

TEMA 15

ESQUIZOFRENIA: HIPÓTESIS PSICOBIOLOGÍAS

2.A.- EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA

- La esquizofrenia es una enfermedad familiar. La desarrolla un 1% de la población general ⇒ El 10% entre los parientes de primer grado.
- Los estudios con familiares inducen a pensar en una transmisión genética de la esquizofrenia, pero, los miembros de una familia están expuestos a las mismas influencias ambientales que el esquizofrénico.
- Un método más idóneo para precisar el peso de los factores genéticos en la esquizofrenia y discernir la importancia de las influencias genéticas y/o ambientales son: **los estudios de gemelos y de adopción.**
- **Estudios con gemelos** ⇒ La tasa promedio de **concordancia** es del **46% para monocigóticos**, frente al **14% para dicigóticos**.
Este hecho **apoya suficientemente el hecho de la importancia de los factores genéticos**, sin embargo, el que la concordancia no sea del 100%, deja abiertos los interrogantes acerca de la importancia de los factores ambientales.
- ♦ **Estudios de adopción:** Suponen una oportunidad de estudiar por separado los **factores ambientales** y las influencias de la herencia ⇒ La **prevalencia de esquizofrenias es significativamente mayor en los hijos de madres esquizofrénicas**. De todos los trabajos que se han llevado a cabo sobre este tema, se pueden obtener dos conclusiones:
 - a) cuando una persona adoptada desarrolla un trastorno esquizofrénico se encuentra una prevalencia significativamente mayor de este trastorno en los padres biológicos que en los adoptivos,
 - b) si un individuo adoptado, hijo de padres biológicos sanos, vive en una familia adoptiva donde uno de sus miembros sufre un trastorno esquizofrénico, tiene menos riesgo de desarrollar este trastorno que un hijo de padres biológicos con una enfermedad mental que es criado en una familia adoptiva sana.

La prevalencia de esquizofrenia es significativamente mayor en los hijos de madres esquizofrénicas que en los hijos de madres controles.

3.A.-NEUROTRANSMISORES

Dopamina (DA)

HIPÓTESIS DE LA DOPAMINA: Sugiere una **hiperactividad** de las neuronas dopaminérgicas, presente en algunos esquizofrénicos. El incremento de la DA se relaciona con los **síntomas positivos** (alucinaciones y delirios) de la esquizofrenia.

- **La hiperactividad podría explicarse por:**
 1. Excesiva producción de DA.
 2. Exceso de DA en la unión sináptica por alteraciones en su catabolismo y recaptación.
 3. Hiperactividad funcional de las neuronas receptoras.
- **Se basó en la observación de 2 hechos:**
 1. Eficacia de los **neurolépticos** (bloqueadores de los receptores dopaminérgicos) como **drogas antipsicóticas**.
 2. Exacerbación de los síntomas por las **anfetaminas** (agonistas dopaminérgicos).
- ◆ Hoy no existe consenso sobre cuál es el papel de la DA en la etiología de la esquizofrenia. Las principales limitaciones a la formulación inicial y las aportaciones actuales que está ofreciendo la investigación de la DA para la comprensión de la esquizofrenia son:

LIMITACIONES de la formulación inicial:

- a) **Falta de evidencia directa de un incremento en la liberación de DA:**

Estudios de los niveles de **HVA** (indicador de la actividad cerebral dopaminérgica) en el **LCR** no ha dado resultados convincentes.
No incremento de DA ni de sus metabolitos en **estudios postmortem**.
- b) **DA y heterogeneidad de la esquizofrenia:**

La alteración dopaminérgica no puede, por sí misma, explicar la sintomatología de la esquizofrenia.
Diferente respuesta de los síntomas al tratamiento con **neurolépticos**: Sólo son eficaces con los **síntomas positivos** y, además también lo son con los síntomas positivos de otros trastornos ⇒ **Carlson** prefiere hablar de "**Hipótesis dopamínicas de las psicosis**".

La falta de evidencia sobre un incremento en la actividad dopaminérgica presináptica llevó a postular que el fenómeno responsable de las alteraciones dopaminérgicas podía ser un incremento de los receptores DA postsinápticos.

- **Dos tipos de receptores dopamínicos:**
 1. Receptores D1.
 2. Receptores D2: En las neuronas que contienen DA. Son sensibles a bajas concentraciones de DA o de fármacos agonistas, y provocan una inhibición de la liberación de DA, lo que explicaba por qué, a bajas dosis de agonistas dopaminérgicos, pueden tener efectos antipsicóticos. Parecen ser **los más implicados** en la esquizofrenia.
Estudios en cerebros **postmortem** refieren un aumento de la densidad de los receptores D2 en pacientes esquizofrénicos.
Mediante **TEP** se ha hallado un aumento de los receptores D2 en los ganglios basales.
- **Modelo propuesto por Wimberger**: **Relaciona las alteraciones dopaminérgicas con una alteración en el córtex frontal**.
Las vías dopaminérgicas, desde su origen en el tallo cerebral (tegmentum y sust. negra) se proyectan hacia:
 1. Regiones subcorticales a través de haz dopamínico mesolímbico.
 2. Hacia estructuras corticales a través del haz mesocortical.

La existencia de una **lesión en el córtex prefrontal**, destruiría las aferencias hacia esa zona, provocando una hiperactividad crónica en los sistemas subcorticales ⇒ Provoca los **síntomas positivos**.
Un córtex prefrontal hipodopamínico ⇒ Provoca los **síntomas negativos** y déficits cognitivos.
- Se están descubriendo interacciones entre el sistema dopaminérgico y otros sistemas de neurotransmisores.

Noradrenalina (NA)

- A partir de la hipótesis de Stein y Wise, la esquizofrenia podía explicarse por alteraciones en la transmisión noradrenérgica que conduciría a los estados de "anhedonia".
Sin embargo, **no evidencia clínica** que demuestren medidas anormales de actividad NA en pacientes esquizofrénicos.
- **Van Kammen**: La concentración de NA y de su metabolito en LCR, se asociaba con recaídas en el curso clínico por la retirada de neurolepticos y con la severidad de los síntomas positivos y negativos ⇒ **Los sistemas de NA intervienen en los estados psicóticos agudos** y que sufren algún tipo de alteración durante los **periodos de exacerbación de la sintomatología**.

Serotonina (5-HT)

- La relación entre serotonina y esquizofrenia se estableció a partir de la observación de que algunos compuestos simpaticomiméticos (LSD), tienen una estructura indólica, y su propiedad farmacológica más importante es su afinidad con los receptores serotoninérgicos, que están distribuidos en regiones cerebrales con importantes funciones comportamentales, incluyendo al córtex frontal.
- Los resultados son contradictorios y no concluyentes.

Gaba:

- Es el neurotransmisor inhibitor más abundante en el cerebro.
- Numerosos estudios postmortem han detectado alteraciones en la actividad neuronal del GABA en pacientes esquizofrénicos, aunque los resultados no han sido consistentes.
- Recientemente, la identificación de subtipos de receptores GABA y la clonación de los genes, han hecho mas prometedora la investigación, aunque se han realizado pocos estudios.

4.A.- ALTERACIONES ESTRUCTURALES

- ◆ El uso del TAC y la RMN (resonancia magnética nuclear, que ofrece imágenes de mayor resolución) abre una nueva etapa en el estudio de las alteraciones cerebrales de los principales trastornos mentales.
- ◆ La utilización del TAC ha confirmado la presencia de alteraciones estructurales en el cerebro de algunos subtipos de pacientes esquizofrénicos.
- ◆ En la siguiente tabla se resumen las alteraciones más significativas.

** Alteraciones estructurales en la esquizofrenia detectadas por TAC craneal*

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Dilatación ventricular (tercer ventrículo y ventrículos laterales).• Atrofia cortical.• Atrofia cerebelar.• Asimetría hemisférica invertida.• Disminución de radiodensidad del tejido en diversas zonas. |
|--|

- ◆ De todas las alteraciones estructurales señaladas, la que ofrece mayor consenso en todos los estudios es la presencia de dilatación ventricular.

4.A.1. - DILATACIÓN VENTRICULAR:

- Es la alteración que ofrece más consenso.
 - **Incremento en el tamaño de o ventrículos cerebrales** en pacientes esquizofrénicos, y **relación** de ésta alteración **con variables como el deterioro intelectual**.
- ◆ En una revisión de los estudios que han utilizado el índice **VBR (cociente ventricular cerebral)** para comparar el tamaño de las cavidades ventriculares se ha constatado la dilatación ventricular en la mayor parte de estos estudios. El significado de la dilatación ventricular en la esquizofrenia no está del todo claro; no obstante, sí son importantes las relaciones encontradas entre este tipo de alteración y distintas variables clínicas y demográficas del síndrome. Los hallazgos más significativos son:
1. La dilatación ventricular se confirma en muestras de pacientes esquizofrénicos crónicos y en pacientes con un primer episodio esquizofrénico.
 2. Relación con sintomatología predominantemente negativa.
 3. La presencia de ésta alteración correlaciona con la presencia de déficits cognitivos, evaluados por distintos procedimientos (evaluación neuropsicológica).

Dos conclusiones:

1. Las alteraciones estructurales ocurren solo en algunos pacientes esquizofrénicos y sus causas pueden ser múltiples, incluyendo factores ambientales.
2. La dilatación ventricular puede ser un marcador útil para delimitar un grupo de pacientes con síntomas negativos, déficits cognitivos, ajuste premórbido más pobre, peor respuesta al tratamientos con neurolépticos y mayores efectos extrapiramidales como consecuencia de éste tipo de tratamiento.

Los hallazgos a través de estudios longitudinales son contradictorios: Algunos no confirman que la ventriculomegalia sea progresiva mientras que otros sí lo hacen.

4.B. - ALTERACIONES FUNCIONALES

- Técnicas como el riego sanguíneo cerebral (**RSC**) y el riego sanguíneo cerebral regional (**RSCr**), permiten obtener imágenes de la fisiología circulatoria cerebral en relación a tareas concretas.

- Mediante éstos estudios, el grupo sueco de **Ingvar**, aportó el primer testimonio de **hipofrontalidad** en esquizofrénicos:

En condiciones de reposo y de activación, los esquizofrénicos no mostraban un patrón normal de riego cerebral, es decir, un incremento de riego en zonas anteriores en relación con zonas posteriores del cerebro.

Estos resultados han sido replicados por otros autores, aunque algunos no han encontrado el patrón de hipofrontalidad.

- Investigación de **Weinberger**: Encontró diferencias en RSCr entre sujetos normales y esquizofrénicos al realizar una tarea de sobrecarga frontal, señalando que, los pacientes esquizofrénicos manifiestan una disfunción fisiológica en una región específica del lóbulo frontal: el córtex prefrontal dorsolateral (CPDL).
- El RSCr, no permite obtener imágenes de estructuras subcorticales, limitación superada por el TEP y el SPECT.

Hallazgos: Alteraciones detectadas en:

1. Estructuras corticales: lóbulos frontales y temporales.
2. Estructuras subcorticales: ganglios basales.

1. Estructuras corticales:

- Lóbulos frontales: La hipofrontalidad ha sido también hallazgo de algunos estudios sobre el metabolismo de la glucosa. Asimismo, se ha estudiado la relación entre este patrón de actividad metabólica y variables clínicas, encontrándose que la disminución de la actividad metabólica frontal está asociada con la duración de la enfermedad y con los síntomas negativos.
- Lóbulos temporales: Hallazgos de incremento y de decremento del metabolismo de la glucosa.

Se relacionan patrones anormales con:

- Presencia de *síntomas positivos*.
- *Asimetrías en el lóbulo temporal en pacientes con alucinaciones.*
- *Relación entre la severidad de la sintomatología e incremento de la actividad metabólica en el lóbulo temporal izdo.*

Los resultados convergen con estudios neuroanatómicos y neuropsicológicos:

- Disfunciones lateralizadas (hemisferio izdo) en estructuras temporolímbicas en relación con trastornos del pensamiento, alucinaciones auditivas y trastornos del lenguaje.

2. **Estructuras subcorticales:**

- **Disfunción de los ganglios basales** en la esquizofrenia.
- **Mayor densidad de receptores D2** en ganglios basales (putamen y caudado).

5.- VIRUS Y SISTEMA INMUNITARIO

- **Idea de que un proceso infeccioso o una respuesta inmunológica anormal, sean los posibles factores causantes de la esquizofrenia:**
 - **Esquirol** (1845): Aparición de síntomas psicóticos en casos como secuelas de epidemias.
 - **Menninger** (1919): Brotes de encefalitis con síntomas similares a los esquizofrénicos en víctimas de la epidemia de gripe después de la primera guerra mundial.
 - **Lehmann-Facijs** (1937): Sugirió una reacción inmunológica que afecta al tejido cerebral en pacientes esquizofrénicos.
- **Formulación mas simple de la hipótesis:** La esquizofrenia, al menos en algunos casos, es el resultado de una infección del SNC, producida por un virus o como resultado de una actividad celular patológica contra el tejido del SNC, originada por anticuerpos.
- **Hipótesis más específicas:**
 1. **La esquizofrenia puede ser el resultado directo de una infección activa producida por un agente patógeno:**
 - Existe una conocida afinidad de algunos virus por el tejido nervioso.
 - Existencia de "virus lentos" o "no convencionales" que causan síndromes neurodegenerativos (kuru y enfermedad de Creutzfeld-Jakob).
 2. Más que causar directamente un efecto citopático, **las proteínas virales pueden imitar a los transmisores endógenos del SNC o bloquear los receptores** de manera que alteren la función cerebral y causen el síndrome esquizofrénico.
 3. El agente causante es un **virus latente que se reactiva periódicamente:** Estimulación del alfa-interferón por varios virus que pueden estar latentes en el cerebro.
 4. La habilidad del material genómico retrovívico para integrarse en el DNA llevó a Crow a proponer que las **secuencias retrovívicas** pueden interferir en la función normal del SN y ser el agente causante de la esquizofrenia.

5. Mas que una infección inicial, la causa estaría en respuestas de inmunidad alteradas. La autoinmunidad, que puede ser el resultado patogénico de la respuesta inmunológica a una infección anterior, puede ocurrir en el SNC (lupus eritematoso).

5.A.- ESQUIZOFRENIA Y NEUROVIRUS

Que el agente causante de la esquizofrenia sea algún tipo de virus, es una hipótesis apoyada por una serie de evidencias indirectas:

1. Las pequeñas malformaciones físicas, alteración de los dermatoglifos o la ocurrencia de mayores complicaciones en el embarazo y el nacimiento en personas esquizofrénicas, pueden ser también causados por exposición prenatal a epidemias víricas.
2. Variación geográfica en la prevalencia de la esquizofrenia, y variación estacional en los nacimientos de esquizofrénicos que concuerdan con la incidencia estacional de muchos agentes infecciosos (final de invierno y primavera).
3. Pruebas de laboratorio: marcadores de activación inmunológica.

5.A.1.- ESTUDIO DE ANTICUERPOS

Si en la esquizofrenia existiera una infección debería producirse una reacción inmunológica.

- Los primeros estudios encontraron elevaciones de proteínas en el LCR, que podrían estar en relación con la producción de inmunoglobulinas en el SNC.
- Algunos investigadores han encontrado incremento de los niveles séricos de IgM (índice de infección aguda) y de IgG (más elevadas después de una infección), que pudieran ser consistentes o con un proceso infeccioso o con reacciones de autoinmunidad.

La ambigüedad de los datos, hizo que los estudios se focalizaran en el estudio de anticuerpos a agentes infecciosos específicos, con énfasis especial en miembros de la familia del herpes: citomegalovirus, el HSV-1 y el Epstein-Barr.

- *Incremento de anticuerpos de los citomegalovirus* (especialmente en LCR).
- *Anticuerpos específicos para el sarampión, las paperas* y otros con conocidos efectos sobre el SNC.

Problema en interpretar los resultados por tratarse de virus muy comunes.

La hipótesis de la existencia de anticuerpos anticerebrales se popularizó tras los trabajos de **Heath** (60), quien aisló un componente en el suero de los pacientes esquizofrénicos: la "**tarexina**", que parece dañar el tejido cerebral.

5.A.2. - PROCESOS DE INMUNIDAD CELULAR

Se han descubierto varios factores que median la respuesta inmunológica: **interferón** (cambios o disminución en la concentración) y los **interleukines** (disminución en la producción de interleukin-2).

Los hallazgos carecen de consistencia.

5.B. - SISTEMA INMUNITARIO

- Los primeros estudios inmunopatológicos habían mostrado una elevación en el número de leucocitos.
- Estudios más sofisticados, señalan cambios en la forma de los leucocitos circulantes en las células de la médula ósea de los pacientes esquizofrénicos. Aunque, al principio se achacaron esos cambios a la medicación con neurolépticos, en los pacientes sin medicación también se encontraron linfocitos atípicos.
- Actividad deficitaria de subtipos funcionales de linfocitos: Actividad de las células NK, porcentajes elevados de células B y disminuidos de linfocitos T. Parece que los datos no son específicos de la esquizofrenia y, los neurolépticos pueden alterar el sistema inmunitario.
- Pudiera existir un trastorno hereditario del sistema inmunológico, o bien que dicho trastorno, aumentara la vulnerabilidad a las infecciones víricas. Los antígenos de histocompatibilidad (HLA) son sustancias genéticamente determinadas que determinan la heterogeneidad de la respuesta inmune. Se podría investigar una posible asociación del sistema HLA con la esquizofrenia, y su posible valor como "**marcador genético**" ligado a un hipotético "**gen esquizofrénico**".
- La probabilidad de una interacción entre genes y ambiente hace muy importante la comunicación entre los investigadores que estudian las dos diferentes clases de factores etiológicos.