

Esquizofrenia, en pocas palabras

Iván Pérez-Neri

RESUMEN

La esquizofrenia es uno de los padecimientos más graves que se conocen en psiquiatría. Es un trastorno mental crónico que puede cursar con psicosis, déficit cognitivo y aislamiento social. Los síntomas de esta enfermedad comienzan por lo general en la adolescencia o juventud. Existen varias teorías que intentan explicar el origen de esta enfermedad que incluyen alteraciones durante el desarrollo del sistema nervioso central, causadas por estrés agentes infecciosos, y predisposición genética. Cualquiera que sea el caso, la disfunción de algunos sistemas de neurotransmisión se ha asociado con esta enfermedad; entre ellos se encuentran dopamina, glutamato y óxido nítrico. El conjunto de estudios sobre este tema puede ayudar a esclarecer la fisiopatología de un trastorno del que cada vez sabemos más y, quizás, entendemos menos.

Palabras clave: cognición, psicosis, anhedonia, antipsicóticos.

Overview of schizophrenia

ABSTRACT

Schizophrenia is one of the most severe psychiatric disorders. It is a chronic mental disease that may include psychotic and cognitive symptoms as well as social withdrawal. The onset of this disorder often occurs in adolescents or young adults. Several theories intend to explain the origin of schizophrenia including alterations in central nervous system development due to stress or infectious agents, as well as genetic predisposition. Whatever the case, dysfunction of several neurotransmitter systems has been associated with this disease including dopamine, glutamate and nitric oxide. Studies about those topics may help to elucidate the pathophysiology of a disease that we know better and, maybe, understand worse.

Key words: cognition, psychosis, anhedonia, antipsychotics.

La esquizofrenia es uno de los padecimientos más graves que se conocen en psiquiatría; se observa en el 1% de la población mundial¹⁻⁵, lo que involucra a más de un millón de personas en México y 72 millones en todo el planeta.

Es un trastorno mental crónico cuyo cuadro clínico se encuentra descrito desde 1911, cuando el psiquiatra suizo Eugen Bleuler, acuñó el término que da nombre a esta enfermedad, publicando un libro en el que considera cuatro grupos de síntomas que caracterizan a quienes la padecen⁴, que conciernen al pensamiento, estado de ánimo, voluntad y comportamiento social.

En esta enfermedad pueden presentarse otros síntomas que incluyen euforia, irritabilidad, insomnio y

alteraciones del juicio⁶. Asimismo, se pueden presentar delirios que son errores de juicio que persisten a pesar de los hechos, como paranoia o delirio de persecución entre otros o que se poseen atribuciones mágicas, talentos especiales, o creer ser algún personaje político o religioso importante⁴. Además, quienes padecen esta enfermedad pueden experimentar alucinaciones

Recibido: 22 de abril 2015. Aceptado: 11 de mayo 2015.

Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Iván Pérez-Neri. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877; Col. La Fama. 14269 México D.F. E-mail: ivanperezneri@hotmail.com

(auditivas), y habla desorganizada caracterizada por asociaciones poco comunes entre conceptos y cambios rápidos de sujeto durante una conversación¹.

Los síntomas de esquizofrenia pueden clasificarse, de acuerdo a su respuesta farmacológica, de la siguiente forma^{1,7}:

Síntomas positivos: presentan delirios y alucinaciones, y responden bien al tratamiento con neurolepticos.

Síntomas negativos: incluyen déficit cognitivo, anhedonia, apartamiento social, que pueden complicarse con administración de neurolepticos.

Los síntomas de esta enfermedad comienzan; por lo general, en la adolescencia o juventud¹ la edad de inicio es variable pero casi siempre se presenta después de la pubertad.

Origen de la esquizofrenia

Existen varias teorías que intentan explicar su origen. Algunos autores proponen que esta patología resulta de alteraciones en las funciones de sistemas de neurotransmisión, mientras que otros sugieren diferencias en el desarrollo cerebral como consecuencia de interacciones prematuras con agentes infecciosos³.

Aún se desconoce realmente la causa de esta enfermedad, pero algunas evidencias experimentales sugieren que se trata de una alteración en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC)^{3,4,8}, que resulta de la combinación de diferentes factores genéticos y ambientales. Las principales evidencias que apoyan esta hipótesis provienen de estudios *pos mortem* que revelan diferencias a nivel de la corteza cerebral con origen probable en el segundo trimestre de la gestación⁴. Asimismo, se han encontrado otras alteraciones como agrandamiento de los ventrículos, menor peso cerebral y menor volumen del lóbulo temporal³. Algunos grupos de investigadores proponen que las lesiones en zonas específicas del cerebro ocurridas en el periodo perinatal pueden contribuir a la presentación de comportamientos hiperdopaminérgicos.

Otra razón importante que apoya la teoría de las alteraciones en el desarrollo del SNC; son diversos factores ambientales relacionados con el origen de la esquizofrenia, se consideran de riesgo cuando suceden en el primer o segundo trimestre de la gestación, el periodo crítico para el desarrollo de órganos y sistemas⁸.

Hay que considerar también, las teorías sobre el origen de esta enfermedad (alteraciones en el desarrollo del SNC, y en los procesos de neurotransmisión) no se contradicen, por lo que también podría ser una combinación de ambos eventos que da lugar a la esquizofrenia.

Factores ambientales relacionados con la esquizofrenia

Se han relacionado con la patogénesis de la esquizofrenia, sin que a la fecha se pueda asegurar que alguno de ellos es realmente la causa. Podríamos pensar que el factor ambiental más involucrado en la transmisión vertical de esta enfermedad es el hecho de que los hijos de padres esquizofrénicos realizan todo su desarrollo de la mano de individuos afectados. Sin embargo, a partir de estudios sobre adopciones se ha determinado que los hijos biológicos de padres esquizofrénicos presentan con casi la misma frecuencia esta enfermedad independientemente de haber crecido con sus padres naturales o adoptivos¹. Además, cuando los gemelos idénticos nacidos de padres esquizofrénicos son criados por separado, presentan ambos la enfermedad con la misma frecuencia que lo harían si hubieran crecido juntos⁹.

Entre los factores ambientales que se han propuesto con relación a esta patología se encuentran infecciones virales (en general) sucedidas en una madre gestante^{1,5,8}. De hecho, hay autores que consideran que algunas formas de la esquizofrenia podrían ser causadas únicamente por factores ambientales como complicaciones en el parto o infecciones virales durante la gestación⁹. Otros consideran que las complicaciones ocurridas durante el parto y déficits en el cuidado durante la infancia predicen la presentación de esquizofrenia¹. Otros factores ambientales quizás involucrados son las alteraciones en la nutrición de la madre durante el embarazo y del bebé después del parto, los nacimientos durante el periodo entre invierno y primavera, el hecho de nacer en las ciudades, la muerte del padre antes del nacimiento, invasiones y guerras, embarazos no deseados, exposición a tornados, obesidad de la madre, bajo peso materno y fetal^{5,8}, entre otros.

Las causas ambientales que se han propuesto para explicar esta patología coinciden en que se trata de situaciones que involucran en mayor o menor medida condiciones de estrés donde se producen glucocorticoides en estas circunstancias^{10,11}, y su participación en la patogénesis de la esquizofrenia es una hipótesis que convierte a la diversidad de condiciones ambientales quizás involucradas en un sólo factor de riesgo; el estrés⁸. Esto se apoya también en algunas evidencias experimentales, como aumento en el metabolismo y liberación de dopamina inducido con glucocorticoides en diferentes regiones cerebrales, presentación de cambios significativos en la conducta de animales expuestos a glucocorticoides durante la última semana de la gestación, y el aumento en la síntesis de serotonina causado por estrés prenatal⁸, entre otras evidencias.

Algunos autores han encontrado que causar lesión

nes en el hipocampo de ratas recién nacidas da lugar a la hipersecreción de glucocorticoides⁸, por lo que no resulta fácil asegurar si las posibles alteraciones en la producción de estos esteroides son la causa o consecuencia de la enfermedad.

De cualquier modo aún no puede asegurarse cuál es el origen de la esquizofrenia, y menos aún es posible descartar la participación de caracteres determinados genéticamente en la presentación de la misma.

Factores genéticos relacionados con la esquizofrenia

La participación de algunos factores genéticos en la patogénesis de la esquizofrenia se ha puesto en evidencia mediante estudios familiares, entre los que destacan aquellos sobre gemelos. El modo en que se transmite esta patología es complejo, e incluye posiblemente muchos genes (y quizás interacciones entre ellos) con contribuciones menores, penetrancia incompleta y variaciones de expresividad^{2,5,9}.

De esos estudios se puede deducir que hay factores “familiares” que favorecen la presentación de la enfermedad. Las dos posibilidades que surgen de este análisis son que existe factores genéticos involucrados, o factores en el entorno en el que crece un individuo.

Sobre la participación de factores genéticos puede comentarse de inicio que no debe considerarse más allá del 65% que corresponde a la frecuencia en que ambos gemelos idénticos presentan la enfermedad de acuerdo con algunos autores. Se han propuesto muchas regiones del genoma y algunos genes quizás causantes, si no de la enfermedad, al menos de una cierta predisposición a padecerla, sin que esto signifique que alguno de ellos es por sí mismo suficiente y mucho menos indispensable para el desarrollo de la misma.

Más allá de todos los estudios que apoyan el posible papel de algún gen o región cromosómica en este trastorno hay una cantidad igual, o a veces mayor, de otros estudios que no encuentran relación entre ellos y la enfermedad. Estas diferencias pueden atribuirse a la poca reproducibilidad de los resultados al no contar con poblaciones y entornos similares alrededor del mundo. Pero, aunque no puede asegurarse aún la participación de ningún gen o región cromosómica particular en la patogénesis y/o el desarrollo de esta enfermedad. En un estudio sobre 196 pares de hermanos se ha determinado que no se puede excluir ninguno de los genes que posiblemente predisponen para esquizofrenia en alrededor del 80% del genoma humano¹.

Neurotransmisores involucrados en la esquizofrenia

Diferentes sistemas de neurotransmisión se consideran relacionados directa o indirectamente con

esta enfermedad. Uno de los neurotransmisores más relacionados con la esquizofrenia es la dopamina. Algunos estudios sugieren que lesiones ocurridas en regiones como corteza frontal o hipocampo durante el periodo perinatal en animales de laboratorio, les provocan alteraciones cognitivas y comportamientos hiperdopaminérgicos que no son muy evidentes sino hasta después de la maduración sexual⁴.

Por otro lado, se cree que un aumento en la función dopaminérgica mesolímbica produce euforia y demás manifestaciones hipermotivacionales^{6,7}. Estas teorías se apoyan en evidencias farmacológicas que revelan que los antagonistas dopaminérgicos disminuyen síntomas de psicosis.

Algunos autores proponen que los síntomas negativos de esta enfermedad, son causados por una baja actividad dopaminérgica en la región frontal del cerebro, lo que a su vez resulta en un exceso de dicha actividad en neuronas mesolímbicas generando síntomas positivos⁷. Estas diferencias de actividad cerebral coinciden con el resultado de imágenes de tomografía de emisión de positrones y tomografía computarizada de emisión de fotones únicos, que revelan menor flujo sanguíneo en la corteza frontal, relacionado quizás con alteraciones en la biosíntesis del óxido nítrico (NO)^{12,13}.

El glutamato ha sido relacionado con esta enfermedad. Los antagonistas glutamatérgicos como la fenciclidina, pueden producir síntomas psicóticos, comportamientos sociales y alteraciones cognitivas observables en la esquizofrenia cuando son administrados a humanos pospúberes no esquizofrénicos^{4,14}, debido a que la disminución en la activación de receptores glutamatérgicos para N-metil-D-aspartato (NMDA) resulta en un aumento en la liberación de dopamina¹⁴. Algunos estudios *pos mortem* reportan disminución de la concentración de aminoácidos excitadores como glutamato y aspartato en la corteza frontal y el hipocampo de personas que padecieron esquizofrenia¹⁵.

Otros neurotransmisores relacionados con esta enfermedad, aunque quizá menos estudiados que los anteriores son: noradrenalina, serotonina, ácido γ -amino butírico (GABA), y glicina^{8,14-16}.

Todo lo anterior destaca la importancia de los estudios bioquímicos sobre la esquizofrenia para los que son adecuadas las muestras de tejido cerebral *pos mortem*, aunque para estudios *in vivo* es muy conveniente el análisis del líquido cefalorraquídeo, ya que la composición de este fluido refleja la actividad metabólica del SNC. Esto puede ayudar a esclarecer la fisiopatología de un trastorno del que cada vez sabemos más y, quizás, entendemos menos.

REFERENCIAS

1. Plomin R, DeFries J, McLearn G, McGuffin P. *Behavioral Genetics*. 4^o Edición. Nueva York: Worth Publishers, 2001.
2. Bailer U, Leisch F, Meszaros K, Lenzinger E, Willinger U, et al. Genome scan for susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52:40-52.
3. Bocchio L, Boin F, Zanardini R, Popoli M, Michelato A, et al. Association Between Promoter Polymorphic Haplotypes of Interleukin-10 gene and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 51:480-4.
4. Drevets W. Schizophrenia. En Zigmond, et al. editores. *Fundamental Neuroscience*. San Diego: Academic Press, 1999:1554.
5. Kato C, Petronis A, Okazaki Y, Tochigi M, Umekage T, et al. Molecular Genetic Studies of Schizophrenia: Challenges and Insights. *Neurosci Res*. 2002; 43:295-304.
6. Drevets W. Mania. En Zigmond, et al. editores. *Fundamental Neuroscience*. San Diego: Academic Press, 1999:1254-5.
7. Dehaene S, Jonides J, Smith E, Spitzer M. Thinking and problem solving. En Zigmond, et al. Ed. *Fundamental Neuroscience*. San Diego: Academic Press, 1999.
8. Koenig J, Kirkpatrick B, Lee P. Glucocorticoid hormones and early brain development in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:309-18.
9. Tsuang M, Faraone S. Schizophrenia. En Jameson J, editor. *Principles of Molecular Medicine*. Totowa: Humana Press, 1998.
10. Michal G. *Biochemical Pathways: An atlas of biochemistry and molecular biology*. Berlin: John Wiley & Sons, 1999.
11. Shibuya K, Takata N, Hojo Y, Furukawa A, Yasumatsu N, Kimoto T, Enami T, et al. Hippocampal cytochrome P450s synthesize brain neurosteroids which are paracrine neuromodulators of synaptic signal transduction. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1619:301-16.
12. Bachneff S. Regional Cerebral Blood Flow in Schizophrenia and the Local Circuit Neurons Hypothesis. *Schizophr Bull* 1996; 22:163-82.
13. Ramírez J, Garnica R, Boll MC, Montes S, Ríos C. Low concentration of nitrite and nitrate in the cerebrospinal fluid from schizophrenic patients: a pilot study. *Schizophr Res*. 2003; 68:357-61.
14. McConnell H, Bianchine J. *Cerebrospinal Fluid in Neurology and Psychiatry*. Londres: Chapman & Hall Medical, 1994.
15. Shah A, Crespi F, Heidbreder C. Amino acid neurotransmitters: separation approaches and diagnostic value. *J Chromatogr B* 2002; 781:151-63.
16. McCarthy B, Gomes U, Neethling A, Shanley B, Taljaard J, Potgieter L, et al. g-aminobutyric acid concentration in cerebrospinal fluid in schizophrenia. *J Neurochem* 1981; 36:1406-8.

ARTÍCULO SIN CONFLICTO
DE INTERÉS
