

FUNDAMENTOS BIOLOGICOS DE LA ESQUIZOFRENIA

Hernán Silva I. (*)

(*) *Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Campus Norte, Universidad de Chile.*

RESUMEN

En este trabajo se presentan resultados de la investigación morfológica, neuroquímica y por neuroimágenes en la esquizofrenia. Se concluye que existen anormalidades estructurales y funcionales a la base de la enfermedad. Estas consistirían en alteraciones límbicas, frontales y temporales, originadas en etapas tempranas del neuro-desarrollo, en sujetos genéticamente predispuestos.

Palabras clave: Esquizofrenia - neuropatología - neuroquímica - neuroimágenes.

INTRODUCCION

La esquizofrenia es un trastorno de elevada frecuencia. Una de cada cien personas puede sufrir la enfermedad en el curso de la vida. Por lo general afecta a adolescentes o a adultos jóvenes y suele producir graves incapacidades psicológicas, sociales y laborales, durante los años potencialmente más creativos y productivos de la vida ⁽¹⁾. El índice de suicidios en estos sujetos es muy elevado. Las repercusiones de la enfermedad sobre el medio familiar son también muy graves.

Es una de las mayores causas de utilización de camas psiquiátricas y el costo económico de la enfermedad es altísimo. La tasa de rehospitalización de estos pacientes es muy elevada: dos tercios se rehospitalizan antes de los cinco años de la primera internación ⁽²⁾.

La investigación acerca de las bases biológicas de la esquizofrenia se inicia junto con la descripción de la enfermedad por Kraepelin, a fines del siglo pasado. Sin embargo, hasta hace poco se registraban escasos progresos en esta área.

La situación ha cambiado en los últimos veinte años; la investigación ha proliferado y surge cada vez mayor evidencia de que existe una disfunción orgánica en la enfer-

medad. En este trabajo expondremos los hallazgos más relevantes y su significado en relación al funcionamiento neurobiológico y a la etiología de la esquizofrenia.

ESTUDIOS MORFOLOGICOS Y NEURO-PATOLOGICOS.

La neuropatología de la esquizofrenia registró escasos progresos en la primera parte del siglo. Sus hallazgos eran conflictivos y difícilmente interpretables. La investigación en esta área fue prácticamente abandonada debido a las dificultades metodológicas y a las limitaciones técnicas. Su actual resurgimiento ha sido consecuencia del progreso en los métodos diagnósticos, de la introducción de las modernas técnicas de neuroimágenes y del mayor rigor de los estudios neuropatológicos ⁽³⁾. El resultado es el hallazgo consistente de algunas alteraciones relativamente específicas (ver Tabla 1).

TABLA 1
ALTERACIONES NEUROANATOMICAS EN
ESQUIZOFRENIA

ATROFIA CEREBRAL:

- Disminución de masa tisular
- Disminución del peso cerebral
- Atrofia cortical de predominio frontal
- Atrofia subcortical
- Atrofia cerebelosa

DISMORFISMO CORTICAL:

- Pérdida neuronal en ciertas capas del córtex
- Alteraciones del tamaño y formas celulares
- Localización frontal

DISMORFISMO LIMBICO-DIENCEFALICO (GLIOSIS):

- Placas gliales en hipotálamo
- Proliferación fibrilar glial en estructuras límbico diencefálicas
- Cambios neuronales (Pérdidas, distorsiones)

Algunos pacientes esquizofrénicos presentan reducciones tanto del peso como del tamaño cerebral en relación a sujetos controles ⁽⁴⁾. Repetidamente se ha encontrado hipertrofia de los ventrículos laterales, particularmente de los cuernos anterior y lateral ⁽⁵⁾. Estudios que comparan pacientes esquizofrénicos con controles no esquizofrénicos y con sujetos normales revelan reducciones del volumen de las estructuras de la corteza temporal medial (hipocampo y giro parahipocampo). Se han detectado pérdidas neuronales en el hipocampo, en la corteza entorrinal y en otras áreas corticales, incluyendo la corteza prefrontal, la corteza motora y el cíngulo ⁽⁶⁾. Además se han encontrado alteraciones en la citoarquitectura cerebral ⁽⁴⁾.

Es probable que todos los esquizofrénicos, en grados variables, presenten alteraciones de la corteza temporal medial. Sin embargo, la importancia etiológica de este hallazgo es poco clara. La pérdida celular y la desorganización de la citoarquitectura, en ausencia de reacción glial (gliosis), sugiere fuertemente una alteración del neurodesarrollo (antes del quinto mes de desarrollo fetal). Pero en otros casos el hallazgo de lesiones cerebrales focales diseminadas sugiere un proceso neurodegenerativo post natal ⁽⁷⁾.

NEUROIMAGENES Y ESQUIZOFRENIA

Las técnicas de neuroimágenes que muestran la estructura cerebral (tomografía computada y resonancia nuclear magnética) y su función (tomografía por emisión de positrones y tomografía por emisión de fotones únicos) han revolucionado la investigación neurobiológica de la esquizofrenia.

Los estudios de tomografía computada han corroborado los antiguos hallazgos neuroencefalográficos de hipertrofia ventricular en pacientes esquizofrénicos ⁽⁸⁾. Estos hallazgos han renovado el interés en los estudios post mortem. Múltiples estudios con neuroimágenes han aportado evidencia adicional sobre sutiles hipertrofias ventriculares no progresivas y reducciones del volumen cortical que afectan preferentemente al lóbulo temporal y al hipocampo. Las anomalías estructurales se han correlacionado con variados déficits neuropsicológicos y evolución clínica desfavorable en algunos pacientes ⁽⁹⁾.

Las neuroimágenes funcionales examinan las relaciones entre el cerebro y la conducta mediante la cuantificación y localización regional de radioisótopos. De este modo se puede medir el metabolismo cerebral, el flujo sanguíneo

y algunas variables neuroquímicas. Por tratarse de índices de «estado» son sensibles a artefactos técnicos y biológicos. Las mediciones pueden efectuarse en reposo o durante la ejecución de pruebas neuropsicológicas. Los primeros estudios revelaron una hipoperfusión central en pacientes esquizofrénicos. Con posterioridad se han detectado alteraciones del flujo sanguíneo cerebral en región temporal medial izquierda, en áreas frontales (especialmente la corteza prefrontal dorsolateral) y en regiones subcorticales ⁽¹⁰⁾. Además se ha detectado un mayor flujo al globus pallidus izquierdo y un aumento global del metabolismo en el hemisferio izquierdo ⁽¹¹⁾. Durante la ejecución de tareas que activan los lóbulos frontales los esquizofrénicos tienen un menor aumento del flujo en la región cortical frontal izquierda que los sujetos controles.

Las áreas fronto-límbico-estriatales tienen una importante función en la atención, la cognición, la planificación hacia el futuro y la memoria. Todas estas áreas pueden alterarse en la esquizofrenia.

ESTUDIOS NEUROQUÍMICOS

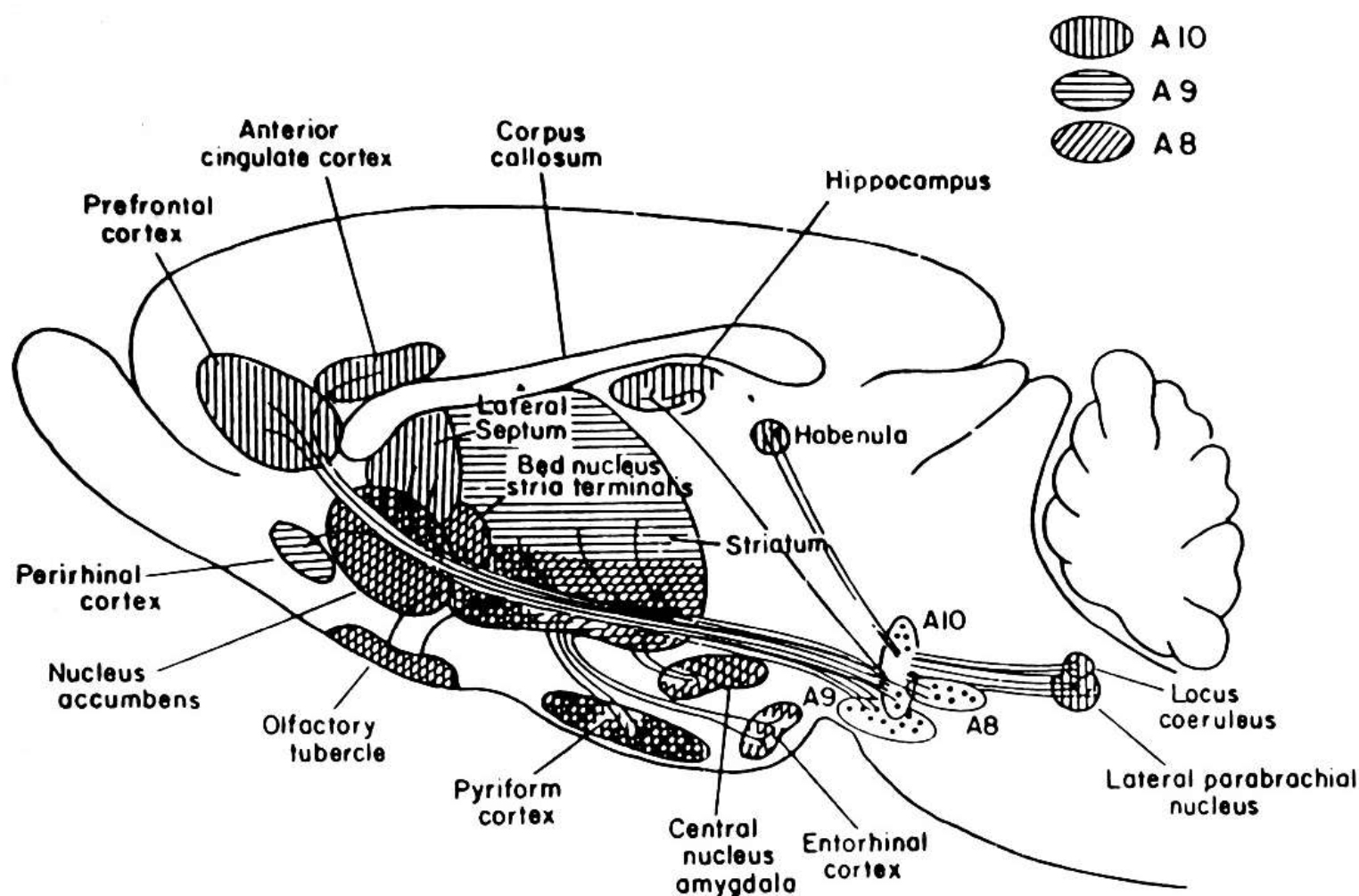
La principal hipótesis neuroquímica de la esquizofrenia es la hipótesis dopaminérgica. Plantea que la enfermedad se vincula con una hiperactividad dopaminérgica a nivel mesolímbico, mesocortical o nigroestriatal ⁽¹²⁾. En la figura 1 se muestran las principales vías dopaminérgicas cerebrales.

La hipótesis se basa en evidencias farmacológicas indirectas: a) los neurolépticos bloquean los receptores para dopamina y su potencia clínica se correlaciona con su actividad antidopaminérgica; b) la amfetamina y otros estimulantes que potencian la función dopaminérgica, producen psicosis esquizomorfos en sujetos no esquizofrénicos y exacerban los síntomas psicóticos cuando son administradas a pacientes esquizofrénicos ⁽¹³⁾.

La hipótesis dopaminérgica ha sido de gran valor teórico, pero la investigación no ha generado un cuerpo de evidencias suficientemente sólidas que la confirmen ⁽¹⁴⁾. El hallazgo post-mortem de una hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos D2 en cerebros de esquizofrénicos constituye quizá su principal apoyo.

Los fármacos que bloquean receptores dopaminérgicos, como los neurolépticos, si bien mejoran los síntomas positivos como delirio y alucinaciones, tienen escaso efecto sobre los síntomas negativos o deficitarios ⁽¹⁵⁾. Estos últimos no parecen estar relacionados con una hiperactividad

Fig. 1. Vías Dopaminérgicas cerebrales



dopaminérgica sino con las anomalías estructurales del cerebro observadas en algunos pacientes.

Se han propuesto ajustes y modificaciones de la hipótesis original para explicar la falta de evidencia de un trastorno obvio de la función dopaminérgica: 1) habría una actividad dopaminérgica aislada en un área cerebral determinada; 2) existiría un trastorno primario en otro sistema neurotransmisor que interactúa con el sistema dopaminérgico; 3) habría anomalías relativamente sutiles en varios aspectos de la transmisión dopaminérgica (por ej. deficiencia de MAO, hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos) que actuando sinérgicamente llevan a una anomalía seria; 4) existirían varias «esquizofrenias», cada una con una diferente disfunción dopaminérgica; 5) algunos pacientes con el fenotipo esquizofrénico pueden tener un trastorno enteramente independiente de la dopamina; 6) el aumento de dopamina es relevante sólo en los estados iniciales (agudos) del trastorno; 7) algunas manifestaciones de la esquizofrenia, especialmente el estado deficitario y los síntomas negativos, podrían deberse a una actividad dopaminérgica disminuida ⁽¹⁴⁾.

En los últimos años el interés se ha focalizado en la corteza prefrontal y su relación con el sistema dopaminérgico y la sintomatología esquizofrénica. Hay evidencias de que en los esquizofrénicos existiría una hipofrontalidad. Las lesiones de la corteza prefrontal, o de las vías dopaminérgicas que confluyen a esa región, pueden producir hiperactividad crónica de los sistemas dopaminérgicos subcorticales. Se ha planteado que las anomalías de la corteza prefrontal pueden asociarse, por un lado, con una actividad dopaminérgica cortical disminuida y la presencia clínica de síntomas negativos y, por otro, con una actividad dopaminérgica subcortical aumentada y la presencia de síntomas positivos ⁽¹⁴⁾.

Los estudios farmacológicos revelan que los antipsicóticos típicos bloquean los receptores dopaminérgicos D2, pero su relación con la eficacia clínica es poco clara. Los nuevos antipsicóticos atípicos (como clozapina) bloquean escasamente los receptores D2 y en cambio bloquean receptores D4. La importancia de los distintos subtipos de receptores dopaminérgicos (actualmente se conocen cinco) para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia es un área de activa investigación ⁽¹⁶⁾.

Otros sistemas de neurotransmisión parecen estar involucrados en la fisiopatología de la esquizofrenia y pueden ofrecer oportunidades para el desarrollo de nuevos fármacos. La interacción glutamato-dopamina ha despertado especial interés por el hallazgo de un menor número de receptores de glutamato en la corteza temporal de pacientes esquizofrénicos ⁽³⁾. Los aminoácidos neuroexcitatorios y la colecistokina son factores tróficos importantes en el desarrollo del hipocampo y pueden jugar un papel en la fisiopatología de la enfermedad ⁽¹⁵⁾.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Los datos expuestos indican la existencia de una anomalía límbico-temporal-frontal en pacientes esquizofrénicos, particularmente en aquellos con enfermedad crónica. Los síntomas productivos de la esquizofrenia, como el delirio y las alucinaciones, serían el resultado de una hiperactividad dopaminérgica subcortical. Esta última sería el resultado de una falla del control prefrontal sobre el sistema dopaminérgico subcortical.

El origen de las disfunciones parece obedecer a una posible predisposición genética (por la tendencia familiar de la enfermedad y algunos estudios de genética molecular sugerentes de alteraciones específicas). Esta se expresaría, en los sujetos predispuestos, a través de alteraciones de la corteza entorrinal y de sus conexiones prefrontales y límbicas durante la primera mitad de la gestación. Es posible que otras noxas sufridas durante el desarrollo puedan también conducir a la aparición de la enfermedad.

Los factores ambientales, psicológicos y sociales, parecen jugar un papel importante en la expresión clínica de la esquizofrenia, y su consideración es esencial para la prevención y el tratamiento.

SUMMARY

The results of morphologic, neurochemistry and neuroimages investigations for schizophrenia are presented. Structural and functional abnormalities have been described as located on different cerebral regions.

REFERENCIAS

- 1.- Silva H. La esquizofrenia. De Kraepelin al DSM-IV. Santiago. Ediciones Universidad Católica de Chile, 1993.
- 2.- Kay S R, Opler L A, Fiszbein A. Genetics of schizophrenia and the positive-negative dimension. Am J Psychiatry 142: 994-995: 1985.
- 3.- Pilowsky L S. Understanding schizophrenia. Structural and functional abnormalities of the brain are present in the condition. B M J, 385 (8): 327-328: 1992.
- 4.- Roberts G H. Schizophrenia: the cellular biology of a functional psychosis. TINS 13(6): 207-211: 1990.
- 5.- Andreasen N C. Brain imaging: Applications in Psychiatry. Science 239: 1381-1388: 1988.
- 6.- Benes F M, Davison J, Bird E D. Quantitative Cytoarchitectural studies of the cerebral cortex in schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 43: 31-35: 1986.
- 7.- Bruton C J, Crow T J, Frith C D, et al. Schizophrenia and the brain. Psychol Med 20: 285-304: 1990.
- 8.- Johnstone E C, Crow T J, Frith C D, et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. Lancet ii: 924-926: 1976.
- 9.- Vita A, Sacchetti E, Valvassori G, Cazzullo C L. Brain morphology in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 78: 618-621: 1988.
- 10.- Liddle P F, Friston K J, Frith C D, et al. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. Br J Psychiatry 160: 179-186: 1992.
- 11.- Lewis S W, Fort R A, Syed G M, et al. A controlled study of 99m Tc- HMPAO single photon emission imaging in chronic schizophrenia. Psychol Med 22: 27-35: 1992.
- 12.- Silva H, Carvajal C. (eds). Progresos en psiquiatría biológica. Santiago Ediciones Universidad Católica de Chile, 1990.
- 13.- Meltzer H. (ed). Psychopharmacology. The third generation of progress. New York. Raven Press, 1987.
- 14.- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. Am J Psychiatry 1991; 148: 1474-1486.
- 15.- Meltzer H. Biological studies in schizophrenia. Schizophr Bull 1987; 1: 77-111.
- 16.- Brunello N, Mendlewicz J, Racagni G (eds). New Generation of Antipsychotic Drugs: Novel Mechanism of Action. Basel, Ed. Karger, 1993.