

TEMA 5: PSICOFARMACOLOGÍA DE LA PSICOSIS, 1ª Parte: PSICOSIS Y ESQUIZOFRENIA Capítulo 10 del libro

- 1) Descripción clínica de la psicosis.
 1. Psicosis paranoide
 2. Psicosis desorganizada-excitada
 3. Psicosis depresiva
- 2) Cinco dimensiones sintomáticas en la esquizofrenia
 1. Síntomas positivos
 2. Síntomas negativos
 3. Síntomas cognitivos
 4. Síntomas agresivos y hostiles
 5. Síntomas depresivos y ansiosos
- 3) Las cuatro vías dopaminérgicas clave y la base biológica de la esquizofrenia
 1. La vía dopaminérgica mesolímbica y la hipótesis dopaminérgica de los síntomas positivos de la psicosis.
 2. La vía dopaminérgica mesocortical
 3. La vía dopaminérgica nigroestriada
 4. La vía dopaminérgica tuberoinfundibular
- 4) Hipótesis neuroevolutiva de la esquizofrenia
- 5) Hipótesis neurodegenerativa de la esquizofrenia
 1. Excitotoxicidad
 2. Neurotransmisión glutamatérgica
- 6) Métodos terapéuticos experimentales
 1. Bloqueo de la neurodegeneración y de la apoptosis: antagonistas del glutamato, “barrenderos” de radicales libres e inhibidores de la caspasa.
 2. Tratamiento presintomático
- 7) Hipótesis mixta neuroevolutiva/neurodegenerativa

Qué no es materia de examen:
Quedan excluidos los apartados 10.1 y 10.2 del presente tema relativos a clasificación psiquiátrica, aunque se recomienda su lectura para poder entender posteriormente los efectos de los antipsicóticos en la sintomatología de las psicosis: esquizofrenia y trastornos asociados.
Estos apartados no están incluidos en los apuntes

-He cogido gráficos y alguna nota de otros libros que considero que pueden explicar bien la materia-

Las cuatro vías dopaminérgicas clave y la base biológica de la esquizofrenia

La base biológica de la esquizofrenia sigue siendo desconocida. Sin embargo, el neurotransmisor monoaminérgico **dopamina** (DA o *abreviando D*) ha desempeñado un papel clave en diversas hipótesis sobre ciertos aspectos de las dimensiones sintomáticas de la esquizofrenia.

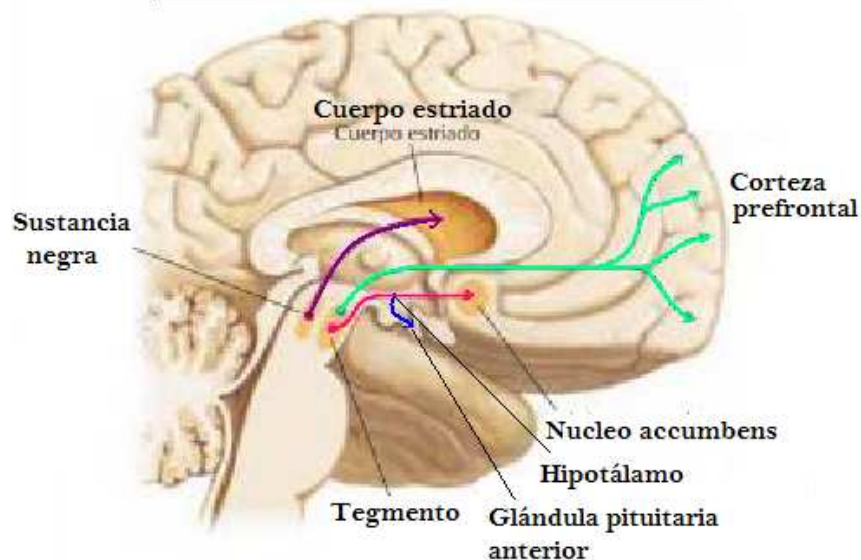
Gráfico 10.1: La Psicosis y las vías dopaminérgicas

La psicosis son trastornos mentales psicógenos que implican una pérdida de contacto con la realidad. La más común es la esquizofrenia, en la que la percepción, el pensamiento, la comunicación, el funcionamiento social y la atención están alterados. Están causados por factores genéticos y ambientales y afectan al 10% de la población. Los síntomas se denominan positivos (*p.ej.; delirios, alucinaciones*) o negativos (*p.ej; rostro sin expresión apatía*) puede producirse una disfunción cognitiva.

Las 4 vías dopaminérgicas del cerebro: La neuroanatomía de las vías neuronales dopaminérgicas en el cerebro pueden explicar tanto los efectos terapéuticos como los efectos secundarios de los agentes antipsicóticos conocidos:

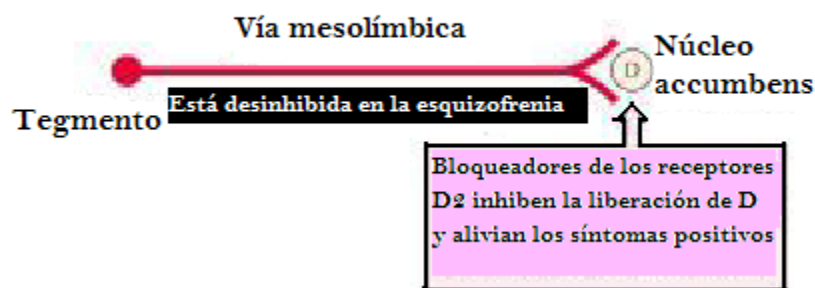
- A. **Vía dopaminérgica nigroestriada:** se proyecta desde la sustancia negra a los ganglios basales (situados en el cuerpo estriado).
- B. **Vía dopaminérgica mesolímbica:** se proyecta desde el área tegmentaria ventral del mesencéfalo al núcleo accumbens.
- C. **Vía dopaminérgica mesocortical:** se proyecta desde el área tegmentaria ventral del mesencéfalo y envía sus axones a la corteza límbica (la corteza límbica está formado por partes del tálamo, hipotálamo, hipocampo, amígdala cerebral, cuerpo calloso, septo, y mesencéfalo.)
- D. **Vía dopaminérgica tuberoinfundibular:** se proyecta desde el hipotálamo a la glándula pituitaria anterior

Vías neurales implicadas en la esquizofrenia



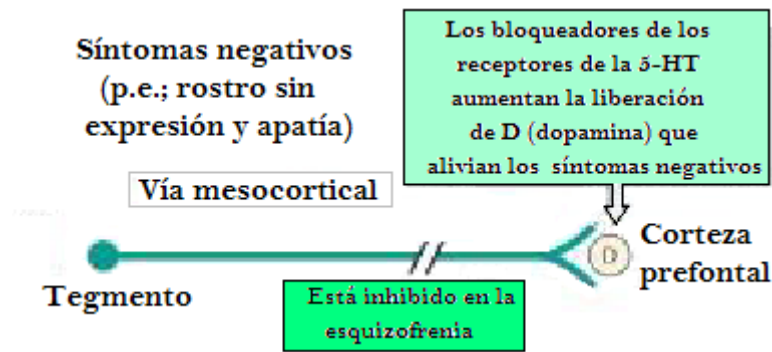
La vía dopaminérgica mesolímbica y la hipótesis dopaminérgica de los síntomas positivos de la psicosis

Síntomas positivos (p.ej.: delirios, alucinaciones)



- Desempeña un importante papel en las conductas emocionales, especialmente en las alucinaciones auditivas, pero también en los delirios y el trastorno del pensamiento.
- Fármacos:
 - Que incrementan la dopamina: aumentan o producen síntomas psicóticos positivos. Ejemplo: anfetamina y cocaína.
 - Que disminuyen la dopamina: reducen o interrumpen los síntomas positivos. Bloquean los receptores dopaminérgicos, particularmente los dopaminérgicos D₂.
- *Hipótesis dopaminérgica mesolímbica de los síntomas psicóticos positivos*: La hiperactividad de la vía dopaminérgica mesolímbica explica:
 - Los síntomas psicóticos positivos tanto si dichos síntomas forman parte de la enfermedad de la esquizofrenia o de una psicosis inducida por drogas como si los síntomas psicóticos positivos acompañan a la manía, la depresión o la demencia.
 - Síntomas agresivos y hostiles de la esquizofrenia y otras enfermedades relacionadas, especialmente si el control serotoninérgico de la dopamina es aberrante en pacientes que carecen del control de impulsos.

La vía dopaminérgica mesocortical

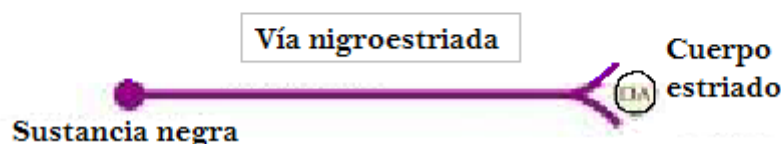


- Anatomía de la vía
 - *Cuerpos celulares* surgen en el área tegmentaria ventral del tronco cerebral, cerca de los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas de la vía dopaminérgica mesolímbica.
 - Está relacionada con la vía dopaminérgica mesolímbica.
 - *Proyección* a diversas zonas de la corteza cerebral, especialmente a la corteza límbica
- Estado de deficiencia dopaminérgica de las neuronas dopaminérgicas mesocorticales:
 - Implica manifestación de síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia:
 - Hipoactividad
 - Agotamiento de los sistemas neuronales
 - Causas :
 - Deficiencia dopaminérgica primaria: Un déficit de D en las áreas de proyección, como la corteza prefrontal dorsolateral.
 - Relación con hiperactividad excitotóxica de los sistemas glutamatérgicos:
 - La **excitotoxicidad** es un mecanismo de la neurona producido por la excitación excesiva en ella, lo que da lugar a que se sobrecarguen los sistemas de drenaje de la neurona y ocasione su degeneración y muerte. Este mecanismo de excitación constituye una de las principales hipótesis actuales acerca de la causa de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos. Esta idea postula que en tales enfermedades las neuronas son literalmente “*excitadas hasta morir*”.
 - Es un proceso neurodegenerativo que puede explicar el *progresivo* empeoramiento de los síntomas y un estado de déficit en *continuo aumento* en algunos pacientes con esquizofrenia
 - Deficiencia dopaminérgica secundaria por
 - Un exceso de serotonina (5HT) en esta vía
 - Bloqueo de los receptores de dopamina2 (D2) por fármacos antipsicóticos: Teóricamente, aumentar la DA en la vía dopaminérgica mesocortical podría mejorar los síntomas negativos o, posiblemente, incluso los síntomas cognitivos. Sin embargo, dado que hipotéticamente existe ya un exceso de D en la vía dopaminérgica mesolímbica, cualquier nuevo incremento de la D en esa vía en realidad empeoraría los síntomas positivos. Así pues, esto plantea un dilema terapéutico: *¿Cómo se puede incrementar la D en la vía mesocortical al mismo tiempo que se reduce la actividad dopaminérgica en la vía dopaminérgica mesolímbica?* (Lo veremos en el próximo capítulo)

La vía dopaminérgica nigroestriada

Efectos adversos

por deficiencias de DA (p.ej.; parkinsonismo, acatisia, distonia)
y por exceso (p.ej; trastornos motores hiperkinéticos: tics, discinesias)



- Anatomía de la vía:
 - *Proyección* desde los cuerpos celulares dopaminérgicos de la sustancia negra del cerebro hasta los axones que terminan en los ganglios basales o estriados.
 - *Forma parte* del sistema nervioso extrapiramidal y desempeña un papel clave en la regulación de movimientos.

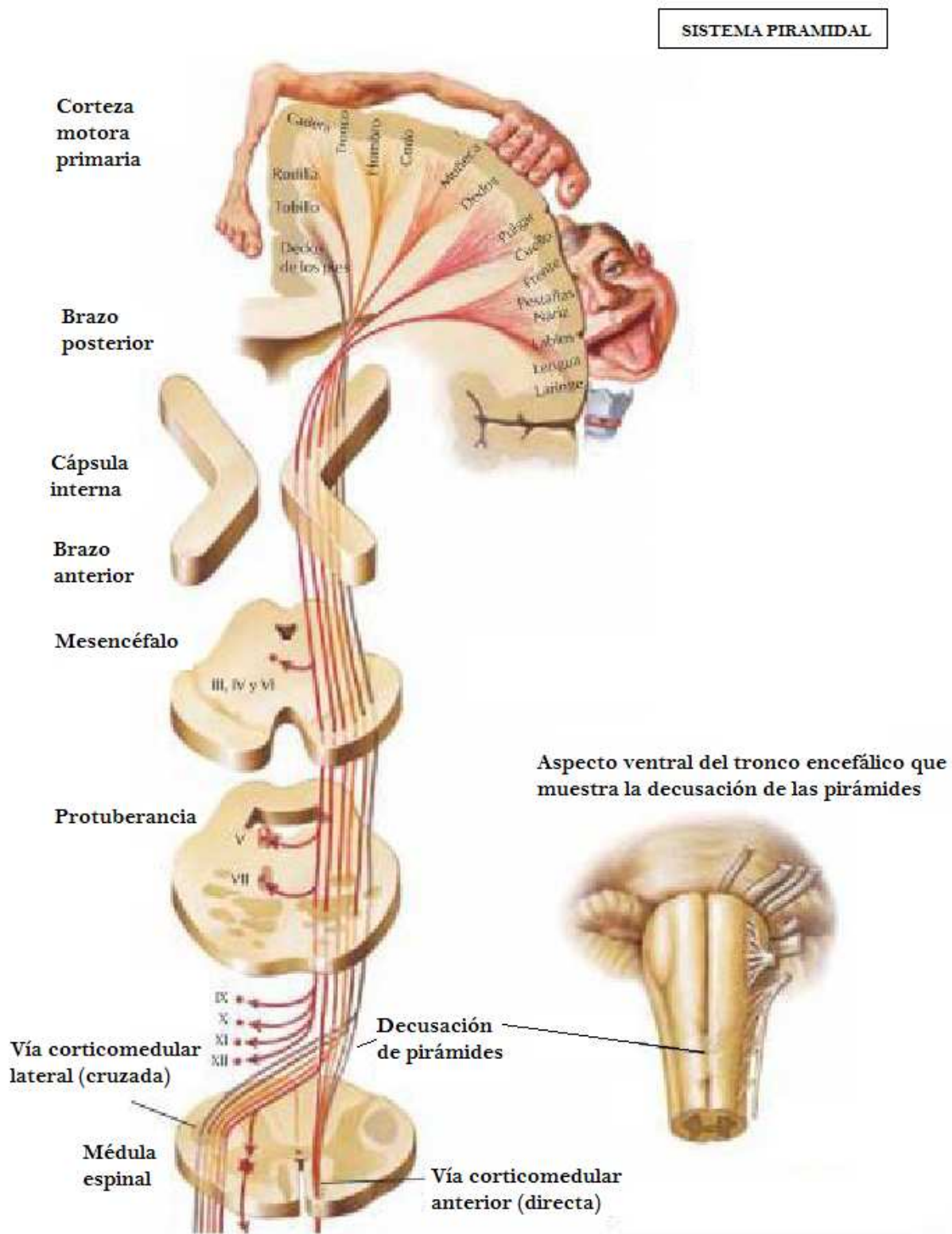


Figura. 10.2 Aparato motor, ganglios basales y vías dopaminérgicas

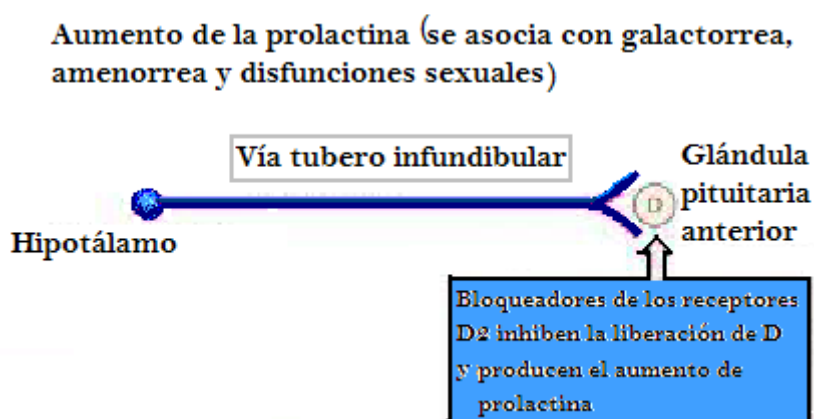
(No hay que aprenderse esta información sobre la figura, la he puesto por si interesa a alguien):

Muchas vías neuronales principales coordinan funciones motoras somáticas. Una de ellas es la vía piramidal, cuyos componentes motores directos van desde la circunvolución precentral a través de la cápsula interna y el mesencéfalo y terminan en las neuronas motoras en el asta anterior de la médula espinal. Las vías extrapiramidales también son

importantes para el control motor. Los ganglios basales son masas subcorticales que se encuentran entre la corteza cerebral y el tálamo, que junto con la sustancia negra ayuda a coordinar el movimiento. Una vía principal, la nigroestriada se origina en la sustancia negra y se conecta con los ganglios basales y otras estructuras. La sustancia negra recibe la entrada reciproca de estas estructuras además de otras. Las vías eferentes (nigroestriadas) son dopaminérgicas, la entrada de estímulos aferentes proviene de neuronas que contienen 5HT, GABA y sustancia P. Los defectos en estas vías conducen a incoordinación o incapacidad motora.

- Deficiencia de DA:
 - En la vía: causan trastornos motores, incluyendo la enfermedad de Parkinson, que se caracteriza por rigidez, acinesia o bradicinesia (es decir, falta de movimiento o lentitud de movimiento) y temblores.
 - En los ganglios basales, puede producir acatisia (un tipo de desasosiego) y distonía (movimientos de torsión, especialmente en la cara y el cuello)
- Exceso de DA: son la base de varios trastornos motores hiperkinéticos, como la corea, las discinesias y los tics.
- Bloqueo de los receptores D₂: dan como resultado un trastorno motor hiperkinético conocido como “Discinesia tardía inducida por neurolepticos”

La vía dopaminérgica tuberoinfundibular



- *Proyección* desde el hipotálamo a la pituitaria anterior.
- *Normalmente* estas neuronas son activas e inhiben la liberación de prolactina.
- Niveles de prolactina altos:
 - *En el estado de parto*, el nivel de actividad de la vía se reduce, y por lo tanto, durante la lactancia los niveles de prolactina pueden aumentar para que se produzca la secreción de la leche.
 - Debido a lesiones o por la acción de determinadas sustancias que interrumpen el funcionamiento de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares.
 - Se asocia a galactorrea (secreciones mamarias), amenorrea, y posiblemente otros problemas, como disfunciones sexuales. Se pueden dar después del tratamiento con muchos fármacos antipsicóticos que bloquean los receptores de D₂.

Hipótesis sobre el origen de la esquizofrenia

Hipótesis neuroevolutiva de la esquizofrenia

La esquizofrenia tiene su origen en anomalías en el desarrollo cerebral fetal durante las primeras etapas de la selección y la migración neuronales.

- *Aparición de síntomas*: Aunque normalmente los síntomas de la esquizofrenia no se hacen evidentes hasta alrededor de los 20 años, es posible que “la suerte esté echada” desde mucho antes. Es decir, puede que se “active” genéticamente un proceso degenerativo anormal en una fase muy temprana del desarrollo fetal del cerebro. Sin embargo, los síntomas no se dan hasta que el cerebro revisa extensamente sus sinapsis en la adolescencia, e hipotéticamente es este proceso normal de reestructuración el que desenmascara los problemas de la selección y la migración neuronales que previamente estaban ocultos.

- *Datos que apoyan esta hipótesis:*
 - La esquizofrenia se incrementa en quienes presentan una historia fetal de complicaciones obstétricas, que van desde las infecciones víricas hasta la inanición, pasando por otros problemas autoinmunes y otros problemas parecidos en la madre embarazada.
 - Estudios con gemelos apoyan que la esquizofrenia tiene una base genética.
- *Los factores de riesgo de la esquizofrenia*
 - Son:
 - Genes anormales: es probable que haya múltiples anomalías genéticas, cada una de las cuales contribuya de formas complejas a la vulnerabilidad a la esquizofrenia y otras enfermedades psicóticas
 - Factores ambientales críticos
 - Causa de la evolución de los grupos de síntomas:
Actuación conjunta o en la secuencia adecuada de los factores genéticos y ambientales de riesgo para la esquizofrenia.
 - Podrían tomar la vía final común de:
 - *Reducir* los factores de crecimiento nervioso
 - *Estimular* ciertos procesos nocivos que destruyen neuronas fundamentales, como las citoquinas, la infección vírica, la hipoxia, el trauma, la inanición o el estrés.
 - Pueden estar mediados por:
 - Apoptosis: Es una forma de muerte celular, que está regulada genéticamente
 - Necrosis: Es la muerte patológica de un conjunto de células o de cualquier tejido del organismo, provocada por un agente nocivo que causa una lesión tan grave que no se puede reparar o curar.
 - El resultado podría ser:
 - Anomalías estructurales manifiestas
 - O problemas más sutiles, incluyendo:
 - La selección de las neuronas erróneas para que sobrevivan en el cerebro del feto
 - La migración neuronal a lugares equivocados
 - La inervación neuronal de dianas erróneas
 - La confusión de las señales de crecimiento de modo que lo que inerve a esas neuronas sea también caótico
 - Problemas con las proteínas implicadas en la matriz estructural de la sinapsis (como la sinapsinas), lo que produce un número reducido de vesículas sinápticas, una formación sináptica aberrante y el retraso o la reducción de la formación de la sinapsis.
- *¿Se pueden revertir las anomalías en la edad adulta?:* Si la esquizofrenia está causada por un desarrollo cerebral anómalo en sus primeras fases puede resultar prácticamente imposible revertir dichas anomalías en la edad adulta.
Sin embargo, es posible que algún día se puedan compensar estas supuestas dificultades neuroevolutivas por medio de otros mecanismos, o interrumpir un mecanismo que todavía esté presente en el paciente sintomático.

Hipótesis neurodegenerativa de la esquizofrenia

Durante la evolución de la esquizofrenia puede existir un proceso neurodegenerativo con pérdida progresiva de función neuronal.

- *Datos que corroboran la hipótesis:*
 - La presencia de anomalías tanto funcionales como estructurales mostrada en los estudios de neuroimagen del cerebro de pacientes con esquizofrenia.
 - El carácter progresivo de la esquizofrenia:
 1. De 0 a adolescencia: Progresa desde un estado en gran medida asintomático anterior a la adolescencia. Paciente funciona al 100%

2. **De Adolescencia-20 años**: Progresa a un estado prodromal (es decir, que anuncia la presencia de una enfermedad) de “excentricidad” e inicio de síntomas negativos sutiles.
3. **De 20 años-40 años**: Fase activa de la enfermedad, con síntomas positivos destructivos, caracterizados por una evolución con altibajos cuando hay tratamiento, por las recaídas, y porque el paciente ya no recupera del todo el mismo nivel de funcionamiento tras las recaídas o exacerbaciones agudas.
4. **De 40 años- en adelante**: Nivel en su mayoría estable de funcionamiento social pobre con síntomas negativos y cognitivos prominentes, con algunos altibajos, pero con un considerable descenso del nivel de funcionamiento basal, lo que sugiere una fase más estática de la enfermedad que a veces se denomina “agotamiento”
 - Respuesta de una paciente esquizofrénico a un tratamiento antipsicótico puede cambiar (disminuir) con la evolución de la enfermedad, es decir, con el tiempo el paciente responde menos al tratamiento antipsicótico, de forma que quedan síntomas residuales después de los episodios o exarcebaciones, a la vez que se reducen las capacidades funcionales del paciente → La psicosis es peligrosa para el cerebro. Parece posible, que los pacientes que reciben un tratamiento continuo temprano y eficaz se puede evitar el progreso de la enfermedad o, al menos, el desarrollo de resistencia al tratamiento.

Excitotoxicidad: hipótesis excitotóxica

Los acontecimientos neurodegenerativos pueden estar mediados por un tipo de acción excesiva de neurotransmisor **glutamato**.

- Constituye una hipótesis para la esquizofrenia pero también para explicar la neurodegeneración de diversas patologías neurológicas y psiquiátricas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativa, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig), e incluso la apoplejía.

Neurotransmisión glutamatérgica

Síntesis del glutamato:

El aminoácido glutamato, o ácido glutámico, es un neurotransmisor, aunque su función predominante es la de servir como aminoácido esencial en la biosíntesis de proteínas. Cuando funciona como neurotransmisor, se sintetiza a partir de la glutamina:

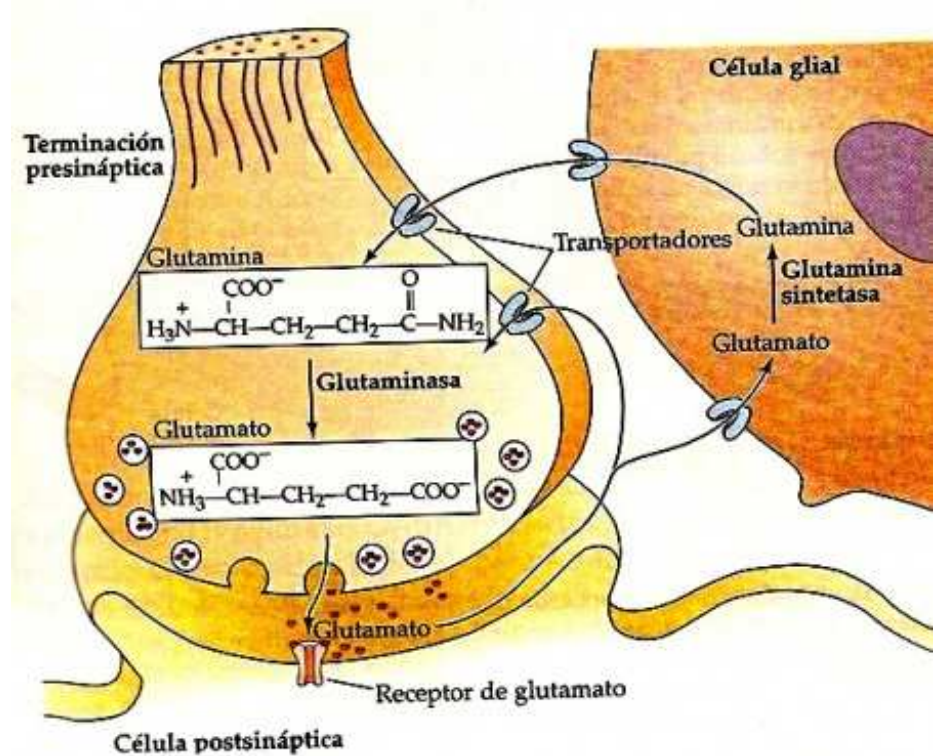
1. La glutamina se obtiene de las **células gliales** cercanas a las neuronas del glutamato. Las células gliales contribuyen a sustentar a las neuronas tanto estructural como metabólicamente. En este caso, el glutamato procedente de las reservas metabólicas de la glía se convierte en glutamina a través del enzima **glutamín-sintetasa**. Entonces la glutamina se transporta hacia la neurona para su conversión en glutamato que se utilizará como neurotransmisor
2. **Glutamina** se convierte en glutamato por la acción de la enzima mitocondrial “**glutaminasa**”
3. Almacenamiento del **glutamato** en vesículas sinápticas para su posterior liberación durante la neurotransmisión.

Eliminación del glutamato:

Las acciones del glutamato:

- ¡¡¡Ojo!!! No se detienen debido a una destrucción enzimática, como ocurre en otros sistemas neurotransmisores
- Se detienen mediante su eliminación por medio de 2 bombas de transporte:
 1. Bomba de transportador presináptico de glutamato, que funciona como todos los demás transportadores de neurotransmisores, es decir, se produce una recaptación del glutamato en el espacio sináptico a la neurona presináptica.
 2. Bomba localizada en la glía cercana a la neurona del glutamato, elimina el glutamato del a sinapsis y termina con sus acciones en este lugar, llevando el glutamato dentro de la glía (captación del glutamato).

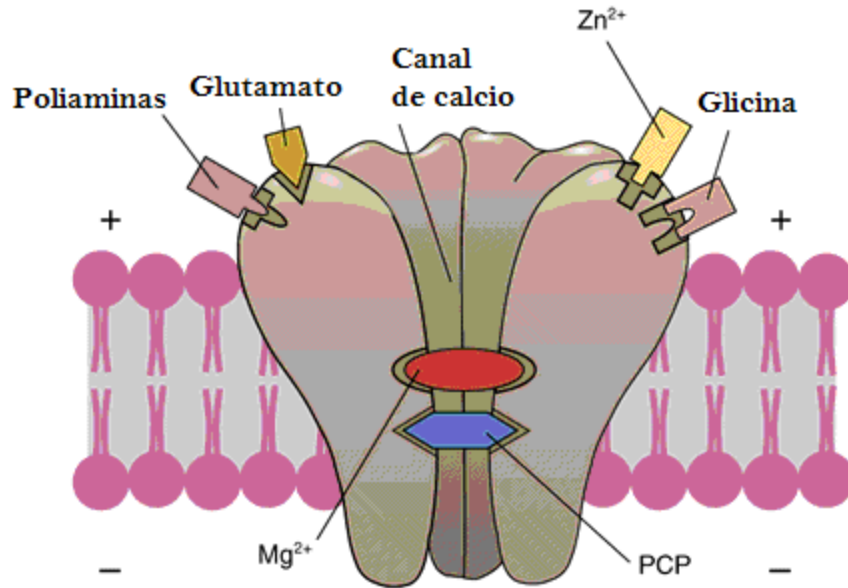
Figura 10.3: Síntesis y eliminación del glutamato.



Receptores de glutamato: Existen varios tipos de receptores de glutamato:

- Incluyendo 3 que están vinculados a los canales iónicos (es decir, son receptores ionotrópicos):
 - Denominados todos ellos a partir de los agonistas a los que se ligan selectivamente
 - Tipos:
 - **NMDA**
 - Proteína muy compleja y tremendamente regulada.
 - Actúa como componente prioritario en la plasticidad neuronal y la memoria.
 - Su conductancia al calcio (Ca^{2+}) es notablemente alta y es ésta quizás su característica más notable y responsable de muchas funciones → Es canal de calcio excitador, permite la transmisión rápida del calcio.
 - Está controlado por ligando: Para que el canal se abra se necesita: glutamato y un co-agonista (modulador alostérico positivo)
 - Modulación alostérica
 - Positiva (es decir, favorece el flujo de Ca^{2+}): Glicina y poliaminas
 - Negativa (es decir, no favorece el flujo de Ca^{2+}):
 - Con zinc (Zn^{2+})
 - Dentro del canal de Ca^{2+} o cercano a él, se bloquea al canal de calcio con:
 - El ión Magnesio (Mg^{+2})
 - PCP: Induce a un estado psicótico que tiene algunas semejanzas con la esquizofrenia → es posible que en la esquizofrenia dichos síntomas psicóticos estén modulados por una disfunción en el receptor NMDA.
- **AMPA**
- **kainato**
- Receptores **metabotrópicos de glutamato:**
 - son receptores vinculados a la proteína G
 - Pueden mediar señales eléctricas de larga duración en el cerebro a través de un proceso denominado *potenciación a largo plazo*, que parece desempeñar un papel clave en las funciones de memoria.

Ilustración esquemática de un receptor NMDA, con sus moduladores alostéricos.



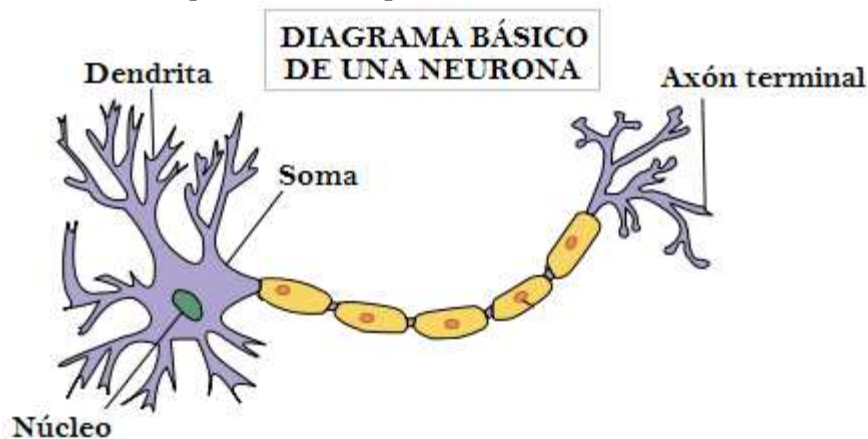
La excitotoxicidad y el sistema glutamatérgico en enfermedades neurodegenerativas como la esquizofrenia:

Mecanismo excitotóxico en el NMDA:

- En la neurotransmisión excitadora normal y anormal: el subtipo NMDA de receptor glutamato interviene.
- Si abre demasiado el canal Ca^{+2} , y con ello entra a la célula demasiado Ca^{+2} , éste envenenará a la célula activando los enzimas intracelulares, que forman **radicales libres** potencialmente peligrosos. A la larga un exceso de radicales libres inundaría a la célula de acciones tóxicas en las membranas y orgánulos celulares, matando finalmente a la célula.

Espectro de excitación por el glutamato. El espectro va desde el canal de calcio con una apertura normal hasta una gran apertura excesiva:

1. Excitación normal: la neurotransmisión es normal
 2. Excitación excesiva, que causa síntomas patológicos como manía o pánico
 3. Excitotoxicidad más leve, con el canal de calcio muy abierto. Ocasiona daños menores a las dendritas.
 4. Excitotoxicidad implacable, lenta y progresiva. (p.ej.; Ocasiona Esquizofrenia, Alzheimer).
 5. Excitotoxicidad repentina y catastrófica (p.ej.; apoplejía).
- *¿Es siempre malo la excitotoxicidad?* Si se pudiera hacer de forma limitada, podría ser un buen mecanismo de “*podar*” para el mantenimiento *normal* del árbol dendrítico (El árbol dendrítico, constituye la parte *receptiva* de la neurona; y son esenciales en la transmisión del impulso nervioso), así se eliminarían las *dendritas que necesitan ser podadas*.



Hipótesis mixta neuroevolutiva/neurodegenerativa

Puede ser que la esquizofrenia sea un proceso degenerativo superpuesto a una anomalía neuroevolutiva. Las proyecciones dopaminérgicas a la corteza y las proyecciones glutamatérgicas que vuelven de la corteza a las estructuras subcorticales, es posible que:

- Sean lugares de degeneración
- Se dé la excitotoxicidad cuando se producen los síntomas positivos durante las recaídas psicóticas.

Métodos terapéuticos experimentales

Bloqueo de la neurodegeneración y de la apoptosis: antagonistas del glutamato, “barrenderos” de radicales libres e inhibidores de la caspasa.

- Se están desarrollando varios métodos terapéuticos basados en el glutamato, la excitotoxicidad y los radicales libres.
- Es posible que los **antagonistas del glutamato**, especialmente los antagonistas del NMDA, varios antagonistas de los sitios alostéricos en el receptor de NMDA (p.ej.; el sitio de la glicina), uniéndose en el sitio agonistas del NMDA, puedan bloquear la neurotransmisión excitotóxica y así ejercer acciones neuroprotectoras.
- Se están desarrollando algunos fármacos que actúan como “barrenderos” de radicales libres, es decir, que tienen la propiedad química de absorber y neutralizar los radicales libres tóxicos, como una esponja y eliminarlos. Ejemplos de estos “barrenderos” son:
 - **Vitamina E:** es débil. Ya se ha evaluado en la enfermedad de Parkinson y en la discinesia tardía.
 - **Lazaroides:** conjunto muy poderoso. Denominados así por sus supuestas propiedades consistentes en rescatar de la muerte, *como a Lázaro*, a las neuronas que degeneran.
 - **Enzimas caspasa:** bloquean el sistema enzimático que posiblemente sea necesario para que se produzca la apoptosis.

Tratamiento presintomático

- Tratamiento que interviene en una fase temprana de la evolución de la esquizofrenia mediante un tratamiento con agentes antipsicóticos atípicos durante la fase prodromal (*que anuncia la presencia de la enfermedad*) anterior al inicio de los síntomas psicóticos activos.
- Dado que teóricamente es posible que la propia psicosis sea perjudicial para el cerebro como resultado de la destrucción neuronal excitotóxica durante la psicosis aguda, existe la interesante posibilidad de que se pudiera abortar la enfermedad y modificar su evolución natural por medio de una intervención temprana.
- Los pacientes que están enfermos durante un período más corto antes de iniciar el tratamiento con fármacos antipsicóticos la probabilidad de que respondan a ellos es mayor que aquellos otros en los que la duración de los síntomas previos al tratamiento es más larga.