

ORIGINALES

Metaanálisis de estudios sobre resonancia magnética del cuerpo calloso en la esquizofrenia

D. Arnone^a, A.M. McIntosh^b, G.M.Y. Tan^c y K.P. Ebmeier^a

^aUniversity Department of Psychiatry. Oxford. Reino Unido.

^bRoyal Edinburgh Hospital. University of Edinburgh. Edimburgo. Reino Unido.

^cDivision of Psychological Medicine and Psychiatry. Institute of Psychiatry. Londres. Reino Unido.

OBJETIVOS: El cuerpo calloso desempeña un papel fundamental en la transferencia y la integración interhemisférica de la información. En los estudios en que se ha utilizado resonancia magnética se han documentado anomalías de esta estructura en pacientes con esquizofrenia, pero los hallazgos han sido heterogéneos. La incertidumbre ha persistido a pesar de una evaluación metaanalítica de la estructura efectuada algunos años atrás. El objetivo del presente estudio es efectuar un metaanálisis complementario con la adición de los numerosos artículos publicados sobre el tema para probar la hipótesis de las anomalías del cuerpo calloso en esta enfermedad.

MÉTODO: Se efectuó una búsqueda sistemática para identificar los estudios apropiados sobre resonancia magnética que documentaban mediciones de áreas callosas en pacientes con esquizofrenia, comparados con individuos de control sanos. Los resultados de los estudios obtenidos se compararon en un metaanálisis, aunque la influencia de las variables biológicas y clínicas sobre el tamaño del efecto se determinó con un análisis de metarregresión.

RESULTADOS: Se identificaron 28 estudios. En comparación con los voluntarios sanos, en los pacientes con esquizofrenia se observó una disminución de la región del cuerpo calloso. Este efecto fue de mayor magnitud en pacientes con un primer episodio. De forma parecida, la heterogeneidad detectada entre estudios se asoció con el curso de la enfermedad, indicio de que en los pacientes con esquizofrenia crónica las áreas callosas eran más extensas. No se evidenció un sesgo de publicación.

CONCLUSIONES: El presente estudio confirma la existencia de una disminución de las áreas callosas en la esquizofrenia. El efecto es de mayor magnitud en la primera presentación y menor en pacientes con un curso crónico, en general tratados con antipsicóticos.

Palabras clave:
Cuerpo calloso. Esquizofrenia. Resonancia magnética. Estudios de diagnóstico por neuroimagen.

Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia

OBJECTIVES: The corpus callosum plays a pivotal role in inter-hemispheric transfer and integration of information. Magnetic resonance studies have reported callosal abnormalities in schizophrenia but findings have been inconsistent. Uncertainty has persisted despite a meta-analytic evaluation of this structure several years ago. We set out to perform a further meta-analysis with the addition of the numerous reports published on the subject to test the hypothesis that the corpus callosum is abnormal in schizophrenia.

METHOD: A systematic search was carried out to identify suitable magnetic resonance studies which reported callosal areas in schizophrenia compared to controls. Results from the retrieved studies were compared in a meta-analysis whilst the influence of biological and clinical variables on effect size was ascertained with meta-regression analysis.

RESULTS: Twenty-eight studies were identified. Corpus callosum area was reduced in schizophrenia in comparison to healthy volunteers. This effect was larger in first episode patients. Similarly, heterogeneity detected among the studies was associated with course of illness indicating that chronic subjects with schizophrenia showed larger callosal areas. There was no evidence of publication bias.

CONCLUSIONS: This study confirms the presence of reduced callosal areas in schizophrenia. The effect is

Previamente publicado en Schizophr Res. 2008;101:124-32.

Correspondencia: D. Arnone.
Neuroscience and Psychiatry Unit. University of Manchester.
G810 Stopford Building. Oxford Road. Manchester M13 9PT.
Reino Unido.
Correo electrónico: danilo.arnone@manchester.ac.uk

of a larger magnitude at first presentation and less so in subjects with a chronic course generally medicated with antipsychotics.

Key words:
Corpus callosum. Schizophrenia. Magnetic resonance imaging.
Neuroimaging.

INTRODUCCIÓN

Desde siempre, el cuerpo calloso (CC) ha sido una estructura de interés en el estudio de la esquizofrenia. Dicho interés se origina de una diversidad de observaciones: *a)* la importancia anatómica establecida del CC como estación de relevo de la información sensorial, motriz y cognitiva desde las regiones cerebrales homólogas (DeLacoste et al, 1985; Pandya et al, 1986); *b)* pruebas de deterioro de la transferencia callosa de la información en la esquizofrenia (David, 1994), y *c)* la observación de una dismorfología anatómica en los estudios necrópsicos, expresada como aumento/disminución del grosor, disminución del área transversal o disminución de la densidad de las fibras del cuerpo calloso en la esquizofrenia (p. ej., Rosenthal et al, 1972; Bigelow et al, 1983; Highley et al, 1999). Desde mediados de la década de los noventa, la resonancia magnética (RM) se ha aplicado para examinar el área transversal del CC en el plano sagital medio en la esquizofrenia. Los resultados a través de estudios no siempre han proporcionado hallazgos concordantes. En algunos estudios se ha indicado una disminución del área callosa, mientras que en otros no se han descrito diferencias estadísticamente significativas. En algunos estudios que han considerado las diferencias de sexo y las áreas callosas se ha indicado una disminución de dichas áreas en varones esquizofrénicos, pero no en mujeres, o viceversa. Los hallazgos de estos estudios indican una ligera variabilidad del tamaño del CC en la esquizofrenia respecto a individuos de control sanos, predisuestos a la influencia de diversas variables biológicas (p. ej., edad, sexo y variabilidad interindividual) y variables clínicas. Estas variables de confusión probablemente están influidas por la selección de la muestra en los estudios individuales, la metodología adoptada y las técnicas de neuroimagen utilizadas. El metaanálisis como técnica puede combinar los datos cuantitativos de los estudios individuales, con lo que aumenta la potencia para detectar diferencias anatómicas sutiles e investigar las causas de heterogeneidad (Hunter et al, 1990; Thompson et al, 1997; Wright et al, 2000). En un metaanálisis previo de estudios sobre las áreas callosas sagitales medias en la esquizofrenia (Woodruff et al, 1995), que incorporó los hallazgos de 11 estudios sobre técnicas de diagnóstico por la imagen estructural, se

encontró que los pacientes esquizofrénicos presentan una reducción ligera pero significativa del área del CC. Tratamos de investigar el área sagital media del CC en la esquizofrenia efectuando un metaanálisis con la adición de los numerosos estudios publicados desde 1995. Los objetivos de este metaanálisis son: *a)* establecer si los conocimientos actuales sobre las anomalías callosas en la esquizofrenia se confirman mediante la inclusión de artículos publicados adicionales; *b)* investigar el efecto en las áreas callosas ejercido por el curso de la enfermedad (p. ej., curso agudo comparado con crónico), y *c)* evaluar la heterogeneidad y las variables de la enfermedad (p. ej., edad de inicio, duración de la enfermedad, gravedad de los síntomas, duración de la psicosis no tratada) y el año de publicación (como diferencias de expresión metodológica a través de estudios).

MATERIAL Y MÉTODO

Estrategia de la búsqueda y criterios de inclusión y exclusión

Se efectuó una búsqueda exhaustiva a partir de una serie de bases de datos electrónicas, incluidas la Cochrane Library, EMBASE, PsycInfo y PubMed hasta mayo de 2007. Las palabras clave usadas para identificar los estudios fueron: resonancia magnética, RM, cuerpo calloso, esquizofrenia, cuerpo calloso y esquizofrenia, resonancia magnética y esquizofrenia, RM y esquizofrenia. La búsqueda también se complementó mediante revisiones manuales de las bibliografías de los estudios recuperados. Los estudios se incluyeron si presentaban datos originales y se había determinado el área del CC en la esquizofrenia. Los estudios se consideraron para la inclusión si: *a)* se habían publicado en mayo de 2007; *b)* comparaban a individuos con esquizofrenia con individuos de control sanos no emparentados; *c)* documentaban las medidas del CC de acuerdo con unidades SI como media y desviación estándar (si esta información no estaba disponible de inmediato en un artículo, por lo demás aceptable, se contactó con los investigadores), y *d)* los casos contenían al menos un 80% de individuos esquizofrénicos, esquizofreniformes o esquizotípicos. Se excluyeron los estudios si los datos se incluyeron en estudios de mayor tamaño y más recientes. Los datos extraídos de los estudios incluyeron el diagnóstico de acuerdo con los criterios diagnósticos, las variables demográficas (p. ej., número, edad, sexo), variables de la enfermedad (p. ej., edad de inicio, duración de la enfermedad, gravedad de los síntomas y duración de la psicosis no tratada) y año de publicación.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se efectuó utilizando el programa STATA 8.0 (Stata Corp, Collage Station, Texas), complementado con el programa “Metan”, que puede descargarse del Centre for Statistics in Medicine, Oxford, Reino Unido.

Las diferencias medias estandarizadas se calcularon utilizando el estadístico *d* de Cohen

$$d \text{ de Cohen} = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{DE_p}$$

donde \bar{X}_1 y \bar{X}_2 son los volúmenes medios del primero y el segundo grupo respectivamente y DE_p es la desviación estándar combinada estimada para ambos grupos:

$$DE_p = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)DE^2_1 + (n_2 - 1)DE^2_2}{(n_1 + n_2 - 2)}}$$

donde n_i y DE_i son la media y la desviación estándar del grupo *i*. Los tamaños del efecto estandarizados se combinaron utilizando el método de la variancia inversa. La variancia de la *d* de Cohen se estima del modo siguiente:

$$DE(d) = \sqrt{\frac{N}{n_1 n_2} + \frac{d^2}{2-N^2}}$$

donde N es el tamaño de la muestra total del estudio, d es la *d* de Cohen y n_1 y n_2 , según lo definido previamente. Para ponderar cada estudio se utilizaron análisis de efectos aleatorios (Der-Simonian et al, 1986). La determinó la heterogeneidad utilizando la prueba de la *Q*, y su magnitud se estimó utilizando el estadístico I^2 y puede interpretarse como la proporción de la variancia en el tamaño del efecto debido a heterogeneidad (Higgins et al, 2003). Cuando la prueba de la *Q* fue significativa, se utilizó un gráfico de Galbraith para identificar los estudios que contribuyeron en mayor grado a dicha heterogeneidad con el objetivo de investigar las posibles causas. El sesgo de publicación que describe el exceso de estudios de baja precisión que proporcionan tamaños del efecto de una magnitud mayor que la media se examinó con la prueba de Egger (Egger et al, 1997). Se estableció un nivel de significación con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Búsqueda sistemática

Se identificaron 49 artículos que comparaban a pacientes esquizofrénicos con individuos de control sanos no emparentados. Cumplieron los criterios de inclusión 28 estudios, que se describen con detalle en la tabla 1. Sólo cuatro de estos estudios incluyeron una minoría de pacientes esquizotípicos, esquizofreniformes o esquizoafectivos (Hoff et al, 2004; Hendren et al, 1995; Keshavan et al, 2002; Bachmann et al, 2003). De estos estudios, cuatro se incluyeron después de contactar con los autores para que completaran la información publicada (Hendren et al, 1995; Narr et al, 2000, 2002; Sachdev et al, 1999). No cumplieron los criterios de inclusión 21

estudios (véase la lista de excluidos) principalmente porque los autores usaron determinaciones alternativas o cualitativas del CC, la información proporcionada en los artículos quedó desbancada por las publicaciones posteriores, no se pudo obtener áreas callosas o la información era incompleta. El año de publicación varió desde 1985 hasta 2005. Los estudios se publicaron principalmente en inglés. Todos usaron criterios diagnósticos comparables e incluyeron a 894 pacientes esquizofrénicos y 809 individuos de control. Sólo en cuatro se investigaba el primer episodio de la enfermedad (Bachmann et al, 2003; Hendren et al, 1995; Hoff et al, 1994; Keshavan et al, 2002) y los pacientes nunca habían sido tratados o habían recibido medicación durante un periodo muy breve. El estudio de Hoff et al fue el único publicado que incluyó a una minoría de pacientes subcrónicos (6,4%). Los estudios sobre el primer episodio de la enfermedad incluyeron a 136 pacientes esquizofrénicos y a 91 individuos de control. En el resto de los estudios se incluía a pacientes con episodios recurrentes de esquizofrenia. Las pautas de tratamiento comprendieron antipsicóticos típicos y atípicos. En general, las características demográficas básicas estaban documentadas, pero no los detalles clínicos de la enfermedad. La mayor parte de los estudios incluían a varones y mujeres, pero sólo unos pocos ofrecían datos por separado según el sexo. La duración de la enfermedad fue la variable clínica más constante y bien documentada entre individuos con esquizofrenia ($n = 21$; 75%).

Metaanálisis

Se efectuaron análisis del efecto aleatorio para el área del CC a lo largo de todos los estudios de pacientes esquizofrénicos frente a individuos de control y los resultados se muestran en las figuras 1-3 y en la tabla 2. En el primer análisis, el número total de esquizofrénicos se comparó con individuos de control. En pacientes esquizofrénicos se demostró una disminución de las áreas callosas y el tamaño del efecto reveló un efecto estadísticamente significativo: $-0,24$ (intervalo de confianza [IC] del 95%, $-0,40$ a $-0,07$). En el segundo análisis sólo se consideró a los pacientes con un primer episodio. En este subgrupo se demostró un mayor tamaño del efecto, $-0,70$ (IC del 95%, $-1,29$ a $-0,10$). Por último, en el tercer análisis, que sólo incluyó a individuos con un curso crónico, se demostró el efecto de menor magnitud: $-0,17$ (IC del 95%, $-0,33$ - $0,001$). La heterogeneidad detectada entre estudios (tabla 2) se investigó en la muestra total (I^2 , 1,72%). La heterogeneidad se analizó utilizando una metarregresión. Nuestra presunción fue que las diferencias entre estudios podrían explicar parte de la heterogeneidad. En vista de su significado biológico, ya que afectaron a la variabili-

TABLA 1. Resumen de los estudios incluidos en el metaanálisis

Pacientes esquizofrénicos				Controles no emparentados							
Estudio (año)	Casos (n)	Diagnóstico	Criterios diagnósticos	Edad casos media (DE)	% varones (DE)	Controles (n)	Edad controles (media ± DE)	% varones (DE)	Teslas del aparato	Grosor de cortes (mm)	
Matthew et al (1985)	18	Esquizo	DSM III	38,4	61,1	18	38,6	55,5	0,5	10	
Nasrallah et al (1986)	48	Esquizo	DSM III	33,2	79,2	41	28	51,2	Picker 0,5	NM	
Kelsoe et al (1988)	27	Esquizo	DSM III	29	81,5	14	31	71,4	0,5	10	
Rossi et al (1988)	15	Esquizo	DSM III	33,2	100	15	32,6	100	Ansaldo	5-10	
Uematsu et al (1988)	40	Esquizo	DSM III	32,2	100	17	31,5	100	Picker 0,5	10	
Hauser et al (1989)	24	Esquizo	DSM III	33	45,8	25	37	56	Picker 0,5	10	
Rossi et al (1989)	12	Esquizo	DSM III	31,5	66,7	12	30,66	66,7	Ansaldo	5-10	
Stratta et al (1989)	20	Esquizo	DSM III	33,2	75	20	32,35	75	Ansaldo	10	
Raine et al (1990)	15	Esquizo	DSM III R	34	60	18	34,1	50	Picker 0,15	10	
Günder et al (1991)	31	Esquizo	DSM III 9	32,3	61,3	31	32,35	61,3	Siemens 0,5	10	
Woodruff et al (1993)	30	Esquizo	DSM III R	29,96	76,7	44	NM	77,3	Signa 1,5	NM	
Hoff et al (1994)	62	Esquizo/EFF (82%) EQA	DSM III R	26,48	62,9	35	27,63	57,1	Signa 1,5	5	
Hendren et al (1995)	12	Esquizo (67%)	K-SADS	10,8	50	13	10,8	53,8	Signa 1,5	NM	
Merlo et al (1997)	31	Esquizo residual	DSM IV	54,71	0	25	54,52	0	NM	NM	
Woodruff et al (1997)	43	Esquizo	DSM III R	32,4	100	42	30,2	100	Philips 1,5	5	
Meisenzahl et al (1999)	23	Esquizo	DSM IV/ CIE 10	28,6	100	23	28,3	100	Siemens 1,5	1,5	
Sachdev et al (1999)	49	Esquizo	DSM III R	68,07	24,5	30	70,9	20	Signa GE 1,5 GE	1,5	
Chua et al (2000)	27	Esquizo	DSM III R	37,1	63	35	32,8	57,1	NM	3	
Downhill et al (2000)	27	Esquizo	DSM III R	38,3	74,1	31	41,1	74,2	Signa GE	1,2	
Kumra et al (2000)	44	Esquizo	DSM III R /IV	14,4	56,8	64	13,7	59,4	Signa 1,5 GE	1,5-2	
Narr et al (2000)	25	Esquizo	DMS III R	31,1	60	28	30,5	53,6	Signa 1,5 GE	1,5	
Rossell et al (2001)	71	Esquizo	DMS IV	34,1	100	31	33,7	100	Signa 1,5 GE	3	
Keshavan et al (2002)	31	Esquizo (87%), EQA	DSM IV	24,2	87,1	31	25,09	64,5	Signa 1,5 GE	5	
Narr et al (2002)	20	Esquizo	DSM III-7, CIE-8	48,65	50	40	48,1	50	Siemens 1	1,2	
Bachmann et al (2003)	31	Esquizo/EFF (87%) EQA	DSM IV	26,4	45,2	12	25,8	50	Siemens 1,5	1,8	
Panizzon et al (2003)	71	Esquizo	DSM III R	36,94	73,2	67	38,73	73,1	Signa 1,5 GE	3	
Quartini et al (2004)	20	Esquizo	DSM IV	29,6	100	16	29,26	100	Siemens 1,5	4	
Goghari et al (2005)	27	Esquizo	DSM IV	35,3	100	31	36,5	100	Signa 1,5 GE	1,5	
Total	894			33,5 (10,7)	69,8 (24,7)	809	33,5 (11,4)	67 (24,8)			

CIE: clasificación internacional de las enfermedades; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; EFF: trastorno esquizofreniforme; EQA: trastorno esquizoafectivo; Esquizo: esquizofrenia; Esquizotípica: trastorno de personalidad esquizotípica; K-SADS: Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; NM: no mencionado.

TABLA 2. Resultados de las comparaciones múltiples de las áreas del cuerpo calloso entre pacientes con esquizofrenia e individuos de control

Comparaciones	Estudios (n)	Esquizofrenia (n)	Controles (n)	Estimación	IC del 95%	I^2 (%)	Prueba de Egger (p)
Muestra total	28	894	809	-0,24	-0,40;-0,07	1,72	0,2
Sólo primer episodio	4	136	91	-0,70	-1,29;-0,10	2,97	0,3
Sólo recurrente	24	758	718	-0,17	-0,33;-0,001	1,37	0,6

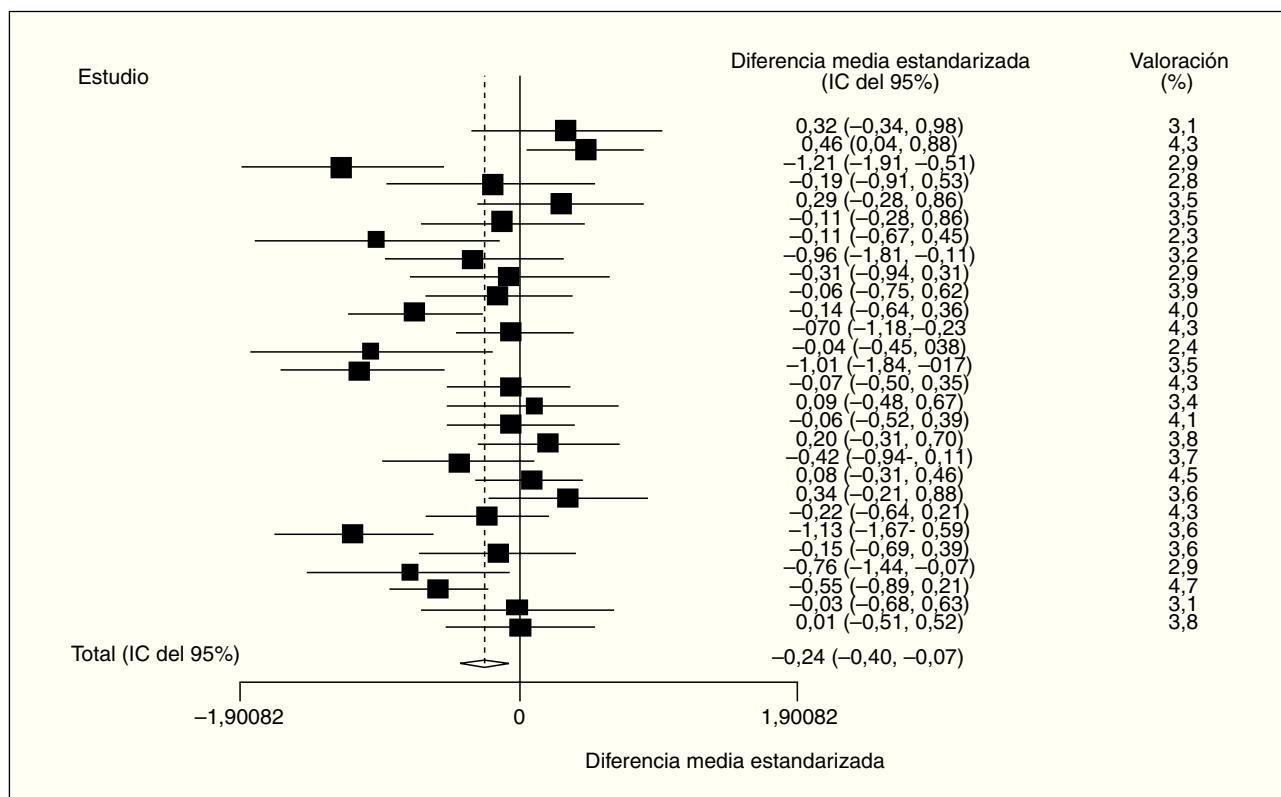


Figura 1. Diagrama de bosque (efectos aleatorios) que muestra la diferencia media (IC del 95%) entre el área del cuerpo caloso en pacientes esquizofrénicos e individuos de control sanos. IC: intervalo de confianza.

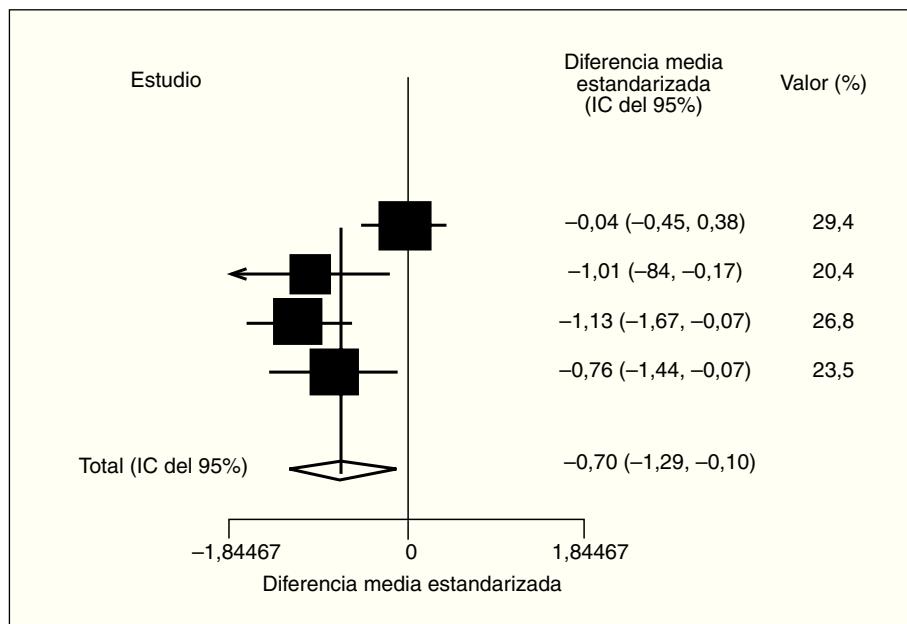


Figura 2. Diagrama de bosque (efectos aleatorios) que muestra la diferencia media (IC del 95%) entre el área del cuerpo caloso en pacientes esquizofrénicos con un primer episodio e individuos de control sanos. IC: intervalo de confianza.

dad del área del CC y el alto grado de incertidumbre con respecto a la modulación del sexo en las áreas callosas en la esquizofrenia, se consideraron las diferencias de edad y

sexo (Witelson, 1989; Clarke et al, 1989; Allen et al, 1991). Además, Woodruff et al (1995) no incluyeron el sexo en su análisis de metaregresión. La duración de la

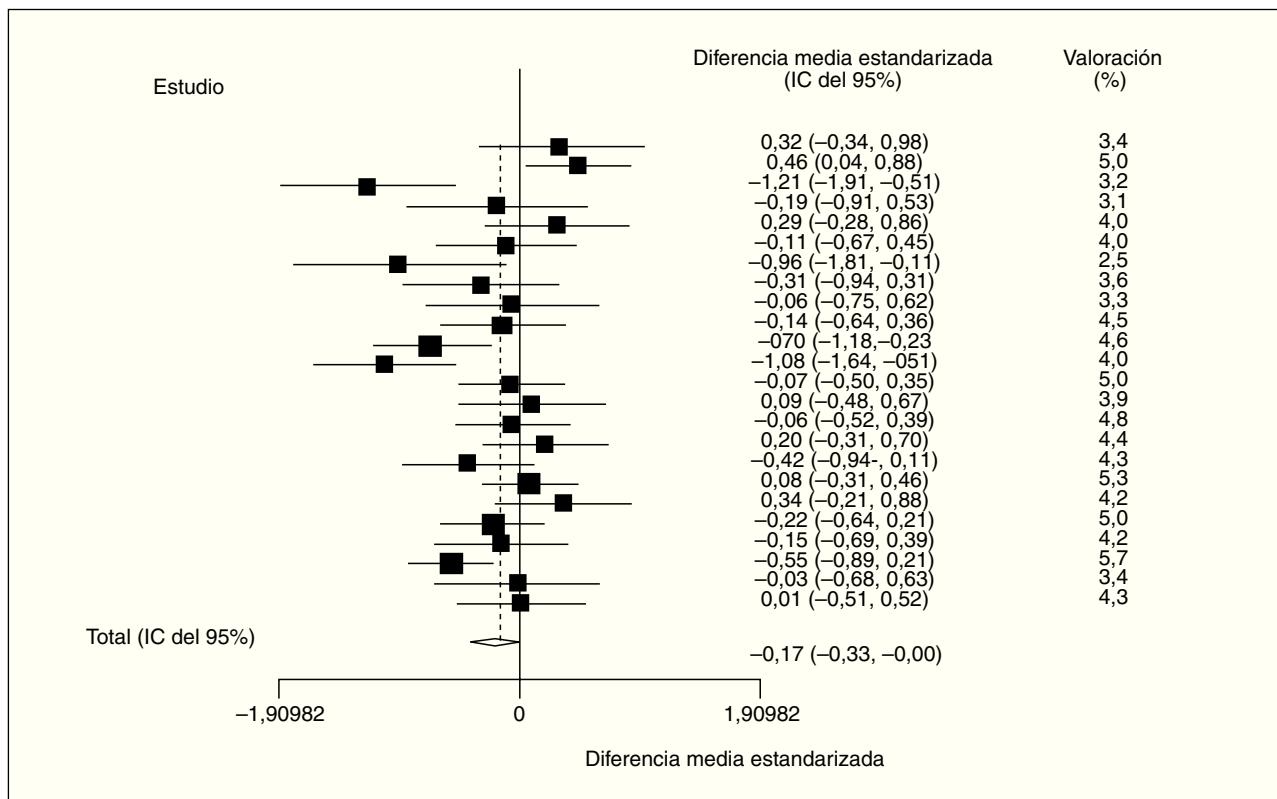


Figura 3. Diagrama de bosque (efectos aleatorios) que muestra la diferencia media (IC del 95%) entre el área del cuerpo calloso en pacientes esquizofrénicos con un curso crónico de la enfermedad e individuos de control sanos. IC: intervalo de confianza.

enfermedad fue la única variable clínica significativa para incluir en la metarregresión porque estuvo altamente representada a través de estudios. El año de publicación también se consideró de importancia como medida indirecta eficaz de las diferencias metodológicas en los estudios. Expresado como primer episodio o duración crónica, sólo el curso de la enfermedad demostró una influencia negativa significativa en el tamaño del efecto del área callosa en la esquizofrenia ($\beta = 0,50$; $p = 0,04$) asociándose a las áreas CC más extensas en la esquizofrenia con un curso crónico y explicando la heterogeneidad detectada en el metaanálisis. Expresado como porcentaje de varones, el sexo ($\beta = 0,004$; $p = 0,2$), la edad ($\beta = 0,003$; $p = 0,7$), la duración de la enfermedad ($\beta = -0,007$; $p = 0,6$) y el año de publicación ($\beta = -0,009$; $p = 0,5$) no tuvieron influencias significativas en el tamaño del efecto. No observamos un sesgo de publicación (tabla 2).

DISCUSIÓN

El presente estudio destaca el notable interés entre los investigadores para examinar los cambios callosos estructurales en la esquizofrenia. De acuerdo con Woo-

druff et al (1995), hemos demostrado que, comparado con los individuos de control, el área del CC es significativamente menor en pacientes con esquizofrenia. También encontramos que este efecto aumenta al máximo en la primera presentación y es mucho menos destacado cuando la enfermedad adopta un curso crónico.

Investigamos la heterogeneidad con técnicas de metarregresión. En el presente análisis, el tamaño del efecto no se relacionó significativamente con la edad. Se sabe que la edad puede influir en el tamaño del CC, pero este efecto es sobre todo evidente en los primeros años de la vida y se asocia con la mielinización (Clarke et al, 1989) y, más tarde en la vida, con pérdida del volumen de sustancia blanca (Kochunov et al, 2007). La edad acumulativa de los individuos incluidos en esta revisión indicó un grupo de edad restringida, lo que podría explicar la ausencia de detección de un efecto significativo. Este hallazgo coincide con la investigación de Woodruff et al (1995), después de que los autores excluyeran el estudio de Matthew et al (1985), que se consideró un valor extremo. Se ha dedicado una atención considerable a la posibilidad de que las diferencias de sexo puedan justificar la variación anatómica del tamaño del CC en la esquizofrenia (p. ej., Bishop et al, 1997; Denen-

berg et al, 1991). En los estudios sobre RM se describen resultados controvertidos. No encontramos que el sexo contribuya sustancialmente al tamaño del efecto del CC. Los hallazgos incongruentes a través de estudios pueden explicarse por la variación interindividual de la anatomía del cuerpo calloso para variables como edad, sexo, etc. (Aboitiz et al, 1992; Cowell et al, 1993; Denenberg et al, 1991). Recientemente, en los estudios publicados se ha descrito un gradiente anteroposterior con respecto al sexo y esta variable podría ser pertinente para el análisis futuro de esta estructura (Crow et al, 2007). No se demostró que la duración de la enfermedad contribuyera significativamente a la heterogeneidad y esto podría guardar relación con el hecho de que sólo el 75% de los estudios hicieron referencia a esta variable clínica. Encontramos que el curso de la enfermedad (presentación por primera vez comprado con un curso crónico) afectó significativamente al tamaño del efecto de las áreas callosas en la esquizofrenia. Esto coincide con el mayor efecto en el área callosa en la primera presentación e indica que la disminución del CC en la esquizofrenia podría estar presente en el primer episodio, como se demuestra por las reducciones volumétricas del hipocampo y la amígdala izquierda (Velakoulis et al, 2006) o podría no progresar o incluso remitir en pacientes tratados con fármacos, suponiendo que la evolución natural del proceso es neurodegenerativa (p. ej., Bogerts et al, 1993). Se ha postulado que los fármacos psicotropos son neuroprotectores en la esquizofrenia porque previenen la pérdida neuronal o la mitigación del efecto fisiopatológico del proceso de la enfermedad (para una revisión, Scherk et al, 2006). Asimismo, los estudios longitudinales efectuados sobre morfología cerebral en el primer episodio de esquizofrenia indican que el tratamiento con antipsicóticos puede prevenir el aumento de tamaño patológico de los ventrículos en el seguimiento (Liebermann et al, 2001). También podría ser independiente de la duración de la enfermedad e indicaría simplemente una forma más grave. Es posible que los pacientes en la primera presentación y los pacientes crónicos incluidos en el metaanálisis difirieran clínicamente, lo que justificaría los cambios neuroradiológicos más extremos en la primera presentación. Por ejemplo, se ha demostrado que la duración de los síntomas no tratados diferencia a los pacientes esquizofrénicos a nivel del plano temporal izquierdo de la sustancia gris con cambios más graves en los que manifiestan síntomas no tratados a largo plazo (Takahashi et al, 2007).

En función del resultado de este metaanálisis, no es posible afirmar con seguridad que la reducción del área callosa observada en la esquizofrenia es dependiente o independiente de una reducción más generalizada según lo descrito en los estudios publicados (Wright et al, 2000). De hecho, sólo unos pocos estudios presentaban

datos relacionados con los parámetros cerebrales totales para permitir una combinación cuantitativa en este metaanálisis. Sin embargo, con frecuencia, los investigadores compararon las áreas callosas con otras áreas cerebrales, en particular en los primeros estudios, o efectuaron un control para el tamaño cerebral (p. ej., Woodruff et al, 1993; Hoff et al, 1994; Hendren et al, 1995).

Una de las principales limitaciones de estudiar el área del CC es que con un solo corte para examen por cada RM los datos son vulnerables a errores de alineación, grosor del corte y la elección del "mejor corte sagital medio" (McCarley et al, 1999). Otra limitación es intrínseca a la naturaleza transversal de los estudios incluidos, por lo que no podemos hacer inferencias causales. Se requiere un mayor número de estudios de diagnóstico por neuroimagen con una perspectiva longitudinal para clarificar la evolución natural de los cambios cerebrales, duración de la enfermedad, tiempo hasta el inicio del tratamiento y efecto de los fármacos en la neuroplasticidad cerebral. La investigación futura podría incluir variables más específicas de la enfermedad, como la duración de los síntomas no tratados.

En conclusión, el presente metaanálisis demuestra diferencias significativas en las áreas callosas entre pacientes esquizofrénicos e individuos de control sanos no emparentados. En el contexto del principio de Witelson Nowakowski, una reducción del área callosa en pacientes sería compatible con el retraso o la reducción de la mielinización (Crow et al, 2007). Este efecto fue más potente en pacientes que se presentaron por primera vez. El curso de la enfermedad originó la mayor proporción del tamaño del efecto.

AGRADECIMIENTOS

D. Arnone desea expresar su agradecimiento al Dr. Ellison Wright por concebir la idea de este proyecto y su motivación para perseverar en este campo de investigación.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Aboitiz F, Schiebel AB, Zaidel E. Morphometry of the corpus callosum, with emphasis on sex differences. *Brain*. 1992; 115:1521-41.
- Allen LS, Richey MF, Chai YM, Gorski RA. Sex differences in the corpus callosum of the living human being. *J Neurosci*. 1991;11:933-42.
- Bachmann S, Pantel J, Flender A, Bottmer C, Essig M, Schröder J. Corpus callosum in first-episode patients with schizophrenia—a magnetic resonance imaging study. *Psychol Med*. 2003;33:1019-27.
- Bigelow LB, Nasrallah HA, Rauscher FP. Corpus callosum thickness in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1983;142:284-7.
- Bishop KM, Wahlstein D. Sex differences in the human corpus callosum: myth or reality? *Neurosci Biobehav Rev*. 1997;21: 581-601.

- Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreif G, Lermer G, et al. Hippocampus-amygala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1993;33:236-46.
- Chua SE, Sharma T, Takei N, Murray RM, Woodruff PWR. A magnetic resonance imaging study of corpus callosum size in familiar schizophrenic subjects, their relatives, and normal controls. *Schizophr Res*. 2000;41:397-403.
- Clarke S, Kraftsik R, Van der Loos H, Innocenti GM. Forms and measures of adult and developing human corpus callosum. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1989;280:213-30.
- Cowell PE, Kertesz A, Denenberg VH. Multiple dimensions of handedness and the human corpus callosum. *Neurology*. 1993;43:2353-7.
- Crow TJ, Paez P, Chance SA. Callosalmisconnectivity and the sex difference in psychosis. *Int Rev Psychiatry*. 2007;19:449-57.
- David AS. Schizophrenia and the corpus callosum: developmental, structural and functional relationships. *Behav Brain Res*. 1994;64:203-11.
- De Lacoste MC, Kirkpatrick JB, Ross ED. Tomography of the human corpus callosum. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1985;44:578-91.
- Denenberg VH, Kertesz A, Cowell PE. A factor analysis of the human's corpus callosum. *Brain Res*. 1991;548:126-32.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177-88.
- Downhill JE, Buchsbaum MS, Wei T, Spiegel-Cohen J, Hazlett EA, Haznedar MM, et al. Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophr Res*. 2000;42:193-208.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-34.
- Goghari VM, Lang DJ, Flynn SW, MacKay AL, Honer WG. Smaller corpus callosum subregions containing motor fibers in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;73:59-68.
- Günder W, Petsch R, Steinberg R, Moser E, Streck P, Heller H, et al. Brain dysfunction during motor activation and corpus callosum alterations in schizophrenia measured by cerebral blood flow and magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*. 1991;29:535-55.
- Hauser P, Dauphinaind ID, Berrettini W, DeLisi LE, Gelernter J, Post RM. Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1989;26:659-68.
- Hendren RL, Hodde-Vargas J, Yeo RA, Vargas LA, Brooks WM, Ford C. Neuropsychophysiological study of children at risk for schizophrenia: a preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psych*. 1995;34:1284-91.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-60.
- Highley JR, Esiri MM, McDonald B, Roberts HC, Walker MA, Crow TJ. The size and fiber composition of the anterior commissure with respect to gender and schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1120-7.
- Hoff AL, Neal C, Kushner M, DeLisi LE. Gender differences in corpus callosum size in first episode schizophrenics. *Biol Psychiatry*. 1994;35:913-9.
- Hunter JE, Schmidt FL. Methods of meta-analysis: Correcting error and bias in research findings. London: Sage; 1990.
- Kelsoe JR Jr, Cadet JL, Pickar D, Weinberg DR. Quantitative neuroanatomy in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:533-41.
- Keshavan MS, Diwadkar VA, Harenski K, Rosenberg DR, Sweeney JA, Petegrew JW. Abnormalities of the corpus callosum in first episode, treatment naïve schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:757-60.
- Kochunov P, Thompson PM, Lancaster JL, Bartzikis G, Smith S, Coyle T, et al. Relationship between white matter fractional anisotropy and other indices of cerebral health in normal aging: tract-based spatial statistics study of aging. *Neuroimage*. 2007;35:478-87.
- Kumra S, Giedd JN, Vaituzis CA, Jacobson LK, McKenna K, Bedwell J, et al. Childhood-onset psychotic disorders: magnetic resonance imaging of volumetric differences in brain structure. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1467-74.
- Liebermann J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;49:487-99.
- Matthew RJ, Partain CL, Prakash R, Kulkarni MV, Logan TP, Wilson WH. A study of the septum pellucidum and corpus callosum in schizophrenia with MR imaging. *Acta Psychiatr Scand*. 1985;72:414-21.
- McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fisher IA, et al. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1099-119.
- Meisenzahl EM, Frodl T, Greiner J, Leinsinger G, Maag KP, Heiss D, et al. Corpus callosum size in schizophrenia – a magnetic resonance imaging analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249:305-12.
- Merlo AB, Albanese EF, Galarza M, Tornese EB, Di Renzo AJ, Roman RF, et al. Alteraciones morfológicas del corpus callosum en esquizofrenicos. *Medicina (Buenos Aires)*. 1997;57:566-70.
- Narr KL, Thompson PM, Sharma T, Moussai J, Cannestra AF, Toga AW. Mapping morphology of the corpus callosum in schizophrenia. *Cerebral Cortex*. 2000;10:40-9.
- Narr KL, Cannon TD, Woods RP, Thompson PM, Kim S, Asuncion D, et al. Genetic contributions to altered callosal morphology in schizophrenia. *J Neurosci*. 2002;22:3720-9.
- Nasrallah HA, Andreasen NC, Coffman JA, Olson SC, Dunn VD, Ehrhardt JC, et al. A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosum thickness in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1986;21:274-82.
- Pandya DN, Seltzer B. The topography of commissural fibers. *Neurol Neurobiol*. 1986;17:47-73.
- Panizzon MS, Hoff AL, Nordahl TE, Kremen WS, Reisman B, Wieneke M, et al. Sex differences in the corpus callosum of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;62:115-22.
- Quartini A, Iannitelli A, Pacitti F, Zucca C, Di Biasi C, Gualdi G, et al. Ridotto Corpus Callosum Brain Ratio (CCBR) in pazienti schizofrenici in assenza di una correlazione con le misure lineari del corpo calloso: studio di Risonanza Magnetica Nucleare. *Riv Psichiatr*. 2004;39:166-70.
- Raine A, Harrison GN, Reynolds GP, Sheard C, Cooper JE, Medley I. Structural and functional characteristics of the corpus callosum in schizophrenics, psychiatric controls, and normal controls. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:1060-4.
- Rosenthal R, Bigelow LB. Quantitative brain measurements in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1972;121:259-64.
- Rossell SL, Shapleske J, Fukuda R, Woodruff PWR, Simmons A, David AS. Corpus callosum area and functioning in schizophrenic patients with auditory-verbal hallucinations. *Schizophr Res*. 2001;50: 9-17.
- Rossi A, Stratta P, Gallucci M, Passariello R, Casacchia M. Brain morphology in schizophrenia by magnetic resonance imaging. *Acta Psychiatr Scand*. 1988;77:741-5.
- Rossi A, Stratta P, Gallucci M, Passariello R, Casacchia M. Quantification of the corpus callosum and ventricles in schizophrenia with nuclear magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry*. 1989;146:99-101.
- Sachdev PS, Brodaty H. Mid-sagittal anatomy in late-onset schizophrenia. *Psychol Med*. 1999;29:963-70.
- Scherk H, Falkai P. Effects of antipsychotics on brain structure. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19:145-50.
- Stratta P, Rossi A, Gallucci M, Amicarelli I, Passariello R, Casacchia M. Hemispheric asymmetry and schizophrenia: a preliminary magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 1989;25:275-84.
- Takahashi T, Suzuki M, Tanino R, Zhou SY, Hagino H, Niu L, et al. Volume reduction of the left planum temporale gray matter associated with long duration of untreated psychosis in schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Res*. 2007;154:209-19.

- Thompson SG, Smith TC, Sharp SJ. Investigating underlying risk as a source of heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med.* 1997;16:2741-58.
- Uematsu M, Kaiya H. The morphology of the corpus callosum in schizophrenia. An MRI study. *Schizophr Res.* 1988;1:391-8.
- Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:139-49.
- Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A post-mortem morphological study. *Brain.* 1989;112:799-835.
- Woodruff PWR, Pearson GD, Geer MJ, Barta PE, Chilcoat HD. A computerised magnetic resonance imaging study of corpus callosum morphology in schizophrenia. *Psychol Med.* 1993;23:45-56.
- Woodruff PW, McManus IC, David AS. Meta-analysis of corpus callosum in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58:457-61.
- Woodruff PWR, Phillips ML, Rushe T, Wright IC, Murray RM, David AS. Corpus callosum size and inter-hemispheric function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997;23:189-96.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000;157:16-25.
- Excluida**
- Casanova MF, Sanders RD, Goldberg TE, Bigelow LB, Christison G, Torrey EF, et al. Morphometry of the corpus callosum in monozygotic twins discordant for schizophrenia: a magnetic resonance study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53:416-21.
- Colombo C, Bonfanti A, Livian S, Abbruzzese M, Scarone S. Size of the corpus callosum and auditory comprehension in schizophrenics and normal controls. *Schizophr Res.* 1993;11:63-70.
- DeLisi LE, Tew W, Xie S, Hoff AL, Sakuma M, Kushner M, et al. A prospective follow up study of brain morphology and cognition in first episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol Psychiatry.* 1995;38:349-60.
- DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1997;74:129-40.
- DeQuardo JR, Bookstein FL, Green WD, Brunberg JA, Tandon R. Spatial relationships of neuroanatomic landmarks in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1996;67:81-95.
- DeQuardo JR, Keshavan MS, Bookstein FL, Bagwell WW, Green WDK, Sweeney JA, et al. Landmark-based morphometry analysis of first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1999;45:1321-8.
- Diwadkar VA, DeBellis MD, Sweeney JA, Pettegrew JW, Keshavan MS. Abnormalities in MRI-measured signal intensity in the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;67:277-82.
- Frumin M, Golland P, Kikinis R, Hirayasu Y, Salisbury DF, Hennen J, et al. Shape differences in the corpus callosum in first episode schizophrenia and first episode psychotic affective disorder. *Am J Psychiatry.* 2002;159:866-8.
- Höppner J, Kunesch E, Großmann A, Tolzin CJ, Schulz M, Schläfke D, et al. Dysfunction of transcallosally mediated motor inhibition and callosal morphology in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;104:227-35.
- Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RCW, Cahn W, Collins DL, Evans AC, et al. Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity. *Neuroimage.* 2004;21:27-35.
- Jacobsen LK, Giedd JN, Rajapakse JC, Hamburger SD, Vaituzis CA, Frazier JA, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of the corpus callosum in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1997;68:77-86.
- Keller A, Jeffries NO, Blumenthal J, Clasen LS, Liu H, Giedd JN, et al. Corpus callosum development in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003;62:105-14.
- Keshavan MS, Sanders RD, Pettegrew JW, Dombrowsky SM, Panchalingam KS. Frontal lobe metabolism and cerebral morphology in schizophrenia: 31P MRS and MRI studies. *Schizophr Res.* 1993;10:241-6.
- Lewine RRJ, Gulley LR, Risch SC, Jewart R, Houpt JL. Sexual dimorphism, brain morphology and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1990;16:195-203.
- Smith R, Tamminga CA. Brain imaging in psychiatry: new developments. *Psychopharmacol Bull.* 1985;21:588-94.
- Smith RC, Calderon M, Ravichandran GK, Largen J, Vroulis G, Shvartsburg A, et al. Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study. *Psychiatry Res.* 1984;12:137-47.
- Smith RC, Baumgartner R, Calderon M. Magnetic resonance imaging studies of the brains of schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 1987;20:33-46.
- Stratta P, Casacchia M, Amicarelli I, Gallucci M, Rossi A, Passariello R. Midsagittal cortical pathomorphology of schizophrenia: a magnetic resonance study. *Psychiatry Res.* 1989;25:275-84.
- Tibbo P, Nopoulos P, Arndt S, Andreasen NC. Corpus callosum shape and size in male patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1998;44:405-12.
- Ventakasubramanian G, Jayakumar PN, Gangadhar BN, Janakiramaiah N, Subbakrishna DK, Keshavan MS. Measuring the corpus callosum in schizophrenia: a technique with neuroanatomical and cytoarchitectural basis. *Neurol India.* 2003;51:189-92.
- Young AH, Blackwood DHR, Roxborough H, McQueen JR, Martin MJ, Kean D. A magnetic resonance imaging study of schizophrenia: brain structure and clinical symptoms. *Br J Psychiatry.* 1991;158:158-64.