

ACTUALIZACION POR TEMAS

Teoría viral de la esquizofrenia

Héctor Pinedo*
Carlos León-Andrade*

Summary

In the study of schizophrenic dysfunctions the new techniques of cerebral images have given much information regarding the alterations in the cerebral blood flow, glucose consumption and assymetry in this type of patients. However, the etiology of schizophrenia is still far from being disclosed. Some investigators, using new virologic and immunologic methods, have focused out the hypothesis of a viral origin of schizophrenia.

This article reviews the most significant findings in this field. We have tried to cover all the recent areas of investigation which favor such a hypothesis. This work includes historic antecedents, a synthesis of the favorable and unfavorable findings in the areas of epidemiology and virology, *post mortem* studies, animal experimentation, antibodies in the cephalorachidean liquid, cutaneous hypersensibility, cytomegalovirus and retrovirus.

In the conclusions, we are in favor of T.J. Crow's theory, which considers the possibility that schizophrenia is transmitted by a virus from a schizophrenic patient to genetically predisposed individuals, thus involving the genetic and the environmental factors, and the viral factor as well. We believe, however, that the results of the investigations carried out up to now do not enable us to accept or reject the hypothesis of the viral etiology of schizophrenia.

Summary of findings:

a) Epidemiological studies about the stationality of schizophrenia, as well as all those regarding the horizontal transmission, suggest that the antecedents of viral illness may favor the development of schizophrenia, but does not specify which agents might be implied.

b) Immunologic studies have been centered in the simple herpes virus type I (HSV1) as well as in the citomegalovirus (CMV) finding in some studies the presence of antibodies, but these were also found in manic patients.

c) Studies in virology consider as cytopathic the effect of the LCR of schizophrenics in culture in vitro, as well as when it has been intratecally applied to some animals. This effect is not eliminated by the inhibitors of the protein synthesis.

d) Retrovirus could explain the phenomena of stationality, as well as the genetic transmission of schizophrenia by the alteration of the genoma by a "provirus" which would also produce the morphologic alterations of lateralization.

Resumen

El advenimiento de nuevas y más poderosas técnicas de imágenes cerebrales, y el desarrollo de métodos de laboratorio más complicados en el campo de la virología y de la inmunología, han permitido continuar con la investigación en torno a la hipótesis del origen viral de los trastornos esquizofrénicos. La

presente revisión trata de abarcar las evidencias más significativas en favor de esta hipótesis. También exponemos los resultados negativos, pretendiendo dar una visión del estado actual de esta corriente de investigación.

Las áreas que cubre el presente trabajo son: antecedentes históricos, virus y síntomas esquizofrénicos, epidemiología, estudios en el líquido cefalorraquídeo, hipersensibilidad cutánea, experimentación animal, antígenos virales en estudios *postmortem* y la teoría de los retrovirus. Al final se ofrece un comentario y conclusiones.

Introducción

En los últimos años, la atención de la psiquiatría biológica se ha centrado particularmente en las alteraciones bioquímicas, en busca de marcadores biológicos y alteraciones a nivel de las aminas biogénicas en la depresión mayor. La búsqueda ha dado magníficos frutos y, sin lugar a duda, en nuestros días estamos mucho más preparados para tratar los trastornos afectivos de lo que estuvieron nuestros colegas dos décadas atrás. Por lo que toca a la esquizofrenia, la investigación sobre las alteraciones bioquímicas no ha sido tan fructífera, pero las líneas de investigación han proliferado con el advenimiento de nuevas técnicas de imágenes cerebrales que han aportado grandes descubrimientos en cuanto a las alteraciones de la irrigación cerebral, el consumo de glucosa, la asimetría morfológica, etc. La etiología del fenómeno de la esquizofrenia permanece, sin embargo, muy lejos de aclararse.

Algunos autores, gracias al advenimiento de nuevas y más poderosas técnicas de laboratorio en el campo de la inmunología, han hecho importantes aportaciones para aumentar nuestros conocimientos en este campo. Su punto de vista está indudablemente ligado a los hallazgos en otras áreas de la psiquiatría, por ejemplo, la importancia de un factor genético en la esquizofrenia se ha convertido en un elemento fuera de discusión. Sin embargo, si tomamos a este factor exclusivamente, faltaría explicar en términos mendelianos: a) la falta de concordancia en el 100% de los gemelos homocigotos, b) el inicio de la enfermedad en la edad adulta y c) la persistencia de una alta prevalencia, a pesar de los selectivos efectos de una fertilidad reducida, en los pacientes esquizofrénicos.

Para explicar estos fenómenos se ha evocado una posible interacción gene-medioambiente, pero hay pocos factores medioambientales suficientemente documentados, a los que pueda atribuirse un rol etiológico

*Para correspondencia dirijase al Dr. Carlos León-Andrade, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calzada México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370 México, D.F.

indiscutible en el desarrollo de esta enfermedad, como la falta de características específicas en la naturaleza del "trauma psicogénico".

Paralelamente al componente genético, las categorías de un posible agente causal en la esquizofrenia se reducen a: a) las toxinas, b) la infección y c) los trastornos de la inmunidad. De estos, el factor tóxico aparecería al final en vista de la gran dispersión geográfica distributiva de la enfermedad. La autoinmunidad, por otro lado, ha sido frecuentemente mencionada⁽²²⁾, pero como en el caso de otros trastornos de origen inmune, se requiere de la presencia de un "disparador", y no pocas veces éste es un agente infeccioso. El factor infeccioso no ha sido suficientemente tomado en cuenta en la esquizofrenia, pero la falta de teorías alternativas obliga a tomarlo en consideración⁽⁹⁾.

Antecedentes históricos

Antes del siglo XIX era sumamente raro encontrar descripciones clínicas que pudiéramos clasificar bajo el rubro de trastorno esquizofrénico. Por ejemplo, en las disertaciones psiquiátricas de Diethelm (publicadas antes de 1750), éste refiere que "las alucinaciones auditivas son extremadamente raras, y que cuando aparecen, por lo general, sonidos de trompetas o música. . . casi nunca voces". Por otro lado, Hare⁽¹⁶⁾ encontró la primera descripción de un posible caso de esquizofrenia en la literatura inglesa, en un texto de Haslam de 1810, que lo describe como un caso "singular y raro". Wilmen y Scammon⁽³¹⁾ refieren solamente 4 probables casos de esquizofrenia tras de revisar los registros del siglo XII del Hospital St. Bartholomew's de Londres.

Evidencias como éstas han sido utilizadas por diversos autores^(16, 31, 28) como elementos indirectos para preguntarse si la esquizofrenia (cuando menos en su incidencia actual) no será una enfermedad "nueva" en la historia de la humanidad, apoyando su hipótesis en la influencia de los factores medioambientales, en especial los agentes mutagénicos, como posibles responsables de este fenómeno.

Virus y síntomas esquizofrénicos

En 1926, tras la epidemia de influenza de 1918, Meninger⁽²⁰⁾ reportó que de 175 pacientes que eran portadores de cuadros psicóticos, 77 habían sido diagnosticados inicialmente con *dementia* precoz. De ellos, 50 fueron dados de alta, y de éstos, 35 tuvieron una recuperación total del cuadro, 5 mejoraron, 5 no tuvieron cambios y 5 empeoraron. En algunos de estos casos, el diagnóstico original se cambió a psicosis maniaco-depresiva por la evolución que habían presentado. Meninger señaló que el cuadro clínico original no se distinguía de los rasgos esquizofrénicos, por lo que propuso, por primera vez, que hay relación entre la influenza y la esquizofrenia. Sin embargo, 2 años después⁽²¹⁾ se retractó y consideró que la influenza (así como cualquier otro tipo de infección) no era la causa, pero sí el posible factor desencadenante del cuadro esquizofrénico.

No fue sino hasta 1927 cuando Goodall⁽¹²⁾ formuló por primera vez una hipótesis viral de la esquizofrenia, basándose en sus observaciones de los cuadros de la postencefalitis letárgica, y señaló la posibilidad de que un agente infeccioso, tal vez un virus, fuera el responsable del cuadro clínico llamado esquizofrenia.

En 1955, Weinstein y cols.⁽³⁰⁾ reportaron 4 casos de psicosis que se iniciaron tras una infección de las vías respiratorias altas, y otro que se inició tras una mononucleosis infecciosa, en el que además de la sintomatología neurológica propiamente dicha, se presentaron estados catatónicos y sintomatología psicótica esquizofreniforme.

Evidencias epidemiológicas

La investigación epidemiológica es un instrumento valioso para detectar los factores causales medioambientales, en especial para determinar las tasas de prevalencia e incidencia de determinada enfermedad. Sin embargo, en el caso de las psicosis funcionales, estos estudios tienen la desventaja de que hay mucha diferencia entre los criterios diagnósticos de los diversos países. Una opinión generalmente aceptada en los últimos años es que la incidencia de la esquizofrenia es probablemente la misma en todos los lugares del mundo (alrededor del 1%). A pesar de esto se han reportado algunas variaciones, como, por ejemplo, altas tasas de morbilidad en el norte de Suecia e Irlanda y bajas tasas en una región de Dakota, en los Estados Unidos⁽¹⁶⁾.

En un interesante estudio, Torrey y cols.⁽²⁷⁾ detectaron que en Papúa, Nueva Guinea, la prevalencia de la esquizofrenia era muy baja en los distritos más remotos, y muy alta en la región costera. Y no sólo eso, sino que las altas tasas que se encontraron entre los habitantes de la costa correspondían a personas nacidas después de 1920, momento en el que el trato de los nativos con los australianos se incrementó rápidamente.

Se sabe que la concordancia de la esquizofrenia en los gemelos homocigotos oscila entre el 50 y el 60% , mientras que entre los gemelos dicigotos es de alrededor del 20 al 30% ; el riesgo para los familiares de primer grado es de aproximadamente 10% , mientras que en la población general es de entre 1 y 2% . Todos estos datos ponen de manifiesto el factor de la transmisión vertical de la enfermedad (es decir, del factor genético de transmisión). Por otro lado, se pueden analizar estos mismos datos más a fondo para buscar la evidencia de la transmisión horizontal. A este respecto, Crow⁽⁸⁾ estudió la concordancia de la esquizofrenia entre los gemelos dicigotos en relación con el sexo de los gemelos, para lo cual utilizó los datos de Slater (1953), Rosanoff (1943) y Kallman (1946), y encontró que había un 13.4% de concordancia en la esquizofrenia de los gemelos del mismo sexo, mientras que en los casos en los que el sexo era diferente, ésta habría sido solamente del 4.8% . Este mismo fenómeno lo analizó en los pares de hermanos utilizando los datos aportados por Shulz (1932), Zehnder (1941), Penrose (1945) y Tsuang (1967), y descubrió que había una concordancia de 65.2% para la esquizofrenia en los pares de hermanos afectados cuando eran del mismo sexo, y de 34.8%

cuando eran de sexo diferente. Crow explica que estos resultados se deben a que hay más convivencia entre los hermanos y los gemelos del mismo sexo, que entre los de sexo diferente.

En apoyo a lo anterior, Penrose⁽²³⁾ hizo un estudio acerca de la concordancia de la esquizofrenia con respecto al sexo, dentro de la familia inmediata (padres, hermanos e hijos) y fuera de ella (tíos, abuelos y sobrinos), y encontró que entre los familiares del mismo sexo había sido muy significativa (61% contra 40% del sexo diferente) en la familia inmediata, no siendo así (52% para el mismo sexo contra 48% del sexo diferente) en la familia secundaria. El factor de convivencia puede tener en este caso un carácter explicativo.

En los siguientes trabajos se presentaron más evidencias de la transmisión horizontal: Abe⁽¹⁾ estudió una muestra de 57 pares de gemelos homocigotos en la que uno de cada par había presentado un brote esquizofrénico. Veintisiete de ellos vivían junto con su gemelo cuando se presentó la enfermedad, mientras que 25 vivían separados de ellos en ese momento. Abe estudió la concordancia para la esquizofrenia en ambos grupos durante un periodo de 20 años. Los resultados fueron sorprendentes, ya que a los 2 años de haber aparecido el primer brote psicótico en uno de los gemelos, el 60% de los hermanos gemelos que vivían con ellos padecieron la enfermedad, mientras que sólo el 20% de los gemelos que vivían separados de su hermano gemelo presentaron un cuadro psicótico.

Kazanetz, siguiendo la línea de investigación acerca de la posible transmisión horizontal, reportó en un estudio prospectivo de 25 años de seguimiento⁽¹⁸⁾, que la esquizofrenia se presentaba con mayor frecuencia en los bloques de departamentos en donde ya había un caso inicial de esquizofrenia, que en aquéllos en donde no lo había ($p < 0.001$). Estos resultados también hacen suponer que la enfermedad se presentó en aquellos sujetos genéticamente susceptibles; sin embargo, la interacción agente-gene no puede ser descartada. Más aún, Harper⁽¹⁷⁾ reportó haber encontrado mayores tasas de concordancia para la esquizofrenia entre los gemelos monocigotos y dicigotos que las encontradas en la poliomiéltis y la tuberculosis.

Frecuentemente se ha postulado la estacionalidad en relación con los nacimientos de los pacientes esquizofrénicos^(28, 20, 14, 10, 5, 15). Hare⁽¹⁶⁾ hizo un estudio, que podría ser tomado como prototipo, en un grupo de 22 453 pacientes esquizofrénicos, internados en Inglaterra y Gales, cuyo primer internamiento había ocurrido entre 1970 y 1979. Recopilando su fecha de nacimiento, se encontró que la tasa de nacimientos se elevaba aproximadamente 8% hacia finales del invierno, y tenía una segunda elevación de aproximadamente el 4% al principio de la primavera. Este fenómeno pudiera tener varias explicaciones, entre ellas que sea un artefacto, que los patrones de reproducción de los padres de

los esquizofrénicos estuvieran afectados (sin embargo, este fenómeno no se repite entre los hermanos de los esquizofrénicos) o que estuviera relacionado con una mayor prevalencia de algún agente patógeno durante estas estaciones, como sucede en algunos tipos de infecciones, por ejemplo, las producidas por citomegalovirus.

Determinación de los anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo

Entre los virus estudiados que podrían contribuir a la etiología de las psicosis funcionales, se encuentra, sin duda, el citomegalovirus (CMV) debido a algunas de sus características: 1. Presenta neurotrofismo. 2. Entre las infecciones neonatales que produce en los seres humanos, así como en los animales, tiene predilección por el sistema límbico. 3. Es un virus capaz de producir infecciones latentes. 4. En su incidencia presenta fenómenos de estacionalidad parecidos a los de la esquizofrenia y, finalmente 5. Es más frecuente que se presente en la clase socioeconómicamente baja.

Por medio de la técnica de inmunoensayo enzimático (ELISA) Torrey⁽²³⁾ investigó la presencia de anticuerpos anti-CMV en el líquido cefalorraquídeo de un grupo de pacientes con diversas categorías diagnósticas, entre ellas la de esquizofrenia, encontrando un 11% de positividad ($n = 178$) en este grupo; 18% en el grupo de trastorno afectivo bipolar ($n = 17$) y 3% en el grupo de diversas categorías diagnósticas neurológicas ($n = 79$), y ninguno en otras categorías diagnósticas psiquiátricas o en los controles normales. Por otro lado, no encontró ninguna diferencia entre la positividad de los esquizofrénicos medicados y los no medicados, pese a que se conoce la capacidad de los neurolépticos para disminuir la producción de anticuerpos *in vitro*.

Por otro lado Kaufman y cols. estudiaron con la misma técnica de laboratorio a 35 esquizofrénicos y a 6 pacientes neurológicos como controles, habiendo encontrado 17% de positividad en el grupo de esquizofrénicos y 16.6% (que representa un solo caso) en los pacientes neurológicos. Por otro lado, es importante señalar que se encontró que había una asociación importante entre el grupo de esquizofrénicos que resultó positivo a la detección de anticuerpos, y datos de atrofia cerebral detectados por medio de la tomografía axial computarizada (66% de concordancia).

Utilizando una técnica de inmunofluorescencia indirecta, Gotlieb-Stematsky y cols.⁽¹³⁾ no encontraron ninguna reacción positiva para anticuerpos anti-CMV en un grupo de 19 esquizofrénicos, sin embargo, esta técnica no es tan sensible como el ELISA.

Hipersensibilidad cutánea

Al estudiar a un grupo de 39 esquizofrénicos y a 33 controles sanos, el grupo de Libikova y cols.⁽¹⁹⁾ observó la respuesta cutánea para los antígenos solubles de herpes simple tipo 1 (que es otro de los agentes involucrados) con o sin la presencia de: a) reacción anafilácti-

ca (que detecta anticuerpos, principalmente los IgE dependientes, que liberan a los mediadores de bajo peso molecular); reacción de Arthus (que ocurre cuando hay un exceso de anticuerpos precipitantes en relación con una baja cantidad de antígeno) y, finalmente, c) la reacción de hipersensibilidad retardada (que se refiere a la presencia de linfocitos sensibilizados). La positividad en estas tres reacciones nos habla de una elevada inmunidad humoral. En este estudio, los autores encontraron positividad en las tres reacciones en el 39% de los esquizofrénicos, mientras que en el grupo control fue de apenas 3%.

Efectos citopáticos del líquido cefalorraquídeo

En la búsqueda directa de agentes virales en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes esquizofrénicos, no se han obtenido resultados alentadores. Sin embargo, vale la pena mencionar los trabajos de Crow, Baker y cols.⁽²⁾, quienes encontraron que en aproximadamente la tercera parte^(24/68) de los pacientes esquizofrénicos, el líquido cefalorraquídeo, al ser añadido a un cultivo de fibroblastos humanos, provocaba un efecto poco usual caracterizado por vacuolización, núcleos picnóticos y formación de células redondas, a lo que llamaron "efecto citopático" del líquido cefalorraquídeo. Este efecto también se encontró en algunos pacientes con corea de Huntington, esclerosis múltiple y psicosis afectivas, pero en ningún caso en los controles sanos. Por otro lado, no se llevó a efecto la neutralización con la adición de agentes que impiden la duplicación del DNA o la síntesis proteica, pero sí se prevenían los efectos citopáticos si el líquido cefalorraquídeo era filtrado en mallas de 50 a 100 nm., o bien si se hacían pases sucesivos de cultivos, lo que finalmente podría asociarse a una partícula entre 30 y 60 nm. que, en conjunto, podría indicar la presencia de un factor citotóxico (por ejemplo, asociado a una partícula) o de un virus no reproducible.

Si tomamos en cuenta las variedades diagnósticas en las que está presente el efecto citopático, tendríamos que pensar en un agente capaz de producir una gran variedad de condiciones neuropsiquiátricas distintas. Respecto a esto, es particularmente interesante el hecho de que las estaciones en las que hay mayor incidencia de manía y de esquizofrenia son muy parecidas^(16, 7).

Intentos de transmisión animal

El mismo grupo de Crow y cols.^(2, 6) inyectó intracerebralmente líquido cefalorraquídeo de efectos citopáticos aparentes a una serie de ratones y *hamsters*. No se encontraron efectos conductuales significativos ni efectos citopáticos cuando se añadieron a los cultivos de tejido. Este grupo también realizó el mismo experimento en primates (*Callithrix Jacchus*), y encontró que los animales inyectados con líquido de efectos citopáticos presentaban menor actividad, mayor grado de aislamiento y menos participación en actividades comunales después de un periodo de más de dos años, que el grupo control inyectado con líqui-

do que no tenía efectos citopáticos. Otro hallazgo importante fue el hecho de que de 9 fetos nacidos de hembras del grupo experimental, 2 nacieron muertos y 4 con malformaciones congénitas del sistema nervioso central (cierre insuficiente del lambda, con o sin encefalocele y colas despigmentadas), mientras que no se detectó ninguna malformación en los 13 fetos nacidos de las hembras del grupo control o en los 16 fetos nacidos de otras hembras de la misma colonia.

Antígenos virales en el cerebro de los esquizofrénicos

El grupo de Stevens y cols. investigó en estudios *postmortem*, con un método inmunohistoquímico (peroxidasa-antiperoxidasa), la presencia de antígenos virales (IgG anti-CMV y anti-HSV 1 y 2). En un reporte preliminar, publicado en 1983⁽²⁷⁾, describió la presencia de reacciones positivas a antígenos de CMV en 4 de 6 esquizofrénicos, en 1 de 6 pacientes psiquiátricos no esquizofrénicos y en 1 de 6 pacientes con diversos diagnósticos de enfermedades que no eran mentales. Así mismo, reportó positividad para antígenos de HSV 1 y 2 en uno de los seis esquizofrénicos y en ninguno de los controles. Sin embargo, al año siguiente⁽²⁵⁾, utilizando sueros reactivos más diluidos, sus resultados fueron negativos en la detección de antígenos en todos los grupos de pacientes (25 esquizofrénicos, 25 psiquiátricos y neurológicos no esquizofrénicos y 16 controles que no eran pacientes psiquiátricos). Esta autora concluye que la positividad de sus resultados en el informe preliminar tal vez se deba a una falla técnica, por lo que aún no queda del todo claro este rubro.

Retrovirus y esquizofrenia

Como alternativa a toda esta información, en ocasiones dispersa y contradictoria, Crow⁽⁹⁾ propone una teoría que apoya, en última instancia, tanto el carácter genético de la transmisión vertical como la acción de un factor medioambiental de origen viral en la génesis de la esquizofrenia y, tal vez de otras psicosis funcionales. Dicha teoría implica que la enfermedad se inicia con la expresión de un "provirus" integrado en el genoma celular. El agente capaz de integrarse al genoma del individuo afectado es el retrovirus, el cual lleva el gene por la enzima reversa transcriptasa y permite que se inscriba el RNA viral dentro del DNA, el cual, por lo tanto, puede ser integrado dentro del genoma como el "provirus" que se adquirió tras de una infección prenatal o por la línea germinal de un padre afectado. Esto podría explicar el fenómeno de la estacionalidad en el nacimiento de los esquizofrénicos, basándose en la prevalencia estacional de dicho agente infeccioso.

Esta hipótesis tiene en su contra la baja concordancia en los gemelos monocigotos. Cuando el provirus se hereda de alguno de los padres, ambos gemelos deberían afectarse. Esto debería esperarse también, al menos en algunos casos, cuando la infección ha sido adquirida *in utero*. Otra evidencia en contra es la errática posición de la integración de los retrovirus con el genoma. Para que ésta se pueda predecir, es decir, para que se le pueda adjudicar un papel en la aparición de

una enfermedad, el sitio de integración debería ser constante.

Crow considera que la solución a estos problemas podría encontrarse en el papel que desempeña la lateralidad en la psicosis, y la habilidad de los retrovirus para amplificar la expresión de los factores de crecimiento celular. Crow cita un estudio de Bocklage (1977) en el cual los índices de concordancia en los gemelos homocigotos en relación con la esquizofrenia, mostraban también concordancia con la lateralidad hemisférica. Así, de 12 pares de gemelos en los que se encontró concordancia para ser diestros, 11 de ellos eran concordantes en la esquizofrenia, mientras que en 16 pares de gemelos, de los que uno de los dos o ninguno era diestro sin lugar a dudas, sólo cuatro pacientes mostraron concordancia para la esquizofrenia. El argumento es que mientras que la dominancia (lateralidad) está bajo control genético, los gemelos monocigotos, tal vez por razones asociadas con el mismo proceso gemelar, no siempre son concordantes en la dominancia manual. Al igual que en el caso de la esquizofrenia, la discordancia en los monocigotos no obedecería a factores ambientales, sino más bien a la dominancia cerebral⁽⁴⁾. Los provirus, como ya se indicó, tienen capacidad para estimular la capacidad del crecimiento celular; un provirus sería el causante de la asimetría cerebral, y este mismo proceso estaría involucrado en la aparición de la esquizofrenia. Es el sitio del genoma el que va a determinar ambas características.

Comentario y conclusiones

La evidencia en favor y en contra que hemos presentado en esta revisión no nos permite aceptar ni negar totalmente la hipótesis de un origen viral de la esquizofrenia. Los investigadores en esta área, que algunos han denominado psicovirología y que busca encontrar una

posible intervención de infecciones virales en la etiología de los trastornos psiquiátricos, no han encontrado ninguna evidencia que resulte totalmente definitiva, sin embargo, sus trabajos nos han dejado abundante e intrigante material, que constituye el fundamento para futuras investigaciones en esta área. Es de nuestra particular preferencia la línea de T.J. Crow, en la cual se plantea la posibilidad de que la esquizofrenia se deba a la transmisión del virus de un paciente esquizofrénico a individuos genéticamente predispuestos, lo cual no desecha la importancia que tiene el factor genético, el medioambiental y, por supuesto, el viral.

Las conclusiones que podemos extraer son:

a) Los estudios epidemiológicos sobre la estacionalidad de la esquizofrenia (un mayor número de nuevos casos en verano y el nacimiento de pacientes esquizofrénicos en invierno), así como todos los relacionados con la transmisión horizontal, sugieren que un antecedente de enfermedades virales puede favorecer el desarrollo de la esquizofrenia, pero no especifican cuáles agentes son los que están involucrados.

b) Los estudios inmunológicos se han centrado en el virus del herpes simple tipo 1 (HSV1), así como en el citomegalovirus (CMV) por haberse comprobado su presencia en algunos estudios del LCR, pero estos hallazgos también se han hecho en pacientes maniacos.

c) En virología se ha observado que el líquido cefalorraquídeo de los esquizofrénicos produce un efecto citopático en los cultivos, así como en algunos animales cuando se les administra intratecalmente. Este efecto no lo eliminan los inhibidores de la síntesis de proteínas.

d) Los retrovirus podrían explicar el fenómeno de la estacionalidad, así como la transmisión genética de la esquizofrenia, mediante la alteración del genoma por un "provirus", el cual también produciría las alteraciones morfológicas de lateralización.

BIBLIOGRAFIA

1. ABE K: The morbidity rate and environmental influence in monozygotic co-twins of schizophrenics. *Br J Psychiatry* 115: 519-531, 1969.
2. BAKER H F y COLS: The viral hypothesis of schizophrenia: some experimental approaches. *Adv Biol Psychiat* 12: 1-19, 1983.
3. BARRY H, BARRY H. JR: Season of birth in schizophrenics. *Arch Gen Psychiat* 11: 385-391, 1964.
4. BOKLAGE C E: Schizophrenia, brain asymmetry development and twinning: cellular relationship with etiological and possibly pronostic implications. *Biological Psychiatry* 12: 19-35, 1977.
5. BUCK C, SIMPSON H: Season of birth among the sibs of schizophrenics. *Br J Psychiat* 132: 358-360, 1978.
6. CROW T J y COLS: Detection of a "virus-like" agent in CSF in patients with schizophrenia, affective psychoses, Huntington's chorea and some neurological conditions and attempts to demonstrate its transmission. En: Perris, Struwe, Jansswon, *Biological Psychiatry* 59-62 Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1981.
7. CROW T J: The biology of schizophrenia. *Experientia* 38: 1275-1282. Birkhausen Verlag CH-4010 Basel/Suiza, 1982.
8. CROW T J: Is schizophrenia an infectious disease? *The Lancet* 173-175, enero 1983.
9. CROW T J: A re-evaluation of the hypothesis: Is psychosis the result of retroviral integration at a site close to the cerebral dominance gene? *Br J Psychiatry* 145: 243-253, 1984.
10. EDITORIAL: Seasonality of birth in schizophrenia. *Lancet*. I: 481-482, 1978.
11. FLOR-HENRY P: Statistical quantitative E.E.G. studies of depression, mania, schizophrenia and normals. *Biological Psychology* 19: 257-279, 1984.
12. GOODALL E J: Dealing with some of the work done to lucidate the pathology of the disease falling to be considered under the rubric "insanity". *J Mental Science* 73: 363-390, 1927.

13. GOTLIEB-STEMATSKY T Y COLS: Antibodies to Epstein-barr virus, herpes simplex type 1, CMV and measles in psychiatric patients. *Arch Virol* 67: 333-339, 1981.
14. HARE E H: Season of birth in schizophrenia and neurosis. *Am J Psychiatry* 132: 1168-1171, 1975.
15. HARE E H, MORAN P: A relation between seasonal temperature and the birth date of schizophrenic patients. *Acta Psychiat Scand* 63: 396-405, 1981.
16. HARE E H: Epidemiologic evidence for virus in functional psychosis. *Adv. Biol Psychiat* 12: 52-75, 1983.
17. HARPER P S: Mendelian inheritance or transmissible agent? *J of Medical Genetics* 14: 389-398, 1977.
18. KAZANET E F: Tecnica per investigare il ruolo di fattori ambientale sulla genesi della schizophrenia. *Revista de Psicología Analítica* 10: 193-202, 1979.
19. LIBIKOVA H: Schizophrenia and viruses: Principles of etiologic studies. *Adv Biol Psychiat* 12: 20-51, 1983.
20. MENINGER K A: Influenza & schizophrenia. An analysis of postinfluenzal dementia precox as of 1918 and five years later. *Am J Psychiat* 5: 469-529, 1926
21. MENINGER K A: The schizophrenic syndrome as a product of acute infectious disease. *Arch Neurol Psychiat* 20: 464-481, 1928.
22. PANDEY R S Y COLS: Autoimmune model of schizophrenia with special reference to antibrain antibodies *Biol Psychiat* 16: 1123-1136, 1981.
23. PENROSE S L: Auxiliary genes for determining sex as contributory causes of mental illness. *J Ment Science* 88: 308-316, 1942.
24. STEVENS J R: Viral antigen in brain of schizophrenic patients? *Adv Biol. Psychiat* 12: 76-96, 1984.
25. STEVENS J R : A search of CMV and herpes viral antigen in brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 41. 795-801, 1984.
26. TEMIN H M: Origin of retroviruses from cellular moveable genetic elements. *Cell* 21: 599-600, 1980.
27. TORREY E F Y COLS: The epidemiology of schizophrenia in Papua New Guinea. *Am J Psychiat* 131 567-573, 1974.
28. TORREY E F: *Schizophrenia and Civilization*. Aronson, Nueva York, 1980.
29. WATSON CH G: Schizophrenic birth seasonality in relation to the incidence of infectious disease and temperature extremes. *Arch Gen Psychiatry* 41: 85-90 1984.
30. WEINSTEIN E A Y COLS: Encephalitis with a clinical picture of schizophrenia. *J Mount Sinai Hosp* 21: 341-354, 1955.
31. WILMEN H A Y COLS: Neuropsychiatric patients reported cured al St Bartholomew's Hospital in the Twelfth Century. *J Nerv Ment Dis* 119:1-22 1954.