alteraciones fueron evaluadas por estudios

postmortem los cuales reportan disminución de la materia gris cortical y subcortical (Balla 2011), reducciones en la densidad neuronal (Benes 1998) y alteraciones relacionadas con la mielina (Flynn, Lang et al. 2003), actualmente estas alteraciones se han podido demostrar *in vivo* utilizando técnicas de resonancia magnética.

Los hallazgos estructurales más replicados mediante resonancia magnética en pacientes con esquizofrenia son: disminución del tamaño cerebral, ensanchamiento en las astas temporales de los ventrículos laterales, ensanchamiento del tercer ventrículo, reducción del volumen de los núcleos talámicos, pulvinar y mediodorsal, anomalías del cuerpo calloso, disminución del tamaño del complejo amígdala-hipocampo, reducción bilateral del volumen de la amígdala, aumento del tamaño de los ganglios basales, menor tamaño del lóbulo temporal, a nivel del lóbulo frontal se ha observado una disminución del volumen de la sustancia blanca y del córtex prefrontal así como alteraciones estructurales en el área frontal ventral, la circunvolución recta y el córtex orbitofrontal (Cuevas-Esteban, Campayo et al. 2011), estos hallazgos fueron encontrados en los estadios crónicos de la enfermedad, sin embargo la disminución del tamaño del complejo amígdala-hipocampo se presentó aun en los primeros episodios psicóticos (Lawrie, Whalley et al. 1999).

Tratamiento

El tratamiento de la esquizofrenia se divide en dos: farmacológico y psicológico.

Tratamiento farmacológico. Los fármacos neurolépticos o antipsicóticos son los medicamentos de primera elección en esta enfermedad, ya que reducen los síntomas positivos y previenen las recaídas de la enfermedad, sin embargo, tienen poco efecto sobre los síntomas negativos y sobre el daño cognitivo.

Los fármacos neurolépticos se dividen en medicamentos de primera y de segunda generación, fundamentalmente actúan suprimiendo la actividad de la dopamina y/o serotonina (Whalen 2016).

Los antipsicóticos de primera generación, también llamados “típicos”, son inhibidores competitivos de diversos receptores, pero sus efectos antipsicóticos reflejan bloqueo competitivo de receptores D₂ (van Os and Kapur 2009). Estos medicamentos se clasifican como “de baja potencia” o “de alta potencia”, esta clasificación no indica su eficacia clínica, sino su afinidad por el receptor de dopamina D₂, el cual a su vez puede influir en el perfil de efectos adversos del medicamento. Dentro de los de baja potencia encontramos a la clorpromazina y a la tioridazina. En los de alta potencia encontramos el haloperidol, la flufenazina, la loxapina, perfenazina, pimozida, proclorperazina, tiotixeno y trifluoperazina. Los antipsicóticos típicos tienen mayor probabilidad de relacionarse con síntomas extrapiramidales, en particular los medicamentos que se unen de manera más estrecha a los neuroreceptores dopaminérgicos (Whalen 2016).

Los antipsicóticos de segunda generación, también llamados “atípicos” se cree que ejercen su acción inhibiendo los receptores de serotonina (5-HT), en particular los receptores de 5-HT_{2A}. Estos medicamentos causan menos síntomas extrapiramidales que los de primera generación, pero conllevan mayores riesgos de efectos secundarios metabólicos, como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y aumento de peso (van Os and Kapur 2009). Dentro de este grupo encontramos la clozapina, olanzapina, risperidona, loperidona, paliperidona, ziprasidona, aripiprazol y quetiapina (Whalen 2016).

Los efectos clínicos de los neurolépticos reflejan el antagonismo sobre los receptores de dopamina y/o serotonina, sin embargo, muchos de estos agentes inhiben también los receptores colinérgicos, adrenérgicos e histaminérgicos, a la fecha se desconoce cuál es su papel en la mejoría de los síntomas de la psicosis, sin embargo, los efectos adversos de estos medicamentos podrían ser el resultado de las acciones sobre estos otros receptores (Whalen 2016).

Los neurolépticos reducen la intensidad de las alucinaciones y los delirios, pero no evitan el deterioro estructural a nivel cerebral, por el contrario, hay estudios que sugieren

que los cambios estructurales podrían estar en relación con el uso de antipsicóticos (DeLisi 2006; Paz 2005).

El tratamiento farmacológico se complementa con medicamentos antidepresivos, estabilizadores emocionales y benzodiacepinas (Kane and Marder 1993).

Tratamiento psicológico. Se utiliza para ayudar al paciente y a la familia a tener una mejor calidad de vida, tratando de que el enfermo sea autosuficiente y que mejore sus relaciones interpersonales. Algunas actividades de este tratamiento incluyen: educación psicológica a los familiares, empleos supervisados, entrenamiento de las habilidades sociales en grupos de apoyo, terapia para mejorar las tareas cognitivas, concientización de la enfermedad incluyendo terapia para evitar o disminuir el uso de drogas y alcohol (Kane and Marder 1993).

Imagen por tensor de difusión

La resonancia magnética nuclear (RMN) es un fenómeno físico basado en las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos (Purcell, Torrey et al. 1946) (Bloch 1946). Anteriormente la imagenología por RMN (IRM) se utilizaba en medicina únicamente para obtener imágenes anatómicas; en la actualidad se utiliza también para obtener información molecular, funcional y estructural de un tejido, a través de sus diferentes técnicas (espectroscopia, perfusión, imagen por tensor de difusión, tractografía e imagen funcional por resonancia magnética).

La imagen por tensor de difusión (ITD) es una técnica de la IRM que provee información acerca de la dirección preferente de difusión de las moléculas de agua en un determinado tejido vivo de manera no invasiva.

La difusión es un proceso físico que se refiere al movimiento térmico aleatorio (Browniano) de las moléculas en un fluido. Los factores que pueden influenciar la difusión en una solución son: el peso molecular, las interacciones intermoleculares (viscosidad) y la temperatura (Beaulieu 2002).

En resonancia magnética la cantidad relativa de difusión se expresa en términos de un parámetro llamado coeficiente de difusión (CD). En los tejidos biológicos estudiados por IRM el CD es también llamado coeficiente aparente de difusión (CAD), ya que es importante mencionar que no es una verdadera medida de la difusión intrínseca, sino que depende de la interacción entre las moléculas que difunden en el agua y las estructuras celulares, en un determinado espacio de tiempo.

La imagen por tensor de difusión es un método para medir los CAD de las moléculas de agua en diferentes direcciones en cada pixel de una imagen de resonancia magnética, involucrando imágenes ponderadas a difusión y medidas en por lo menos seis direcciones no colineales (Kingsley 2006).

Existen diferentes índices de ITD que se relacionan con el CAD y que proporcionan información sobre los cambios microestructurales en el tejido nervioso. Los principales índices son dos: la anisotropía fraccional (AF) y la difusividad media (DM), dichos índices pueden ser medidos y es posible obtener mapas de AF y DM a través de dichas mediciones (Figura 3).

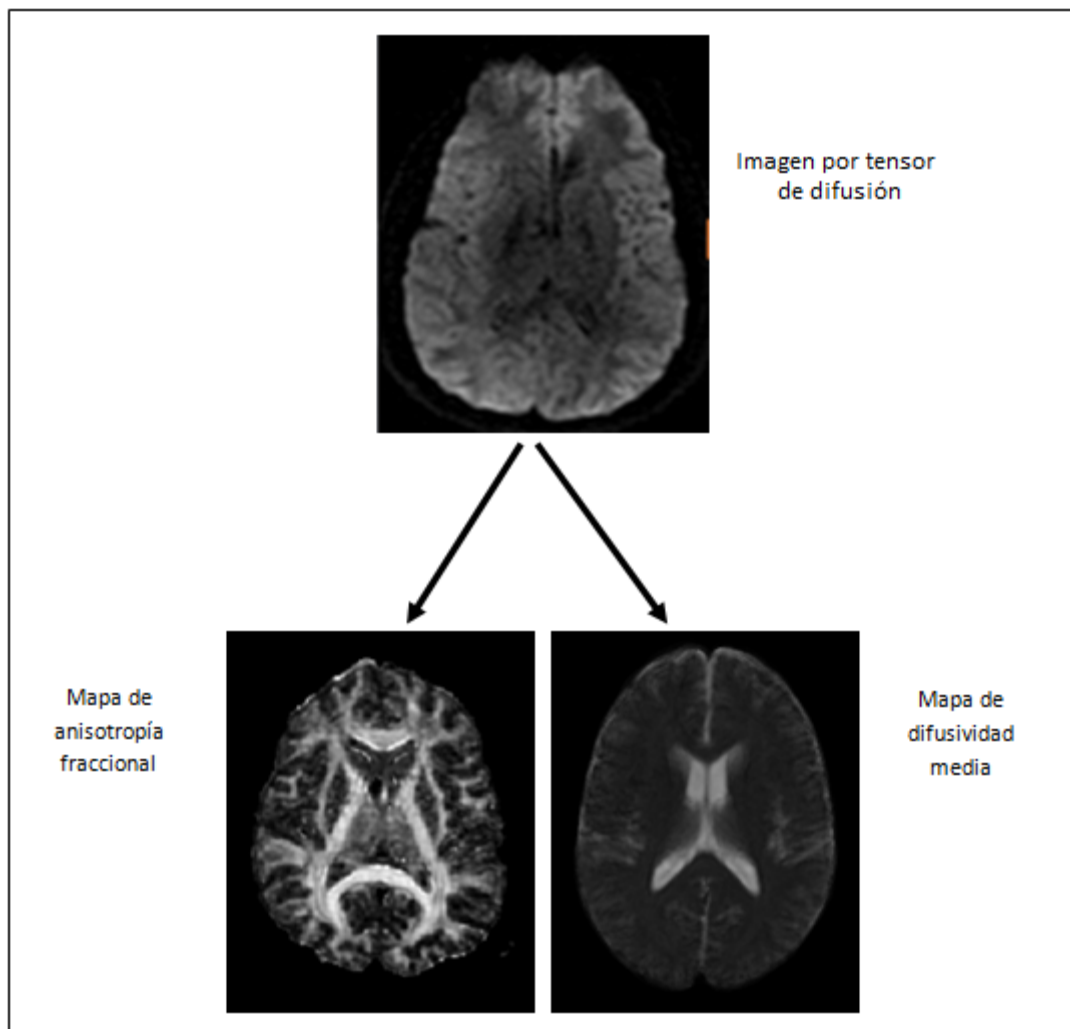


Figura 3. Imagen ponderada a difusión y mapas de anisotropía fraccional y difusividad media en un individuo sano.

Anisotropía fraccional

En un líquido homogéneo, tal como el agua, el CAD es el mismo en todas direcciones, es decir es isotrópico. En los tejidos biológicos la movilidad global de las moléculas que difunden es influenciada por la microestructura celular subyacente, encontrándose numerosas barreras que limitan la difusión del agua en todas direcciones y haciendo que estas difundan en una dirección preferencial, esta propiedad es llamada anisotropía (Beaulieu 2002) (Figura 4). El grado de limitación para la difusión del agua está determinado por el tamaño, forma y composición de cualquier obstrucción física, así como por el espacio entre estas obstrucciones (Beaulieu 2002).

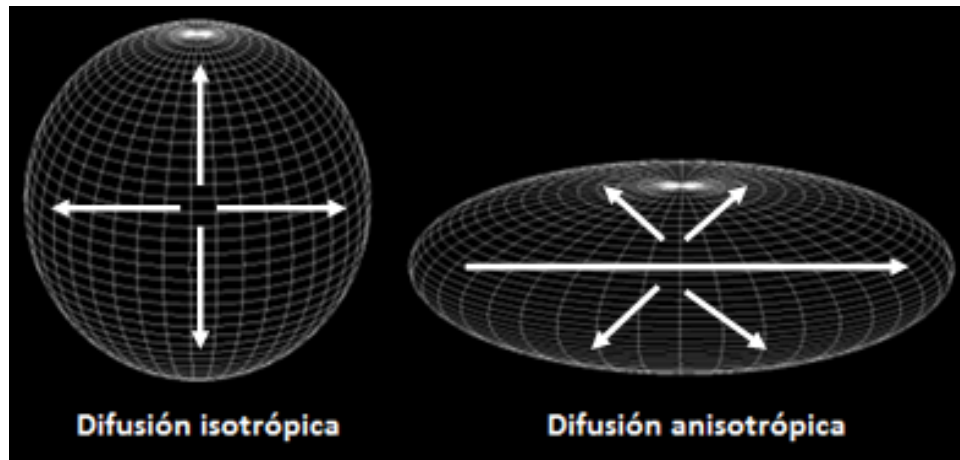


Figura 4. Esquemas de la difusión isotrópica en un medio homogéneo y de la difusión anisotrópica en un medio en el cual se encuentra una dirección preferencial.

En la sustancia blanca del cerebro, las moléculas de agua tienden a difundirse a lo largo de la dirección de las fibras axonales, las cuales, junto con las membranas celulares, las vainas de mielina y la glía, actúan como barreras microestructurales a la difusión libre del agua, condicionando una obstrucción que se traduce en una difusión anisotrópica del agua, de manera que existe una dirección dominante del movimiento del agua entre dichas barreras (Luna and Vilanova 2012).

En el tejido nervioso la anisotropía puede ser medida mediante una proporción llamada “anisotropía fraccional”, la cual es el índice más frecuentemente utilizado para evaluar la integridad neuronal. Los valores de AF oscilan entre 0 y 1, donde 0 corresponde a la máxima isotropía (tal como se observa a nivel cerebral en los espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se moviliza libremente en todas direcciones) y 1 corresponde a la máxima anisotropía (por restricción de las barreras microestructurales) (Romero, Guisi et al. 2007).

La AF es una propiedad que depende de la dirección y restricción del movimiento de las moléculas de agua. La dirección dominante del agua en el tejido neuronal puede llegar a ser alterada por factores patológicos como son el deterioro de la membrana axonal, la desmielinización y/o la pérdida neuronal, afectando cualquiera de las barreras microestructurales y conduciendo a alteraciones en la anisotropía fraccional. Por lo tanto, cambios en la anisotropía de las fibras de sustancia blanca traducirán alteraciones en su integridad (Basser and Pierpaoli 1996; Beaulieu 2002).

En conclusión, la anisotropía es una propiedad del agua que es utilizada por la ITD y que revela la microestructura y la organización de los tractos, con base a su capacidad para restringir el movimiento aleatorio de las moléculas de agua, a través de la anisotropía fraccional es posible evaluar la integridad de las fibras de sustancia blanca (Kubicki, McCarley et al. 2005; Kubicki, Park et al. 2005).

Difusividad media

La difusividad media (DM) corresponde al promedio del CAD en todas sus direcciones (xx, yy, y zz), este índice es una medida (no específica por sí sola, sin embargo, sensible) que puede ser modificada por cualquier patología que afecte las barreras que restringen el movimiento del agua (Clark 2011).

Entre menor sea el número de estructuras que limiten la difusión libre del agua mayor será el valor de la DM, en el cerebro su incremento se ha relacionado con el daño

ultraestructural en las membranas celulares, las fibras axonales, las vainas de mielina, etc. (Basser and Pierpaoli 1996; Beaulieu 2002).

Física de la imagen por tensor de difusión

Una propiedad fundamental de los núcleos es que aquellos que tienen peso atómico impar y/o número atómico impar poseen un momento angular, llamado espín. En mecánica clásica el espín se puede representar como una rotación física que se produce alrededor del propio eje del núcleo.

Cuando tenemos un conjunto de núcleos del mismo tipo en un mismo objeto, nos referimos a él como un sistema nuclear de espines. Una propiedad importante de este sistema es la magnetización nuclear, también conocida como magnetización neta, que se observa cuando los núcleos son colocados en un campo magnético externo. Esta magnetización es la base física de la RMN.

En 1965, Stejskal y Tanner (Stejskal and Tanner 1965) introdujeron una secuencia de pulsos de RMN que era sensible al movimiento Browniano de las moléculas. Esta secuencia emplea la pérdida de señal generada por la aplicación de unos gradientes de campo magnético, localizados alrededor de un pulso de 180° , como método para potenciar en difusión. El primer pulso de gradiente introduce un desfase en los espines en función de la posición. Después de este pulso de gradiente las moléculas con capacidad de moverse evolucionan cambiando de posición mientras que las moléculas estáticas no varían su posición. Después del segundo pulso de gradiente, con la misma área que el primero, las moléculas estáticas recuperan la fase puesto que no han cambiado su posición. Por otro lado, las moléculas que han cambiado su posición, no pueden recuperar la fase produciendo una caída de señal en la imagen final. Esta caída de señal es mayor a medida que el desfase de los espines es mayor, ponderando más en difusión, es decir haciendo mayor la atenuación de la señal (Luna and Vilanova 2012).

La ponderación en difusión se mide por el valor de “b”, que es una función del radio giromagnético de los núcleos de interés, de la fuerza del gradiente, así como de la medida del tiempo de los gradientes ponderados a difusión (Beaulieu 2002).

La evaluación de las imágenes de difusión se puede hacer de forma visual, observando las zonas con mayor intensidad en las imágenes con mayor potenciación a difusión, normalmente relacionada con una mayor restricción del movimiento del agua, sin embargo, esta metodología puede llevar a errores en la evaluación de las imágenes en función del comportamiento de la intensidad de señal de los distintos tejidos con los parámetros de adquisición. La mejor forma de eliminar estos efectos en la evaluación de imágenes a difusión es mediante la cuantificación de algunos de los parámetros derivados de la difusión. De ellos el más importante es el CAD, cuya fórmula se presenta a continuación:

$$CAD = -\frac{1}{b} \ln \frac{I}{I_0}$$

Donde I corresponde a la intensidad de señal para cada una de las ponderaciones a difusión e I_0 corresponde a la intensidad de señal sin aplicar gradientes ponderados a difusión (Luna and Vilanova 2012). Este valor se puede extraer para cada una de las direcciones de difusión, obteniéndose así el tensor de difusión:

$$CAD = \begin{bmatrix} CAD_{xx} & CAD_{xy} & CAD_{xz} \\ CAD_{xy} & CAD_{yy} & CAD_{yz} \\ CAD_{xz} & CAD_{yz} & CAD_{zz} \end{bmatrix}$$

A partir de este tensor podremos obtener los eigenvalores y eigenvectores:

$$CAD_1 = \lambda_1 \vec{\varepsilon}_1 = \begin{bmatrix} \varepsilon_{1x} \\ \varepsilon_{1y} \\ \varepsilon_{1z} \end{bmatrix} \quad CAD_2 = \lambda_2 \vec{\varepsilon}_2 = \begin{bmatrix} \varepsilon_{2x} \\ \varepsilon_{2y} \\ \varepsilon_{2z} \end{bmatrix} \quad CAD_3 = \lambda_3 \vec{\varepsilon}_3 = \begin{bmatrix} \varepsilon_{3x} \\ \varepsilon_{3y} \\ \varepsilon_{3z} \end{bmatrix}$$

Donde λ corresponde al eigenvalor (Figura 5) y ε corresponde al eigenvector. Los eigenvalores representan la magnitud de las distintas direcciones de difusividad en los tres principales planos del espacio (la axial, siguiendo el eje mayor del axón y las radiales, perpendiculares al mismo). Los eigenvectores corresponden a la suma de todos los vectores en cada una de las 3 direcciones principales de difusión (x, y, z).

A partir de los eigenvalores es posible obtener los índices de ITD. La DM (corresponde al promedio de los eigenvalores en las tres direcciones principales de difusión:

$$DM = \bar{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

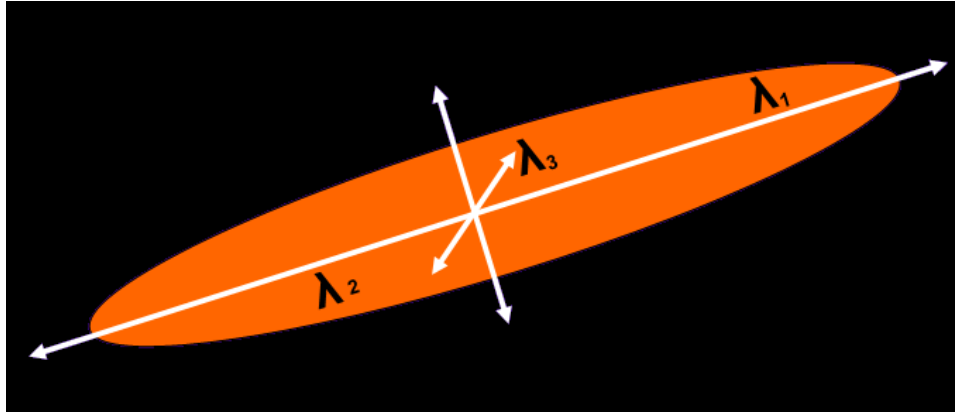


Figura. 5. Eigenvectores que indican la dirección de los ejes principales (x, y, z).

La otra cuantificación importante derivada del CAD es la AF, que se calcula como:

$$AF = \frac{\sqrt{3 \left((\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2 \right)}}{\sqrt{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$$

El uso del eigenvector principal del tensor en cada vóxel permite la realización de reconstrucciones tridimensionales mediante las que se puede estimar el recorrido, disposición, morfología y demás características de los distintos haces de sustancia blanca, esta técnica muestra de forma tridimensional los datos obtenidos en el tensor de difusión (Nucifora, Verma et al. 2007).

Estudio

Antecedentes

Diversos estudios de ITD han revelado anormalidades en la microestructura de las fibras de sustancia blanca de pacientes con esquizofrenia al evidenciar reducción en el índice de anisotropía fraccional (Kanaan, Kim et al. 2005; Kubicki, McCarley et al. 2005; Kubicki, Park et al. 2005; Ellison-Wright and Bullmore 2009; White, Ehrlich et al. 2013). En una revisión sistemática reciente realizada en estudios describiendo pacientes en estadios tempranos de la esquizofrenia (Peters and Karlsgodt 2015) se encontraron resultados contradictorios: algunos estudios no mostraban diferencias entre los pacientes y los individuos sanos (Peters, Blaas et al. 2010; Kong, Ouyang et al. 2011; Collinson, Gan et al. 2014), mientras que otros describen anormalidades en las sustancia blanca de este tipo de pacientes en comparación con sujetos sanos (Cheung, Cheung et al. 2008; Luck, Buchy et al. 2011; Guo, Liu et al. 2012; Lee, Smith et al. 2012; Chen, Chen et al. 2013; Lee, Kubicki et al. 2013; Mandl, Rais et al. 2013; Fitzsimmons, Hamoda et al. 2014). Algunos de los factores que probablemente contribuyeron a estos resultados son la variabilidad en el estado de medicación del paciente, el tiempo de evolución de los síntomas, el método de análisis de las imágenes, entre otros (Peters and Karlsgodt 2015).

Con la finalidad de eliminar algunas de las variables confusas anteriormente mencionadas, se han realizado varios estudios de ITD en pacientes con PEP que nunca antes recibieron tratamiento con neurolépticos. Entre los resultados encontramos que algunos estudios reportaron anormalidades en el fascículo longitudinal inferior (Cheung, Cheung et al. 2008; Liu, Lai et al. 2013), fascículo longitudinal superior (Guo, Liu et al. 2012; Mandl, Rais et al. 2013; Filippi, Canu et al. 2014), cápsula interna (Guo, Liu et al. 2012), fascículo uncinado (Mandl, Rais et al. 2013), rodilla y esplenio del cuerpo calloso (Cheung, Cheung et al. 2008; Gasparotti, Valsecchi et al. 2009) y en el fascículo fronto-occipital (Cheung, Cheung et al. 2008; Liu, Lai et al. 2013).

Como se mostró, existen ciertas concordancias en algunos de los tractos de sustancia blanca de varios de estos estudios; sin embargo, algunas de las diferencias no han sido comprobadas (Wang, Cheung et al. 2013). Esto puede ser resultado de la heterogeneidad de la enfermedad, de los diferentes métodos utilizados para la adquisición, del análisis de las imágenes y/o debido al método de análisis estadístico utilizado (Peters and Karlsgodt 2015).

En cuanto a las alteraciones reportadas en la difusividad media en pacientes con esquizofrenia, son muy pocos los artículos en los que se valora este índice. Los resultados de DM obtenidos son un incremento en la DM en las regiones frontal y temporal (Ardekani, Bappal et al. 2005; Rose, Chalk et al. 2006; Shin, Kwon et al. 2006), sin embargo, todos los estudios fueron realizados con pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, los cuales se encontraban recibiendo tratamiento con neurolépticos (Clark, Nuechterlein et al. 2011).

En este estudio, examinamos la microestructura de los tractos de sustancia blanca en pacientes con PEP que nunca habían sido tratados con medicamentos neurolépticos, a través de los índices de ITD, utilizando un resonador de alto teslaje (3 Teslas), así como un método estadístico espacial basado en tractos (Smith, Jenkinson et al. 2006) y un análisis de componentes principales. Se eligió el método de TBSS para el contraste de la AF y DM debido a que el análisis por región de interés (ROI) comúnmente puede tener más errores tipo II (falsos negativos) (Pasternak, Westin et al. 2012) y porque el TBSS también toma en cuenta las distribuciones no-normales de la AF y DM en las regiones del cerebro (Smith, Johansen-Berg et al. 2007).

Objetivos

General

Determinar por medio de ITD la presencia de alteraciones en los tractos de sustancia blanca durante el primer episodio psicótico que presentan pacientes con diagnóstico de esquizofrenia sin que hayan sido expuestos a medicamentos neurolépticos.

Específicos

- Obtener mapas y valores de AF y DM en pacientes que presentan un primer episodio psicótico y que no han recibido tratamiento médico.
- Obtener mapas y valores de AF y DM en sujetos sanos.
- Realizar una comparación entre los mapas y los valores de AF y DM de los pacientes con PEP y los sujetos control y establecer los tractos específicos de sustancia blanca que se encuentran dañados.

Hipótesis

- Los valores de anisotropía fraccional del grupo de pacientes con un primer episodio psicótico estarán disminuidos, mientras que los valores de difusividad media se encontrarán aumentados en comparación con el grupo control.

Metodología

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN) de la Ciudad de México.

Todos los participantes fueron incluidos en el estudio posterior a la firma de un consentimiento informado.

En este estudio participaron 35 pacientes que pertenecían al “Programa de detección y tratamiento del primer episodio psicótico” del departamento de psiquiatría experimental del INNN. El diagnóstico de primer episodio psicótico se realizó mediante los criterios del DSM-IV (APA 1995) (en el momento del estudio era la edición que se encontraba vigente, a la fecha el diagnóstico se realiza utilizando el DSM-5) y se corroboró con el SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM) (First, Spitzer et al. 2002). Se determinó la presencia y severidad de síntomas con la escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay, Fiszbein et al. 1987). Participaron también 35 sujetos sanos, los cuales fueron evaluados de la misma forma que los pacientes con el SCID-I.

Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión de los pacientes

1. Diagnóstico de primer episodio psicótico de acuerdo a los criterios de la asociación psiquiátrica americana considerando DSM-IV y corroborado con SCID-I
2. Edad de 15 a 35 años
3. Ambos géneros
4. Nunca haber tomado medicamentos neurolépticos
5. Presencia de signos y síntomas psicóticos agudos definidos por la escala de signos y síntomas positivos y negativos (PANSS)

Criterios de exclusión de los pacientes

1. Diagnóstico distinto al de esquizofrenia de acuerdo al DSM-IV
2. Uso de medicamentos neurolépticos
3. Riesgo alto de suicidio o de agitación psicomotora
4. Antecedente de abuso y/o dependencia a sustancias farmacológicas
5. Antecedente de enfermedad médica o neurológica (diferente de esquizofrenia)
6. Antecedente de uso de cannabis en la semana previa al estudio
7. Antecedente de traumatismo craneoencefálico
8. Tener implantes metálicos y/o marcapaso que imposibiliten un estudio de IRM
9. Presentar claustrofobia

Criterios de inclusión de los controles:

1. Edad de 15 a 35 años
2. Ambos géneros
3. Haber sido evaluados por un cuestionario clínico general

Criterios de exclusión de los controles:

1. Cualquier diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo al DSM-IV
2. Antecedentes familiares de esquizofrenia
3. Antecedente de abuso y/o dependencia a sustancias farmacológicas
4. Antecedente de enfermedad médica o neurológica (diferente de esquizofrenia)
5. Antecedente de uso de cannabis en la semana previa al estudio
6. Antecedente de traumatismo craneoencefálico
7. Tener implantes metálicos y/o marcapaso que imposibiliten un estudio de IRM
8. Presentar claustrofobia

Todos los participantes fueron sometidos a un examen para detección de drogas (cannabis, cocaína, heroína, opiáceos y benzodiacepinas) en el momento de su inclusión al estudio y una hora previa a la realización del estudio de imagen.

Antes de iniciar el estudio se informó al paciente y a sus familiares acerca del protocolo, se les explicó el tipo de estudio que se realizaría, haciendo hincapié en que no se trataba de exposición a radiación ionizante, ni se usaría medio de contraste. La misma información se dio a los sujetos control. Posterior a ello se obtuvo el consentimiento informado tanto de pacientes como de controles.

Procedimiento

Adquisición de imágenes

Los datos fueron obtenidos en un resonador magnético GE HDxt 3T (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) instalado en el INNN, en la Ciudad de México, utilizando una antena de 8 canales (Invivo, Orlando, FL, USA).

- Para cada participante, se realizaron adquisiciones de imágenes anatómicas de referencia, en el plano axial, con los siguientes parámetros:
 - Secuencia de pulsos= 3DFSPGR
 - Campo de exploración = 256 mm
 - Cortes = 120
 - Matriz = 256 x 256
 - Factor ASSET = 2
 - $T_R = 6.8$ ms
 - $T_E = 1.7$ ms
 - $T_I = 450$ ms
 - Grosor del corte = 1.2 mm

- Se obtuvieron también imágenes por tensor de difusión, cubriendo el total del cerebro y utilizando una secuencia de imagen ecoplanar ponderada a difusión (DW-EPI), con cortes en el plano axial, utilizando los siguientes parámetros:
- Secuencia de pulsos= DWI EPI-SE
 - Campo de exploración = 256 mm
 - Cortes = 60
 - Matriz = 128 x 128
 - Factor ASSET = 2
 - $T_R = 12,000$ ms
 - $T_E = 70$ ms
 - Valor b = 700 s/mm^2
 - Grosor del corte = 2.6 mm
 - Espacio entre cortes: 0 mm
 - Direcciones de difusión: 35 no colineales y 1 no ponderada a difusión

Análisis de las imágenes

Preprocesamiento de los datos

Los datos fueron preprocesados utilizando el método FDT (FMRIB Diffusion Toolbox, por sus siglas en inglés), el cual forma parte del software de FSL (*Functional MRI of the Brain Software Library*) (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) (Smith, Jenkinson et al. 2004).

Los pasos que se llevaron a cabo fueron los siguientes:

1. Cada grupo de datos fue corregido por las corrientes inducidas y por los movimientos de cabeza de los sujetos al momento del estudio, para ello se utilizó un correregistro con el primer volumen de cada serie de imágenes.

2. Se recortó cualquier imagen que no correspondiera a tejido cerebral utilizando la herramienta de extracción cerebral.
3. Se estimó el tensor de difusión para cada vóxel utilizando el algoritmo de ajuste lineal multivariado.
4. Los valores de AF y DM fueron calculados utilizando los eigenvalores de la matriz del tensor de difusión.
5. Por último, utilizando el mismo software se generaron los mapas de AF y DM.

Análisis TBSS

El análisis de las imágenes de AF y DM se realizó utilizando el método TBSS (*Tract Based Spatial Statistics*, por sus siglas en ingles), versión 1.2 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsl4.0/tbss/index>). Este es un método que permite realizar un análisis de la ITD y forma parte del software FMRIB Software Library (FSL), entre sus ventajas se encuentra que supera algunas de las deficiencias de otros métodos de análisis de ITD basados en morfometría basada en vóxel (VBM, por sus siglas en inglés), ya que mejorar la sensibilidad y la interpretabilidad de los análisis de los estudios de imágenes de difusión multisujeto (Lochner, Fouché et al. 2012).

Para el análisis, los mapas de AF se normalizaron con base al espacio estándar del Instituto Neurológico de Montreal (MNI, por sus siglas en inglés). Cada mapa se proyectó en un esqueleto estándar promedio de AF con la finalidad de crear un mapa eskeletonizado de AF, esto se realizó adelgazando el área alrededor del esqueleto; este método determino el valor local más alto de AF y le asignó este valor al vóxel correspondiente de la estructura del esqueleto. Para este análisis se eligió un umbral de 0.2 de AF (Figura 6). El mismo procedimiento se realizó utilizando el mapa de DM.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan en términos de medias y desviaciones estándar ($\pm$ SD). Las características demográficas y clínicas se compararon entre el grupo de controles y el grupo de PEP. Las diferencias grupales en estas variables se exploraron utilizando la prueba χ^2 de Pearson, la prueba exacta de Fisher o pruebas T-test independientes, de acuerdo a cada caso. Estas comparaciones estadísticas se llevaron a cabo con un nivel de significancia de $p < 0.05$.

Las correlaciones parciales entre tractos con diferencias en la AF entre ambos grupos y las medidas clínicas (PANSS: positivo, negativo y subescalas generales) se realizaron utilizando la prueba rho de Spearman. Este análisis se restringió a los tractos que mostraron una diferencia significativa entre el grupo de controles y el grupo de pacientes con PEP.

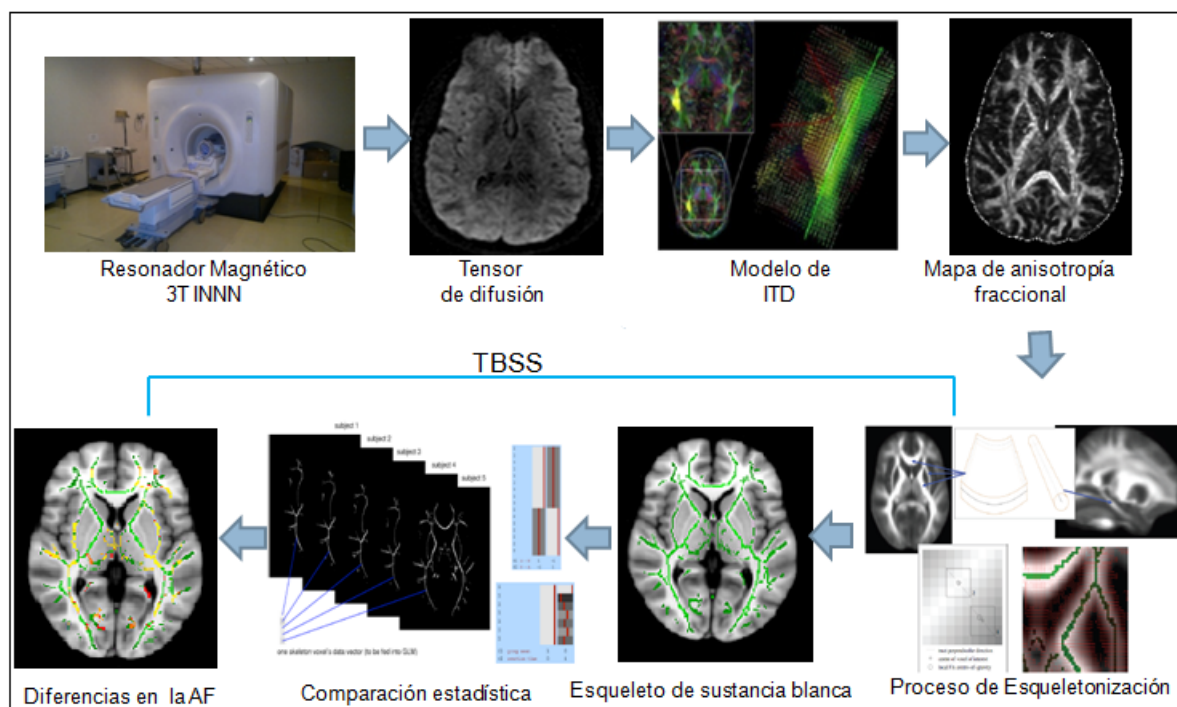


Figura 6. Resumen del preprocesamiento de las imágenes y del análisis de TBSS utilizando el software FSL.

Para evaluar las diferencias en la AF y DM entre el grupo control y el grupo de PEP, se utilizó TBSS (Chung, Pelletier et al. 2008; Astrakas and Argyropoulou 2010). Este análisis se basa en permutaciones de inferencias no paramétricas dentro del marco del modelo lineal general (Nichols and Holmes 2002). Para este estudio en particular, se utilizaron 10,000 permutaciones, incluyendo corrección completa para múltiples comparaciones en el espacio. Se realizaron dos pruebas-T comparando el grupo control y el grupo de pacientes con PEP para cada valor de AF y DM en los vóxeles de todo el cerebro, con un umbral de $p < 0.05$ (corregido).

Se realizó un segundo análisis para la AF, utilizando una técnica que usa mapas de agrupación, basados en el Atlas de Tractografía de sustancia blanca de del ICBM-DTI-81 (International Consortium of Brain Mapping, por sus siglas en inglés) (Mori, Oishi et al. 2009). Estas técnicas permitieron evaluar los valores de AF en 48 tractos específicos de sustancia blanca. Para complementar este análisis se realizó una prueba-T para comparar cada uno de los tractos entre ambos grupos y evidenciar aquellos con diferencias significativas.

Finalmente, como el número de variables era muy amplio, decidimos utilizar la parcelación propuesta por Mori et al. (Mori, Oishi et al. 2008), como marco de referencia para ver de qué forma se agrupaba la varianza de la AF en los pacientes con PEP; el método estadístico seleccionado para reducir los tractos con diferencias significativas entre los grupos fue el Análisis de Componentes Principales (ACP). El ACP es una técnica estadística que es utilizada para reducir la dimensionalidad de un conjunto de datos. Intuitivamente esta técnica sirve para hallar las casusas de la variabilidad de un conjunto de datos y ordenarlos por importancia (Anexo 1).

Se realizó una rotación Varimax para entender cómo se describía la varianza. Se utilizó este método porque simplifica la interpretación de los datos (Bryant and Yarnold 1995), ya que cada factor representa solo un pequeño número de variables. Corregimos el umbral de los eigenvalores mayor que 1 como el criterio de la extracción del factor y

sólo aquellos elementos con valores mayores de 0.40, fueron retenidos y asignados a factores (Anexo 2).

Utilizamos el método de FWER (Family Wise Error Rate, por sus siglas en inglés) con la finalidad de corregir por múltiples comparaciones.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS (Statistical Product and Service Solutions, por sus siglas en inglés) versión 17 (Pardo and Ruiz 2002).

Resultados

Características demográficas y clínicas.

En este estudio participaron 35 pacientes con diagnóstico de primer episodio psicótico y 35 sujetos sanos; en cada grupo se encontraba un total de 22 hombres y 13 mujeres pareados por edad, género y lateralidad.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la muestra.

	Grupo control	Grupo con PEP
Edad ($\pm$ SD) en años	24.54 (6.27)	24.60 (6.24)
Género (masculino/femenino)	22/13	22/13
Educación ($\pm$ SD) en años	15.09 (3.76)	11.14 (3.21)
Lateralidad (derecha/izquierda)	35/0	35/0
Uso de tabaco	11/35	11/35
Uso de cannabis	5/35	6/35
Duración de la psicosis sin tratamiento ($\pm$ SD) en semanas	-	25.14(23.59)
Puntuación en escala PANSS: síntomas positivos ($\pm$ SD)	-	23.03 (4.36)
Puntuación en escala PANSS: síntomas negativos ($\pm$ SD)	-	24.66 (5.69)
Puntuación en escala PANSS: síntomas generales ($\pm$ SD)	-	49.54 (9.75)

PEP, primer episodio psicótico; PANSS, escala sindrómica de signos positivos y negativos.

El nivel de educación fue mayor en el número de controles comparado con el grupo de PEP [$t(68) = 4.71$, $p < 0.001$].

Los pacientes con PEP y el grupo control eran similares en edad, género, lateralidad y en uso de tabaco y cannabis (tabla 1).

La puntuación total de la escala PANSS para el grupo de los pacientes con PEP fue de 97.23 ± 16.1 .

Medidas de difusión

Los resultados del análisis de la ITD en los tractos de sustancia blanca a través de todo el cerebro muestran una reducción de la AF en el grupo de pacientes con PEP comparado con el grupo de controles (Figura 7). No se observaron alteraciones en el índice de DM entre el grupo de pacientes y el grupo de controles.

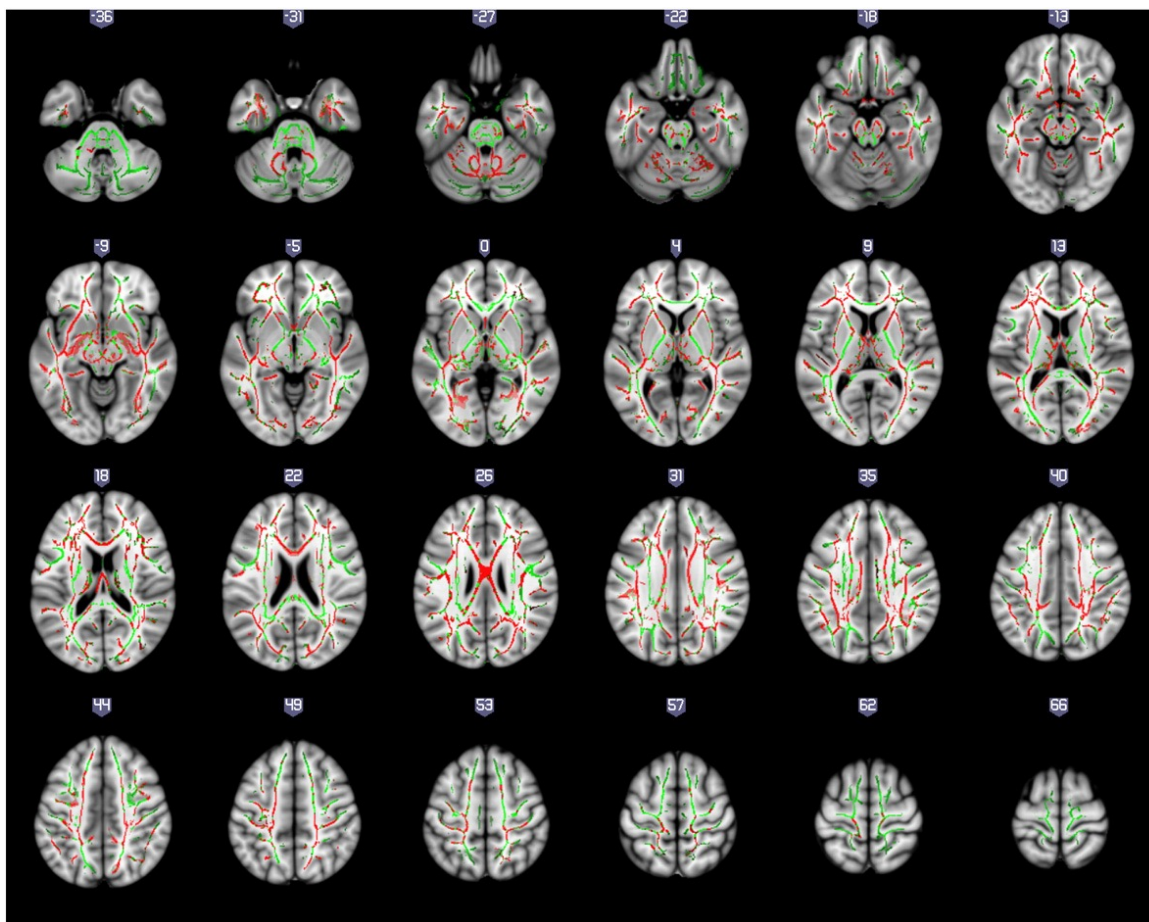


Figura 7. Mapas de AF donde se muestran en rojo los tractos que presentan una disminución significativa en la AF del grupo de pacientes con PEP en comparación con el grupo de controles. Las regiones en verde representan los tractos donde no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos. Los resultados se encuentran sobrepuestos en la plantilla del esqueleto de AF media del Instituto Neurológico de Montreal.

Fueron múltiples los tractos de sustancia blanca donde se encontró una disminución en la AF en el grupo de pacientes en comparación con el grupo control, estos tractos se encontraban distribuidos en todos los lóbulos de ambos hemisferios cerebrales, aunque gran parte de los tractos alterados coincidían en el lóbulo derecho y el izquierdo, no se encontraba una distribución simétrica entre los tractos que presentaban dicha alteración, tampoco se encontró predominio en alguno de los lóbulos. Se observó también una reducción de la AF en algunos tractos del cerebelo (Figura 7).

Para caracterizar de forma más adecuada los tractos donde se encontraba disminución de la AF en el grupo de pacientes con PEP en comparación con el grupo control, se realizó un segundo análisis utilizando el Atlas del ICBM-DTI-81 (Tabla 2).

A través del análisis con los mapas de agrupación se encontraron diferencias significativas en veintidós de los 48 tractos valorados (Tabla 3, Figura 8).

Los resultados de la AF en los mapas analizados con TBSS y los analizados a través de los mapas de agrupación donde se utilizó el Atlas del ICBM-DTI-81 presentaron gran similitud en los tractos que mostraron valores menores en el grupo de pacientes con PEP.

Los resultados obtenidos de AF se correlacionaron con las características demográficas y clínicas de los pacientes con PEP, encontrando lo siguiente:

- Los resultados de las comparaciones de AF entre ambos grupos no cambiaron independientemente de si el nivel de educación fue o no incluido como covariable.
- No se encontró una correlación significativa entre los valores de AF y la edad de inicio o el tiempo de duración de los síntomas.
- Se encontró una correlación entre la puntuación obtenida de los síntomas negativos de la escala PANSS y los valores de AF en la capsula externa derecha

de los pacientes ($r = -0.363$, $p = 0.03$); sin embargo, esta correlación no fue significativa después de la corrección por múltiples comparaciones.

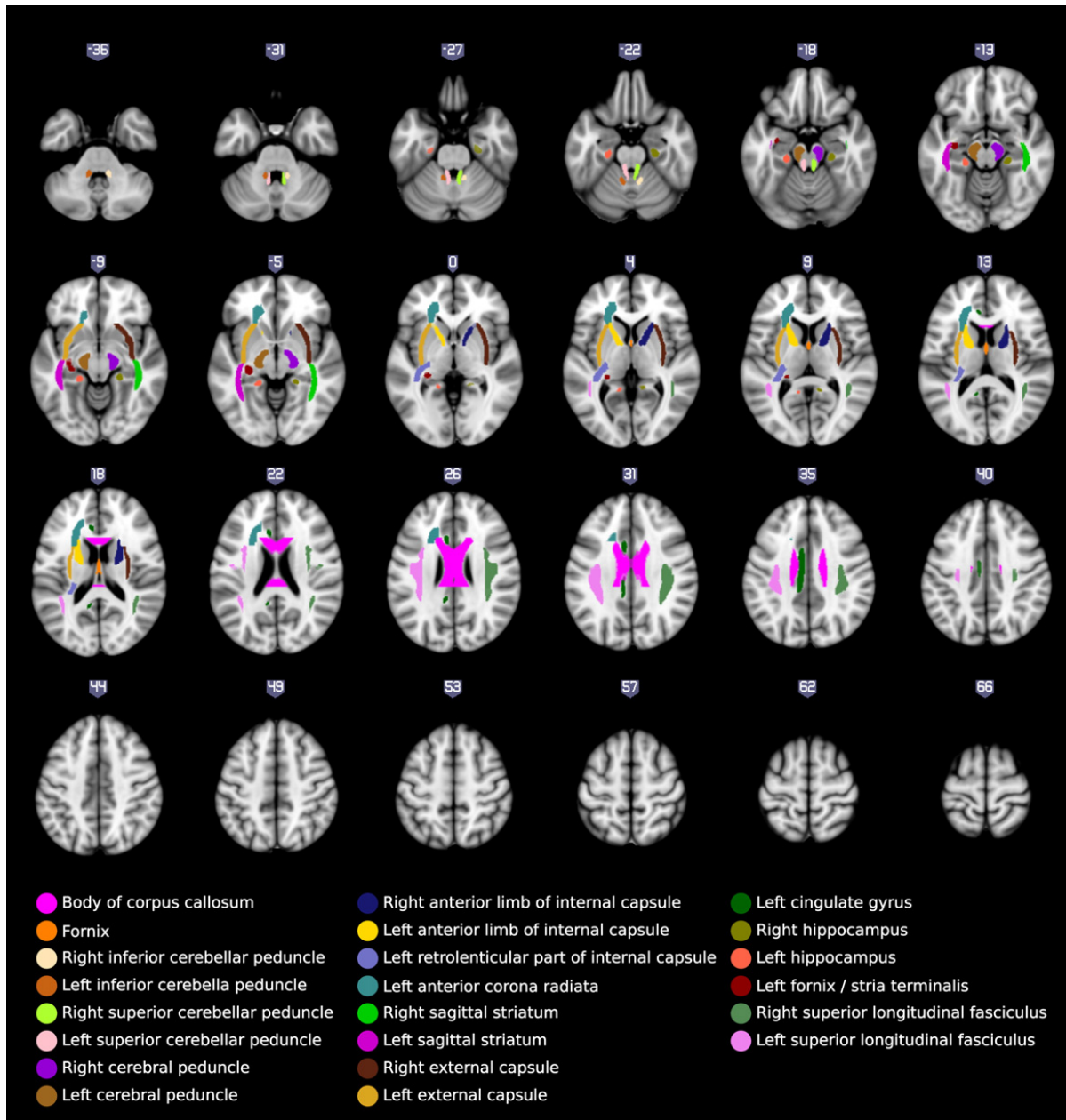


Figura 8. Esquematzación de los veintidós tractos de sustancia blanca en los que se encontró una disminución significativa en la AF del grupo de pacientes con PEP en comparación con el grupo control. Los resultados se encuentran sobrepuestos en la plantilla del esqueleto de AF media del Instituto Neurológico de Montreal.

Tabla 2. Tractos de sustancia blanca del Atlas del ICBM-DTI-81.

Tracto		Tracto	
1	Pedúnculo cerebelar medio	25	Parte superior der de la corona radiada
2	Tracto pontino	26	Parte superior izq de la corona radiada
3	Rodilla del cuerpo calloso	27	Parte posterior der de la corona radiada
4	Cuerpo del cuerpo calloso	28	Parte posterior izq de la corona radiada
5	Esplenio del cuerpo calloso	29	Radiación talámica posterior der
6	Fórnix (columna y cuerpo)	30	Radiación talámica posterior izq
7	Tracto corticoespinal der	31	Estrato sagital der *
8	Tracto corticoespinal izq	32	Estrato sagital izq*
9	Lemnisco medial der	33	Cápsula externa der
10	Lemnisco medial izq	34	Cápsula externa izq
11	Pedúnculo cerebelar inferior der	35	Cíngulo (giro) der
12	Pedúnculo cerebelar inferior izq	36	Cíngulo (giro) izq
13	Pedúnculo cerebelar superior der	37	Cíngulo (hipocampo) der
14	Pedúnculo cerebelar superior izq	38	Cíngulo (hipocampo) izq
15	Pedúnculo cerebral der	39	Fórnix (crura)/estria terminal der
16	Pedúnculo cerebral izq	40	Fórnix (crura)/estria terminal izq
17	Brazo anterior de la cápsula int der	41	Fascículo longitudinal superior der
18	Brazo anterior de la cápsula int izq	42	Fascículo longitudinal superior izq
19	Brazo posterior de la cápsula int der	43	Fascículo fronto-occipital superior der
20	Brazo posterior de la cápsula int izq	44	Fascículo fronto-occipital superior izq
21	Parte retrolenticular de la cápsula interna der	45	Fascículo uncinado der
22	Parte retrolenticular de la cápsula interna izq	46	Fascículo uncinado izq
23	Parte anterior der de la corona radiada	47	Tapetum der del cerebro
24	Parte anterior izq de la corona radiada	48	Tapetum izq del cerebro

Der, derecho; Izq, izquierdo; Int, interna; * incluyendo los fascículos longitudinal inferior y fronto-occipital inferior.

Tabla 3. Valores de AF de los tractos de sustancia blanca en los cuales se encontró una disminución significativa en el grupo de pacientes con PEP en comparación con el grupo control, los tractos corresponden al Atlas del ICBM-DTI-81.

Tracto	Lado	AF	Media	T	P
		Controles	Pacientes PEP		
Cuerpo del cuerpo calloso	-	0.583 ± 0.017	0.566 ± 0.029	3.130	0.030
Fórnix (columna y cuerpo del fórnix)	-	0.415 ± 0.045	0.383 ± 0.042	3.092	0.003
Pedúnculo cerebelar inferior	Der	0.501 ± 0.022	0.479 ± 0.031	3.431	0.001
Pedúnculo cerebelar inferior	Izq	0.506 ± 0.019	0.484 ± 0.029	3.671	<0.0001
Pedúnculo cerebelar superior	Der	0.546 ± 0.028	0.527 ± 0.024	3.177	0.002
Pedúnculo cerebelar superior	Izq	0.514 ± 0.025	0.497 ± 0.020	3.067	0.003
Pedúnculo cerebral	Der	0.631 ± 0.023	0.617 ± 0.019	2.820	0.006
Pedúnculo cerebral	Izq	0.635 ± 0.020	0.618 ± 0.020	3.714	<0.0001
Brazo anterior de la cápsula interna	Der	0.533 ± 0.021	0.522 ± 0.021	2.211	0.030
Brazo anterior de la cápsula interna	Izq	0.518 ± 0.019	0.508 ± 0.017	2.237	0.029
Parte reticular de la cápsula interna	Izq	0.561 ± 0.025	0.547 ± 0.023	2.446	0.017
Porción anterior de la corona radiada	Izq	0.432 ± 0.020	0.421 ± 0.021	2.183	0.033
Estrato sagital (incluyendo fascículo longitudinal inferior y fascículo fronto-occipital inferior)	Der	0.513 ± 0.023	0.495 ± 0.020	3.617	0.001
Estrato sagital (incluyendo fascículo longitudinal inferior y fascículo fronto-occipital inferior)	Izq	0.477 ± 0.018	0.462 ± 0.019	3.533	0.001
Cápsula externa	Der	0.386 ± 0.015	0.378 ± 0.015	2.260	0.027
Cápsula externa	Izq	0.396 ± 0.013	0.386 ± 0.014	3.280	0.002
Cíngulo (giro del cíngulo)	Izq	0.486 ± 0.031	0.466 ± 0.032	2.727	0.008
Cíngulo (hipocampo)	Der	0.386 ± 0.032	0.354 ± 0.026	4.577	<0.0001
Cíngulo (hipocampo)	Izq	0.381 ± 0.029	0.349 ± 0.025	4.990	<0.0001
Fórnix/estría terminal	Izq	0.492 ± 0.027	0.477 ± 0.026	2.241	0.028
Fascículo longitudinal superior	Der	0.447 ± 0.020	0.436 ± 0.020	2.172	0.033
Fascículo longitudinal superior	Izq	0.438 ± 0.019	0.426 ± 0.017	2.810	0.006

AF, anisotropía fraccional; PEP, primer episodio de psicosis; Der, derecho; Izq, izquierdo.

Análisis de componentes principales (ACP)

Para la realización de este análisis utilizamos la clasificación propuesta por Mori et al. (Mori, Oishi et al. 2008), en su estudio de imagen por tensor de difusión en el que se clasifican a las fibras de sustancia blanca de acuerdo a su función y se dividen en cuatro grupos:

- Fibras de proyección
- Fibras de asociación
- Fibras comisurales
- Tractos del tallo

Como resultado principal, el análisis confirmó que la varianza de la AF estaba apropiadamente distribuida en cuatro factores que representaban la división teórica de las fibras (proyección, asociación, comisurales y tractos del tallo); se observó una distribución correspondiente especialmente con el ACP del grupo de los pacientes con PEP.

ACP del grupo de pacientes con PEP

La AF del grupo de pacientes con PEP fue descrita por los cuatro diferentes factores asociados a los grupos de fibras (Tabla 4).

El primer factor agrupó todas las variables de las fibras de proyección y el cuarto factor agrupó todos los tractos del tallo, mostrando una alta correlación entre cada tipo de fibras y los factores propuestos. Las fibras de asociación fueron descritas por los factores 2 y 3. También, se observó que las variables de las fibras de asociación y de los tractos del tallo fueron separados entre sí y explicados por sus factores correspondientes.

Tabla 4. Peso de los factores de la anisotropía fraccional regional en el modelo Varimax de cuatro factores en el grupo de pacientes con primer episodio psicótico.

División	Región	Lado				
			1	2	3	4
Fibras de proyección	Brazo anterior de la cápsula interna	Izq	0.894			
Fibras de proyección	Pedúnculo cerebral	Der	0.618			
Fibras de proyección	Brazo anterior de la cápsula interna	Der	0.803			
Fibras de proyección	Pedúnculo cerebral	Izq	0.712			
Fibras de proyección	Porción anterior de la corona radiada	Izq	0.592			
Fibras de proyección	Parte reticular de la cápsula interna	Izq	0.752			
Fibras comisurales	Cuerpo del cuerpo calloso	-		0.451		
Fibras de asociación	Cápsula externa	Der			0.677	
Fibras de asociación	Cíngulo (giro del cíngulo)	Izq			0.715	
Fibras de asociación	Estrato sagital	Der		0.659		
Fibras de asociación	Estrato sagital	Izq		0.768		
Fibras de asociación	Fascículo longitudinal superior	Der	0.633			
Fibras de asociación	Fascículo longitudinal superior	Izq			0.539	
Fibras de asociación	Cíngulo (hipocampo)	Der		0.579		
Fibras de asociación	Cíngulo (hipocampo)	Izq		0.649		
Fibras de asociación	Fórnix/estría terminal	Izq		0.635		
Fibras de asociación	Cápsula externa	Izq			0.721	
Fibras de asociación	Fórnix (columna y cuerpo del fórnix)	-		0.599		
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebelar inferior	Der				0.670
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebelar inferior	Izq				0.655
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebelar superior	Der				0.811
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebelar superior	Der				0.905
Eigenvalor			5.0	3.4	3.2	2.9
Varianza (%)			22.9	15.5	14.7	13.4

Der derecho; Izq, izquierdo.

ACP del grupo control

La AF del grupo control fue descrita por cuatro factores (Tabla 5); sin embargo, el grupo de fibras no fue claramente separado:

- La mayoría de las fibras de proyección fueron bien descritas por el primer factor, excepto la parte anterior izquierda de la corona radiada que se ubicó en el factor 2.
- Las fibras de asociación fueron descritas por los primeros tres factores.
- Dentro de las fibras comisurales solo se encontró el cuerpo del cuerpo calloso.
- Los tractos del tallo están representados por el primer y el cuarto factor.

ACP del grupo de pacientes con PEP vs ACP del grupo control

La composición de los factores obtenida por la rotación del ACP fue cualitativamente diferente entre controles y pacientes. La varianza total incluida en el grupo control fue de 66.2% y en el grupo de pacientes fue del 66.5%. En ambos grupos, el factor que describió la mayor varianza correspondió a las fibras de proyección. Esto significa que los valores de AF en las fibras de proyección tienen una mayor correlación entre ellas en contraste con los valores localizados en diferentes factores, mostrando que hay un grupo de fibras que, con la técnica de ITD, se comportan de una manera muy similar.

La varianza explicada por el primer factor en el grupo de pacientes PEP fue de 22.9%, y la varianza en el grupo control fue de 27.1%. En el análisis de los dos modelos, podemos ver que la división propuesta por Mori et al. (Mori, Oishi et al. 2008) es más aparente en el ACP del grupo de pacientes PEP que en el ACP del grupo de controles.

Ninguna correlación se observó entre la AF promedio para cada composición del factor y la puntuación del PANSS en el grupo de pacientes con PEP.

Tabla 5. Peso de los factores de la anisotropía fraccional regional en el modelo Varimax de cuatro factores en el grupo de controles sanos.

División	Región	Lado	Factores			
			1	2	3	4
Fibras de proyección	Brazo anterior de la cápsula interna	Izq	0.850			
Fibras de proyección	Pedúnculo cerebral	Der	0.783			
Fibras de proyección	Brazo anterior de la cápsula interna	Der	0.757			
Fibras de proyección	Pedúnculo cerebral	Izq	0.718			
Fibras de proyección	Porción anterior de la corona radiada	Izq	0.653			
Fibras de proyección	Parte reticular de la cápsula interna	Izq		0.795		
Fibras comisurales	Cuerpo del cuerpo calloso	-	0.549			
Fibras de asociación	Cápsula externa	Der	0.727			
Fibras de asociación	Cíngulo (giro del cíngulo)	Izq	0.569			
Fibras de asociación	Estrato sagital	Der		0.746		
Fibras de asociación	Estrato sagital	Izq		0.764		
Fibras de asociación	Fascículo longitudinal superior	Der		0.550		
Fibras de asociación	Fascículo longitudinal superior	Izq		0.786		
Fibras de asociación	Cíngulo (hipocampo)	Der			0.863	
Fibras de asociación	Cíngulo (hipocampo)	Izq			0.839	
Fibras de asociación	Fórnix/estría terminal	Izq			0.561	
Fibras de asociación	Cápsula externa	Izq			NA	
Fibras de asociación	Fórnix (columna y cuerpo del fórnix)	-				0.532
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebelar inferior	Der				0.678
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebelar inferior	Izq				0.679
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebelar superior	Der	0.630			
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebelar superior	Izq	0.673			
Eigenvalor			5.7	3.9	2.6	1.8
Varianza (%)			27.1	18.4	12.2	8.5

Der, derecho; Izq, izquierdo.

Discusión

La anisotropía fraccional es un índice de la imagen por tensor de difusión que proporciona información sobre los cambios en la microestructura del tejido nervioso, diferencias en los valores de este índice en la sustancia blanca traducen alteraciones en su integridad (Basser and Pierpaoli 1996; Beaulieu 2002).

Nuestros resultados, muestran extensas alteraciones en la sustancia blanca en pacientes con un primer episodio psicótico nunca antes tratados con medicamentos neurolépticos. Algunas de estas alteraciones habían sido ya descritas en estudios previos, donde se habían encontrado cambios en la anisotropía fraccional entre pacientes y controles en el cuerpo calloso, en la cápsula interna, en el fascículo uncinado, en los fascículos longitudinal superior y fascículo fronto occipital (Cheung, Cheung et al. 2008; Guo, Liu et al. 2012; Liu, Lai et al. 2013; Mandl, Rais et al. 2013; Wang, Cheung et al. 2013; Filippi, Canu et al. 2014), sin embargo estas alteraciones no eran consistentes en todos los estudios. Con nuestro trabajo pudimos corroborar la presencia de estas alteraciones en los pacientes con PEP, excepto en el fascículo uncinado, encontramos también alteraciones de algunos otros tractos que a nuestro saber no se habían documentado, tales como el fórnix, el cíngulo, la corona radiada, el pedúnculo cerebral y cerebelar y en la cápsula externa.

Se sugiere con estos resultados, que las alteraciones en la sustancia blanca de los pacientes con PEP ocurren antes de la exposición a los neurolépticos y muy probablemente en los primeros años de vida de los sujetos con predisposición a esquizofrenia, posiblemente aun antes de que se presente el primer episodio psicótico, apoyando así, la idea de que la esquizofrenia es una enfermedad del neurodesarrollo donde los factores genéticos y ambientales interactúan tempranamente en el desarrollo para producir un fenotipo de déficit intelectual y emocional consolidado en la infancia y desencadenado en la adolescencia debido a los múltiples cambios que esta etapa genera, especialmente a nivel de la actividad dopaminérgica, propia de la peri-adolescencia, la

cual puede llevar a estados hiperglutamatérgicos. Estos datos apoyan la hipótesis que sugiere que niveles excesivos de glutamato y glutamina pueden provocar una disfunción dendrítica que aunada a las alteraciones estructurales ya existentes podrían jugar un papel importante en la fisiopatología de la esquizofrenia (Paz 2005), principalmente en los estadios iniciales de la enfermedad, los cuales se han relacionado con la inducción de estados hiperglutamatérgicos (Théberge, Bartha et al. 2002), se ha evidenciado también un incremento en las concentraciones de GABA (Kegeles 2012), los cuales están relacionados a su vez, con los estados incipientes de la enfermedad (de la fuente-Sandoval 2016), generalmente caracterizados por déficit cognitivo. Estos niveles incrementados de glutamato y GABA no han sido documentados en los estadios crónicos, por el contrario, se han evidenciado estados hipo-glutamatergicos, por lo que es posible que los estadios crónicos de la enfermedad puedan estar relacionado con el paso de estados hiper a estados hipo-glutamatergicos, los cuales también están mediados por la dopamina (Paz 2005) y es posible que las manifestaciones clínicas de los estadios crónicos se deban a este efecto (Théberge, Al-Semaan et al. 2003).

De los cuarenta y ocho tractos de sustancia blanca analizados en este estudio encontramos que veintidós de ellos presentaban alteraciones, para poder explicar mejor la diferencia en estos tractos entre el grupo de pacientes PEP y el grupo de controles utilizamos un análisis de componentes principales (ACP), para ello utilizamos la clasificación de las fibras de sustancia blanca propuesta por Mori et al. (Mori, Oishi et al. 2008), esta clasificación divide las fibras en cuatro grupos: fibras de asociación, fibras comisurales, fibras de proyección y tractos del tallo. Este análisis confirmó que la varianza de la AF estaba apropiadamente distribuida en cuatro factores que representaban la división teórica de las fibras, sin embargo, mostró que la composición de factores es cualitativamente diferente en los pacientes PEP que en los controles.

Los cuatro grupos de fibras analizados tienen una función específica de acuerdo a su localización anatómica, las fibras de asociación conectan y transmiten los impulsos nerviosos entre las circunvalaciones del mismo hemisferio, las fibras comisurales

transmiten los impulsos nerviosos entre las circunvoluciones de un hemisferio cerebral al hemisferio opuesto, las fibras de proyección se extienden entre la corteza cerebral y las formaciones inferiores del SNC, finalmente los tractos del tallo conectan el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo con la médula espinal. Alteraciones en estas fibras se han relacionado con algunos síntomas de la esquizofrenia.

Las fibras de asociación han sido relacionadas con la presencia de abulia, anhedonia y apatía en la esquizofrenia, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad (Paillere-Martinot, Caclin et al. 2001; Fujiwara, Namiki et al. 2007). La anomalía dentro de los tractos temporolímbicos puede también afectar el procesamiento heteromodal de la información, incluyendo procesos tales como la atención, ejecución de funciones, funciones de mnemotecnia y de abstracción. El involucro del fórnix puede afectar la memoria de corto plazo y la formación de nuevas memorias, características que han sido observadas en los pacientes con esquizofrenia (Fitzsimmons, Kubicki et al. 2009).

El daño en las fibras comisurales, dentro de las cuales la principal es el cuerpo calloso, se ha relacionado al igual que en las fibras de asociación con la presencia de síntomas negativos (Woodruff 1997), sin embargo, existen estudios que han demostrado que la presencia de un cuerpo calloso de mayor tamaño en los pacientes con esquizofrenia se ha correlacionado con un inicio más temprano de la enfermedad, con una mayor cantidad de síntomas positivos y con un peor pronóstico (Jacobsen 1997).

Las fibras de proyección juegan un papel importante en el procesamiento, coordinación e integración de las entradas y salidas perceptuales, una disrupción en estas conexiones se ha hipotetizado que contribuyen significativamente a los disturbios neuropsicológicos vistos en la esquizofrenia (Spoletini, Cherubini et al. 2009).

Alteraciones en los tractos del tallo cerebral dentro de los cuales encontramos los pedúnculos cerebelosos superior e inferior pueden ayudar a explicar el alto grado de la inestabilidad postural en los pacientes con esquizofrenia, comparados con individuos

sanos (Caligiuri and Lohr 1994; Marvel, Schwartz et al. 2004; Kent, Hong et al. 2012). Wang et al. (Wang, Sun et al. 2003) estudiaron especialmente la AF de los pedúnculos cerebelosos en pacientes con esquizofrenia y no encontraron ninguna diferencia con los controles. Sin embargo, este estudio incluía pacientes con esquizofrenia medicados y el tamaño de la muestra era mucho menor que el utilizado en el presente estudio.

No se encontró ninguna diferencia en los valores de la difusividad media entre los pacientes con PEP y los controles. A la fecha los estudios en los que se reportan alteraciones en este índice son muy pocos y son estudios realizados en estadios crónicos de la esquizofrenia. Este índice presenta una alta sensibilidad pero baja especificidad (Clark 2011), probablemente es por ello que en los estadios iniciales de la enfermedad, donde las alteraciones no son tan severas como en los estadios crónicos, no se logran identificar las diferencias entre los sujetos sanos y los pacientes.

Conclusiones

En nuestro saber, este estudio de ITD es el primero que se realiza para investigar la integridad de las fibras de sustancia blanca en pacientes PEP nunca antes medicados comparados con sujetos control en un resonador de 3T, utilizando TBSS y ACP. Algunos estudios se han realizado con pacientes PEP nunca antes medicados, pero han utilizado diferentes métodos de análisis de las imágenes (Mandl, Rais et al. 2013; Wang, Cheung et al. 2013) o no se han realizado en equipos de alto teslaje (Cheung, Cheung et al. 2008; Gasparotti, Valsecchi et al. 2009; Mandl, Rais et al. 2013; Filippi, Canu et al. 2014). Por otra parte, nuestro estudio utilizó un ACP basado en la clasificación funcional de las fibras de sustancia blanca.

Los equipos de alto teslaje muestran gran ventaja con respecto a equipos de menor teslaje por su mejor resolución y capacidad para adquirir un mayor número de direcciones de ITD en un menor tiempo, lo que facilita la realización de estudios en pacientes con alteraciones psiquiátricas.

La combinación de un análisis basado en vóxeles de la AF con TBSS ha mostrado que mejora la sensibilidad, objetividad e interpretabilidad del análisis, incluyendo ITD multisujeto para comparación de grupos y ha mostrado más sensibilidad que el análisis de las regiones de interés (ROI) en detectar cambios en la sustancia blanca (Focke, Yogarajah et al. 2008).

El ACP en este estudio nos ayudó a explicar la diferencia en los tractos de sustancia blanca entre el grupo de pacientes PEP y el grupo de controles en términos de un número limitado de factores fundamentales.

La suma de estos tres factores (mayor teslaje, análisis TBSS y análisis ACP), permitió valorar de manera más adecuada los tractos de sustancia blanca en los que se encontraban alteraciones en los pacientes con PEP.

El presente estudio tiene varias limitaciones. Primero, no incluimos evaluaciones cognitivas; por lo tanto, no fue posible explorar la relación entre las alteraciones en la sustancia blanca y el funcionamiento cognitivo. Segundo, los grupos no pudieron ser pareados por escolaridad; los niveles de educación fueron mayores en el grupo control que en el grupo de los pacientes con PEP, lo cual es una observación común, aún cuando los padres de los pacientes con PEP puedan tener una escolaridad mayor. A pesar de ello, los resultados no variaron si se incluían o no el nivel de educación como una covariable del análisis.

Estudios futuros deberían integrar técnicas de imagen de las fibras de sustancia blanca para ayudar a descifrar que componentes específicos de la sustancia blanca (ej. mielina, axones, membrana celular) se encuentran dañados en la esquizofrenia.

Con este estudio nos unimos a un amplio cuerpo literario que enfatiza la necesidad de tratamientos que tengan como blanco la estructura y función de las fibras de sustancia blanca en pacientes con riesgo de presentar esquizofrenia.

Anexos

Anexo 1. Análisis de Componente Principal (ACP)

El ACP es una técnica estadística utilizada para reducir la dimensionalidad de un conjunto de datos. Técnicamente, el ACP busca la proyección según la cual los datos queden mejor representados en términos de mínimos cuadrados. El ACP se emplea sobre todo en análisis exploratorio de datos y para construir modelos predictivos. El ACP realiza el cálculo de la descomposición en autovalores de la matriz de covarianza, normalmente tras centrar los datos en la media de cada atributo.

Este análisis construye una transformación lineal que escoge un nuevo sistema de coordenadas para el conjunto original de datos en el cual la varianza de mayor tamaño del conjunto de datos es capturada en el primer eje (o primer componente principal), la segunda varianza más grande es el segundo eje, y así sucesivamente. Para construir esta transformación lineal debe construirse primero la matriz de covarianza o matriz de coeficientes de correlación. Debido a la simetría de esta matriz existe una base completa de vectores propios de la misma. La transformación que lleva de las antiguas coordenadas a las coordenadas de la nueva base es precisamente la transformación lineal necesaria para reducir la dimensionalidad de datos. Además las coordenadas en la nueva base dan la composición en factores subyacentes de los datos iniciales (Smith 2002).

Fases de un análisis de componentes principales

Análisis de la matriz de correlaciones

Un ACP tiene sentido si existen altas correlaciones entre las variables, ya que esto es indicativo de que existe información redundante y, por tanto, pocos factores explicarán gran parte de la variabilidad total.

Selección de los factores

La elección de los factores se realiza de tal forma que el primero recoja la mayor proporción posible de la variabilidad original; el segundo factor debe recoger la máxima variabilidad no recogida por el primero, y así sucesivamente. Del total de factores se elegirán aquellos que recojan el porcentaje de variabilidad que se considere suficiente. A éstos se les denominará componentes principales.

Análisis de la matriz factorial

Una vez seleccionados los componentes principales, se representan en forma de matriz. Cada elemento de ésta representa los coeficientes factoriales de las variables. La matriz tendrá tantas columnas como componentes principales y tantas filas como variables (http://www.uoc.edu/in3/emath/docs/Componentes_principales.pdf).

Una de las ventajas del ACP para reducir la dimensionalidad de un grupo de datos, es que retiene aquellas características del conjunto de datos que contribuyen más a su varianza, manteniendo un orden de bajo nivel de los componentes principales e ignorando los de alto nivel. El objetivo es que esos componentes de bajo orden a veces contienen el aspecto “más importante” de esa información (Smith 2002).

Anexo 2. Rotación Varimax

La rotación Varimax forma parte del análisis factorial, el cual es una técnica estadística de reducción de datos, que sirve para explicar las correlaciones entre las variables observadas en términos de un número menor de variables no observadas llamadas factores. Las variables observadas se modelan como combinaciones lineales de factores más expresiones de error. Su propósito principal consiste en buscar el número mínimo de factores capaces de explicar el máximo de información contenida en los datos.

El análisis factorial se puede realizar mediante una rotación de factores, que tiene como finalidad buscar factores cuya matriz de cargas factoriales los hagan más fácilmente interpretables.

La rotación Varimax fue propuesta por H. Kaiser en 1958 (Kaiser 1958), y se trata de una de las formas básicas de realizar la rotación de factores. Es un método de rotación ortogonal en el cual se respeta la independencia entre factores de la solución inicial. Este método minimiza el número de variables que tienen cargas altas en un factor, simplificando así la interpretación de los factores.

La rotación Varimax considera que, si se logra aumentar la varianza de las cargas factoriales al cuadrado de cada factor consiguiendo que algunas de sus cargas factoriales tiendan a acercarse a 1 mientras que otras se aproximen a 0, se obtiene una pertenencia más clara e inteligible de cada variable al factor (de la Fuente 2011).

Abreviaturas

Abreviatura	Ingles	Español
ACP	<i>Principal component analysis</i>	Análisis de componente principal
AF	<i>Fractional anisotropy</i>	Anisotropía fraccional
CD	<i>Diffusion coeficient</i>	Coeficiente de difusión
CAD/ADC	<i>Aparent diffusion coeficient</i>	Coeficiente aparente de difusión
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fourth Edition</i>	Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición
DW-EPI	<i>Diffusion weight echo planar imaging</i>	Imagen ecoplanar ponderada a difusión
FSL	<i>Functional MRI of the Brain Software Library</i>	-
FDT	<i>FMRI Diffusion Toolbox</i>	-
FMRI	<i>Functional MRI of the Brain</i>	-
FWER	<i>Family Wise Error Rate</i>	
ICBM-DTI-81	<i>International Connsortium of Brain Mapping,</i>	Consortio internacional de mapeo cerebral
ICD-10	<i>International Statistical Classifi-cation of Diseases, 10th revision</i>	Clasificación internacional de enfermedades, decima revisión
INNN	-	Instituto nacional de neurología y neurocirugía
ITD	<i>Diffusion tensor imaging</i>	Imagen por tensor de difusión
IRM/MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>	Imagen por resonancia magnética
DM	<i>Mean diffusivity</i>	Difusividad media
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>	Instituto Neurológico de Montreal
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>	Escala sindromática de síntomas positivos y negativos
PEP	<i>First episode of psychosis</i>	Primer episodio psicótico
RMN/NMR	<i>Nuclear magnetic resonance</i>	Resonancia magnética nuclear
SCID-I	<i>Structured Clinical Interview for DSM</i>	Entrevista clínica estructurada para el DSM
SD	<i>Standard deviation</i>	Desviación estándar
SE	<i>Spin echo</i>	Eco espin
SPSS	<i>Statistical Product and Service Solutions</i>	Producto estadístico y soluciones de servicio
TBSS	<i>Tract based spatial statistic</i>	Estadística espacial basada en tractos

<i>TFCE</i>	<i>Threshold Free Cluster Enhancement</i>	
<i>T_E</i>	<i>Echo time</i>	Tiempo de eco
<i>T_R</i>	<i>Repetition time</i>	Tiempo de repetición
<i>VBM</i>	<i>Voxel based morphometry</i>	Morfometría basada en vóxeles

Bibliografia

APA, Ed. (1995). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fourth Edition (DSM-IV), American Psychiatric Association (APA), Washington, D.C.

APA, Ed. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association (APA), Washington, D.C.

Ardekani, B. A., A. Bappal, et al. (2005). "Brain morphometry using diffusion-weighted magnetic resonance imaging: application to schizophrenia." *Neuroreport* 16(13): 1455-1459.

Astrakas, L. G. and M. I. Argyropoulou (2010). "Shifting from region of interest (ROI) to voxel-based analysis in human brain mapping." *Pediatr Radiol* 40(12): 1857-1867.

Balla, P., E. Frecska (2011). "Changes in the brain with schizophrenia: postmortem findings." *Neuropsychopharmacol Hung.* 13(4):219-227.

Basser, P. J. and C. Pierpaoli (1996). "Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI." *J Magn Reson B* 111(3): 209-219.

Beaulieu, C. (2002). "The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review." *NMR Biomed* 15(7-8): 435-455.

Benes, F.M. (1998). "Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenia brain." *Schizophrenia Bulletin* 24 (2): 219-230.

Bloch, F. (1946). "Nuclear Induction." *Phys Rev* 70: 460-474.

- Bryant, F. B. and P. R. Yarnold (1995). "Principal-components analysis and confirmatory factor analysis. In: Grimm, L.G., Yarnold, P.R. (Eds.)." Reading and understanding multivariate statistics. American Psychological Association, Washington, DC: 99-136.
- Caligiuri, M. P. and J. B. Lohr (1994). "A disturbance in the control of muscle force in neuroleptic-naïve schizophrenic patients." *Biol Psychiatry* 35(2): 104-111.
- Cannon, M., P. B. Jones, et al. (2002). "Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review." *Am J Psychiatry* 159(7): 1080-1092.
- Clark, K. A., K. H. Nuechterlein, et al. (2011). "Mean diffusivity and fractional anisotropy as indicators of disease and genetic liability to schizophrenia." *J Psychiatr Res* 45(7): 980-988.
- Collinson, S. L., S. C. Gan, et al. (2014). "Corpus callosum morphology in first-episode and chronic schizophrenia: combined magnetic resonance and diffusion tensor imaging study of Chinese Singaporean patients." *Br J Psychiatry* 204(1): 55-60.
- Cuevas-Esteban, J., A. Campayo, et al. (2011). "[Background and findings of neuroimaging in schizophrenia: an update]." *Rev Neurol* 52(1): 27-36.
- Chen, L., X. Chen, et al. (2013). "White matter microstructural abnormalities in patients with late-onset schizophrenia identified by a voxel-based diffusion tensor imaging." *Psychiatry Res* 212(3): 201-207.
- Cheung, V., C. Cheung, et al. (2008). "A diffusion tensor imaging study of structural dysconnectivity in never-medicated, first-episode schizophrenia." *Psychol Med* 38(6): 877-885.
- Chung, S., D. Pelletier, et al. (2008). "Whole brain voxel-wise analysis of single-subject serial DTI by permutation testing." *Neuroimage* 39(4): 1693-1705.

- Church, S. M., D. Cotter, et al. (2002). "Does schizophrenia result from developmental or degenerative processes?" *J Neural Transm Suppl*(63): 129-147.
- de la Fuente-Sandoval, C., F. Reyes-Madrigal, et al (2016). "Cortico-Striatal GABAergic and Glutamatergic Dysregulations in Subjects at Ultra-High Risk for Psychosis Investigated with Proton Magnetic Resonance Spectroscopy." *International Journal of Neuropsychopharmacology* 19(3):1-10.
- de la Fuente, S. (2011). "Análisis Factorial." Universidad Autónoma de Madrid, España.
- DeLisi. L.e., K.U. Szulk, et al. (2006). " Understanding structural brain changes in schizophrenia". *Dialogues Clin Neurosci*.8(1):71-78.
- Ellison-Wright, I. and E. Bullmore (2009). "Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia." *Schizophr Res* 108(1-3): 3-10.
- Filippi, M., E. Canu, et al. (2014). "Patterns of brain structural changes in first-contact, antipsychotic drug-naïve patients with schizophrenia." *AJNR Am J Neuroradiol* 35(1): 30-37.
- First, M. B., R. L. Spitzer, et al. (2002). "Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders (SCID-I/P)." New York:Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.
- Fitzsimmons, J., H. M. Hamoda, et al. (2014). "Diffusion tensor imaging study of the fornix in first episode schizophrenia and in healthy controls." *Schizophr Res* 156(2-3): 157-160.
- Fitzsimmons, J., M. Kubicki, et al. (2009). "Diffusion tractography of the fornix in schizophrenia." *Schizophr Res* 107(1): 39-46.

- Flynn, S. W., D. J. Lang, et al. (2003). "Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins." *Mol Psychiatry* 8(9): 811-820.
- Focke, N. K., M. Yogarajah, et al. (2008). "Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis." *Neuroimage* 40(2): 728-737.
- Friston, K. J. and C. D. Frith (1995). "Schizophrenia: a disconnection syndrome?" *Clin Neurosci* 3(2): 89-97.
- Fujiwara, H., C. Namiki, et al. (2007). "Anterior and posterior cingulum abnormalities and their association with psychopathology in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study." *Schizophr Res* 95(1-3): 215-222.
- Gasparotti, R., P. Valsecchi, et al. (2009). "Reduced fractional anisotropy of corpus callosum in first-contact, antipsychotic drug-naïve patients with schizophrenia." *Schizophr Res* 108(1-3): 41-48.
- Guo, W., F. Liu, et al. (2012). "Right lateralized white matter abnormalities in first-episode, drug-naïve paranoid schizophrenia." *Neurosci Lett* 531(1): 5-9.
- Hafner, H., K. Maurer, et al. (2003). "Modeling the early course of schizophrenia." *Schizophr Bull* 29(2): 325-340.
- Insel, T. R. (2010). "Rethinking schizophrenia." *Nature* 468(7321): 187-193.
- Inskip, H. M., E. C. Harris, et al. (1998). "Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia." *Br J Psychiatry* 172: 35-37.
- Jacobsen L. K., J.N. Giedd, et al. (1997). "Quantitative magnetic resonance imaging of the corpus callosum in childhood onset schizophrenia". *Psychiatry Res* 68: 77-86.

- Kaiser, H. (1958). "The varimax criterion for analytic rotation in factor analysis." *Psychometrika* 23(3).
- Kanaan, R. A., J. S. Kim, et al. (2005). "Diffusion tensor imaging in schizophrenia." *Biol Psychiatry* 58(12): 921-929.
- Kane, J. M. and S. R. Marder (1993). "Psychopharmacologic treatment of schizophrenia." *Schizophr Bull* 19(2): 287-302.
- Kay, S. R., A. Fiszbein, et al. (1987). "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." *Schizophr Bull* 13(2): 261-276.
- Kegeles L.S., X. Mao, et al. (2012). "Elevated prefrontal cortex γ -aminobutyric acid and glutamate-glutamine levels in schizophrenia measured in vivo with proton magnetic resonance spectroscopy." *Arch Gen Psychiatry* 69(5):449-459.
- Kent, J. S., S. L. Hong, et al. (2012). "Motor deficits in schizophrenia quantified by nonlinear analysis of postural sway." *PLoS One* 7(8): e41808.
- Kingsley, P. B. (2006). "Introduction to diffusion tensor imaging mathematics: Part I. Tensors, rotations, and eigenvectors." *Wiley InterScience* 28A: 101-122.
- Kong, X., X. Ouyang, et al. (2011). "Complementary diffusion tensor imaging study of the corpus callosum in patients with first-episode and chronic schizophrenia." *J Psychiatry Neurosci* 36(2): 120-125.
- Konrad, A. and G. Winterer (2008). "Disturbed structural connectivity in schizophrenia primary factor in pathology or epiphenomenon?" *Schizophr Bull* 34(1): 72-92.
- Kubicki, M., R. W. McCarley, et al. (2005). "Evidence for white matter abnormalities in schizophrenia." *Curr Opin Psychiatry* 18(2): 121-134.

- Kubicki, M., H. Park, et al. (2005). "DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity." *Neuroimage* 26(4): 1109-1118.
- Larsen, T. K., T. H. McGlashan, et al. (1996). "First-episode schizophrenia: I. Early course parameters." *Schizophr Bull* 22(2): 241-256.
- Lawrie, S. M., H. Whalley, et al. (1999). "Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia." *Lancet* 353(9146): 30-33.
- Lee, D. Y., G. N. Smith, et al. (2012). "White matter tract abnormalities in first-episode psychosis." *Schizophr Res* 141(1): 29-34.
- Lee, S. H., M. Kubicki, et al. (2013). "Extensive white matter abnormalities in patients with first-episode schizophrenia: a Diffusion Tensor Imaging (DTI) study." *Schizophr Res* 143(2-3): 231-238.
- Liu, X., Y. Lai, et al. (2013). "Reduced white matter integrity and cognitive deficit in never-medicated chronic schizophrenia: a diffusion tensor study using TBSS." *Behav Brain Res* 252: 157-163.
- Lochner, C., J. P. Fouche, et al. (2012). "Evidence for fractional anisotropy and mean diffusivity white matter abnormalities in the internal capsule and cingulum in patients with obsessive-compulsive disorder." *J Psychiatry Neurosci* 37(3): 193-199.
- Luck, D., L. Buchy, et al. (2011). "Fronto-temporal disconnectivity and clinical short-term outcome in first episode psychosis: a DTI-tractography study." *J Psychiatr Res* 45(3): 369-377.
- Luna, A. and J. C. Vilanova (2012). "Bases, conceptos técnicos y aplicaciones clínicas de la RM Difusión." *Actualizaciones SERAM*: 7-21.

- Mandl, R. C., M. Rais, et al. (2013). "Altered white matter connectivity in never-medicated patients with schizophrenia." *Hum Brain Mapp* 34(9): 2353-2365.
- Marvel, C. L., B. L. Schwartz, et al. (2004). "A quantitative measure of postural sway deficits in schizophrenia." *Schizophr Res* 68(2-3): 363-372.
- MASSON, S. P. A., Ed. (1995). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fourth Edition (DSM-IV)*, American Psychiatric Association, Washington, D.C.
- McGuffin, P., M. J. Owen, et al. (1995). "Genetic basis of schizophrenia." *Lancet* 346(8976): 678-682.
- McGuire, P. K. and C. D. Frith (1996). "Disordered functional connectivity in schizophrenia." *Psychol Med* 26(4): 663-667.
- Meda, S. A., A. Gill, et al. (2012). "Differences in resting-state functional magnetic resonance imaging functional network connectivity between schizophrenia and psychotic bipolar probands and their unaffected first-degree relatives." *Biol Psychiatry* 71(10): 881-889.
- Mori, S., K. Oishi, et al. (2009). "White matter atlases based on diffusion tensor imaging." *Curr Opin Neurol* 22(4): 362-369.
- Mori, S., K. Oishi, et al. (2008). "Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template." *Neuroimage* 40(2): 570-582.
- Mueser, K. T. and S. R. McGurk (2004). "Schizophrenia." *Lancet* 363(9426): 2063-2072.
- Nichols, T. E. and A. P. Holmes (2002). "Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples." *Hum Brain Mapp* 15(1): 1-25.

- Nicolini, H. (2009), "Estudio del primer episodio de psicosis y sus fases prodrómicas". *Gac Med Mex* 146 (2):79-80.
- Nucifora, P. G., R. Verma, et al. (2007). "Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity." *Radiology* 245(2): 367-384.
- Olabi, B., I. Ellison-Wright, et al. (2011). "Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies." *Biol Psychiatry* 70(1): 88-96.
- Paillere-Martinot, M., A. Caclin, et al. (2001). "Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia." *Schizophr Res* 50(1-2): 19-26.
- Pardo, A. and M. A. Ruiz (2002). "SPSS. Guía para el análisis de datos." Madrid: McGraw-Hill.
- Pasternak, O., C. F. Westin, et al. (2012). "Excessive extracellular volume reveals a neurodegenerative pattern in schizophrenia onset." *J Neurosci* 32(48): 17365-17372.
- Paz, H (2005). "Pathophysiological models of schizophrenia; from dopamine to glutamate, and glutamate to GABA." *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 43(3):314-328.
- Peters, B. D., J. Blaas, et al. (2010). "Diffusion tensor imaging in the early phase of schizophrenia: what have we learned?" *J Psychiatr Res* 44(15): 993-1004.
- Peters, B. D. and K. H. Karlsgodt (2015). "White matter development in the early stages of psychosis." *Schizophr Res* 161(1): 61-69.
- Purcell, E. M., H. C. Torrey, et al. (1946). "Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid." *Phys Rev.* 69: 37-38.

- Rajji, T.K., Z. Ismail, et. al (2009). " Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis". *BJPsych* 195: 286-293.
- Romero, C., J. P. Guisi, et al. (2007). "Imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética." *Rev Argent Neuroc* 21: 49-52.
- Rose, S. E., J. B. Chalk, et al. (2006). "Evidence of altered prefrontal-thalamic circuitry in schizophrenia: an optimized diffusion MRI study." *Neuroimage* 32(1): 16-22.
- Seal, M. L., M. Yucel, et al. (2008). "Abnormal white matter microstructure in schizophrenia: a voxelwise analysis of axial and radial diffusivity." *Schizophr Res* 101(1-3): 106-110.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* , 511, 421-7.
- Shergill, S. S., M. J. Brammer, et al. (2000). "Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging." *Arch Gen Psychiatry* 57(11): 1033-1038.
- Shi, F., P. T. Yap, et al. (2012). "Altered structural connectivity in neonates at genetic risk for schizophrenia: a combined study using morphological and white matter networks." *Neuroimage* 62(3): 1622-1633.
- Shin, Y. W., J. S. Kwon, et al. (2006). "Increased water diffusivity in the frontal and temporal cortices of schizophrenic patients." *Neuroimage* 30(4): 1285-1291.
- Singh, F., H. Mirzakhani, et al. (2012). "Ethical implications for clinical practice and future research in "at risk" individuals." *Curr Pharm Des* 18(4): 606-612.
- Smith, L. (2002). "A tutorial on Principal Components Analysis." University of Otago, New Zealand.

- Smith, S. M., M. Jenkinson, et al. (2006). "Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data." *Neuroimage* 31(4): 1487-1505.
- Smith, S. M., M. Jenkinson, et al. (2004). "Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL." *Neuroimage* 23 Suppl 1: S208-219.
- Smith, S. M., H. Johansen-Berg, et al. (2007). "Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics." *Nat Protoc* 2(3): 499-503.
- Spoletini, I., A. Cherubini, et al. (2009). "Reduced fronto-temporal connectivity is associated with frontal gray matter density reduction and neuropsychological deficit in schizophrenia." *Schizophr Res* 108(1-3): 57-68.
- Stejskal, E. and J. E. Tanner (1965). "Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of time-dependent field gradient." *Journal of Chemical Physics* 42(1): 288-292.
- Tandon, R., M. S. Keshavan, et al. (2008). "Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology." *Schizophr Res* 102(1-3): 1-18.
- Théberge, J., R. Bartha, et al. (2002). "Glutamate and glutamine measured with 4.0T proton MRS in never treated patients with schizophrenia and healthy volunteers." *Am J Psychiatry* 159(11):1944-1946.
- Théberge, J., Y. Al-Semaan, et al. (2003). "Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0T proton MRS." *Am J Psychiatry* 160.2231-2233.
- Thaker, G. K. and W. T. Carpenter, Jr. (2001). "Advances in schizophrenia." *Nat Med* 7(6): 667-671.

- Usall, J. (2003). "Diferencias de género en la esquizofrenia" Rev Psiquiatría Fac med Barna 30(5):276-287.
- van Haren, N. E., F. Rijdsdijk, et al. (2012). "The genetic and environmental determinants of the association between brain abnormalities and schizophrenia: the schizophrenia twins and relatives consortium." Biol Psychiatry 71(10): 915-921.
- van Os, J. and S. Kapur (2009). "Schizophrenia." Lancet 374(9690): 635-645.
- Wang, F., Z. Sun, et al. (2003). "A diffusion tensor imaging study of middle and superior cerebellar peduncle in male patients with schizophrenia." Neurosci Lett 348(3): 135-138.
- Wang, Q., C. Cheung, et al. (2013). "Fronto-parietal white matter microstructural deficits are linked to performance IQ in a first-episode schizophrenia Han Chinese sample." Psychol Med 43(10): 2047-2056.
- Wang, Q., C. Cheung, et al. (2013). "White-matter microstructure in previously drug-naive patients with schizophrenia after 6 weeks of treatment." Psychol Med 43(11): 2301-2309.
- Weinberger, D. R. (1987). "Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia." Arch Gen Psychiatry 44(7): 660-669.
- Whalen, K., R. Finkel, et al. (2016). "Farmacología" 6a Ed. Lippincott's Illustrated Reviews. Cap 11:148-152.
- White, T., S. Ehrlich, et al. (2013). "Spatial characteristics of white matter abnormalities in schizophrenia." Schizophr Bull 39(5): 1077-1086.
- Woodruff, P. W., M.L. Phillips, et al. (1997). "Corpus callosum size and inter-hemispheric function in schizophrenia". Schizophr Res 23: 189-196.

Yu, Q., J. Sui, et al. (2011). "Altered topological properties of functional network connectivity in schizophrenia during resting state: a small-world brain network study." PLoS One 6(9): e25423.

Yurgelun-Todd, D. A., C. M. Waternaux, et al. (1996). "Functional magnetic resonance imaging of schizophrenic patients and comparison subjects during word production." Am J Psychiatry 153(2): 200-205.