

TEMA 15- LAS ESQUIZOFRENIAS: HIPÓTESIS PSICOBIOLOGICAS.

1.- GENÉTICA Y ESQUIZOFRENIA.

1.1.- 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.
- ☞ 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.

1.2.- MARCADORES GENÉTICOS.

- ☞ Los marcadores genéticos son características heredadas, polimórficas y su modo de transmisión y localización cromosómica es conocido, encontrándose entre ellos los grupos sanguíneos, determinados enzimas y los antígenos de histo-compatibilidad (HLA).
 - El sistema HLA: se halla asociado a algunas enfermedades que presentan en su origen mecanismos de tipo autoinmune, y éstas presentan algunas características compartidas con la esquizofrenia: son heterogéneas en la presentación de tipos clínicos o fisiopatológicos, pueden tener distintos grados de severidad e incluso casos subclínicos y en su desencadenamiento intervienen múltiples factores.

Los resultados en la búsqueda de asociaciones entre HLA y esquizofrenia son inconsistentes y no presentan un patrón claro de asociación. Sólo cuando se consideran subtipos de esquizofrenia hay menos diversidad, en partículas, hay evidencia de asociación entre esquizofrenia paranoide y el antígeno HLA A9 y entre el subtipo hebefrénico y el antígeno A1.

- Estudios de análisis de ligamiento (genética molecular): Detectar un gen marcador que esté próximo al gen causante de una enfermedad, basándose en el hecho conocido de que dos genes que se encuentran muy próximos en el mismo cromosoma se transmiten unidos a la descendencia. La construcción de “mapas cromosómicos” de determinados genes pueden ser muy prometedores.

Diferentes estudios de ligamiento de todo el genoma sugieren múltiples loci de susceptibilidad en diferentes regiones cromosómicas, aunque aún quedan muchos interrogantes por resolver.

Estas técnicas presentan ciertas limitaciones:

- Asumen un modelo de herencia mendeliano que posiblemente no sea el que corresponde a la esquizofrenia.
- La penetrancia de gen o genes de la esquizofrenia es reducida.
- Se constata la existencia de fenocopias (distinta expresividad de los genes o distintas formas de presentarse la esquizofrenia).

1.3.- MODELOS DE TRANSMISIÓN GENÉTICA.

☞ Modelos de gen único (monogénicos): Herencia mendeliana. No pueden explicar por qué se hereda el riesgo de padecer una esquizofrenia, ésta difiere de los trastornos mendelianos clásicos (enfermedad de Huntington, distrofia muscular...) al menos en cuatro aspectos:

- Penetrancia reducida: En los trastornos mendelianos si se hereda el gen patológico, siempre se padecerá el trastorno (penetrancia completa), mientras que en la esquizofrenia, un individuo puede tener un alto riesgo genético y no manifestarla nunca (penetrancia reducida).
- Fenocopias: En los trastornos mendelianos en los individuos que aparecen los síntomas típicos del trastorno, son causados por un gen enfermo (efecto directo), mientras que en la esquizofrenia existen diversas formas de presentarse (fenocopias).
- Heterogeneidad: La mayor parte de las condiciones mendelianas son homogéneas en su etiología (causadas por alteraciones en el mismo gen). La esquizofrenia es un trastorno heterogéneo desde un punto de vista genético (alteración de varios genes).
- Límites diagnóstico no están claros: En la mayor parte de los trastornos mendelianos hay una clara discontinuidad entre individuos afectados y no afectados, cosa que no está clara en la esquizofrenia (trastorno esquizoafectivo, delirante...)

- ☞ Modelos poligénicos: Proponen que la esquizofrenia puede estar causada por una combinación de un número específico de genes en interacción y ciertos factores ambientales prenatales y postnatales. Por tanto el riesgo a desarrollar esquizofrenia puede estar ligado a un rasgo con una distribución continua, donde habría un umbral para la expresión clínica de la enfermedad y sólo los individuos que lo sobrepasan desarrollarían la enfermedad.

- ☞ Aunque se admite que los factores genéticos pueden estar implicados, no son la única causa que condiciona su existencia clínica.

2.- NEUROQUÍMICA Y ESQUIZOFRENIA.

2.1.- NEUROTRANSMISORES.

2.1.1.- 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:
 - Excesiva producción de DA.
 - Exceso de DA en la unión sináptica por alteraciones en su catabolismo y recaptación.
 - Hiperactividad funcional de las neuronas receptoras.
 - Se basó en la observación de 2 hechos:
 - Eficacia de los neurolépticos (bloqueadores de los receptores dopaminérgicos) como drogas antipsicóticas.
 - Exacerbación de los síntomas por las anfetaminas (agonistas dopaminérgicos).
 - Hoy no existe consenso sobre cuál es el papel de DA en la esquizofrenia.

- Limitaciones de la formulación inicial:
 - 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.
 - 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").

📖 Dos tipos de receptores dopamínicos:

- Receptores D1.
- 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:

- Regiones subcorticales a través de haz dopamínico mesolímbico.
- 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.

2.1.2.- 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 neurolépticos 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.

2.1.3.- 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.

2.1.4.- 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 más prometedora la investigación, aunque se han realizado pocos estudios.

2.2.- PÉPTIDOS.

- ☞ Algunos neuropéptidos actúan como neurotransmisores y neuromoduladores. Se ha intentado explicar cómo funcionan éstos en la patología de la esquizofrenia interacción con los sistemas dopaminérgicos:

2.2.1.- Colecistoquinina (CCK).

- ☞ Según estudios la CCK coexiste con la DA en un grupo de neuronas dopaminérgicas mesencefálicas.
- ☞ Investigaciones actuales aportan datos de que la interacción entre CCK y DA se produce en los niveles presinápticos y postsinápticos en el núcleo accumbens.

2.2.2.- Neurotensina (NT).

- ☞ Se ha demostrado mediante estudios fisiológicos, anatómicos y comportamentales que interactúa con la DA.
- ☞ La NT se localiza con la DA en neuronas hipotalámicas e imita muchas de las acciones de las drogas antipsicóticas.
- ☞ El tratamiento agudo o crónico con haloperidol incrementa las concentraciones de NT en los núcleos accumbens y caudado. Los cambios en la concentración de NT parece que son específicos de la esquizofrenia.

2.2.3.- Somatostatina.

- ☞ Se distribuye de forma abundante en el SNC con altas concentraciones en regiones subcorticales y córtex.
- ☞ Estimula la liberación de DA del estriado, y la DA sucesivamente estimula la liberación de somatostatina en varias regiones.
- ☞ También incrementa el circuito de DA, NE, 5-HT y acetilcolina.
- ☞ Su interés en el estudio de la esquizofrenia radica en la interacción entre los sistemas dopaminérgicos y la somatostatina (córtex prefrontal, estriado, amígdala y núcleo accumbens), así como algunos datos clínicos que sugieren una interacción funcional entre somatostatina, dopamina y psicopatología.

3.- NEURODESARROLLO Y ESQUIZOFRENIA.

☞ Dado que la herencia no puede explicar por sí sola la esquizofrenia y que ciertas variables ambientales pueden ser decisivas, los modelos etiológicos actuales proponen efectos aditivos y/o interactivos entre múltiples genes y factores ambientales.

☞ Hipótesis del neurodesarrollo: Trata de explicar el modo en que factores de muy diversa índole, inciden sobre momentos clave de la organización histológica y estructural del SNC, generando lesiones objetivables que permanecen estables a lo largo de la vida de los sujetos que padecen la enfermedad. Estas lesiones atañen en última instancia a circuitos neuronales responsables de los síntomas que muestran los pacientes.

☞ Se sustenta sobre una serie de hallazgos en diferentes áreas de investigación:

- Elevada frecuencia de historia de exposición a noxas durante el desarrollo embrionario o de complicaciones perinatales en pacientes afectados de esquizofrenia.
- Elevada frecuencias de signos neurológicos, menores y anomalías físicas en pacientes y en población de alto riesgo.
- Anomalías estructurales y metabólicas en el cerebro de pacientes con primer episodio de esquizofrenia y sus familiares no psicóticos.
- Presencia habitual en pacientes de déficit premórbidos en variables relacionadas con el rendimiento cognitivo y el funcionamiento sociolaboral y académico.
- Hallazgos neuropatológicos postmortem que orientan hacia posibles alteraciones en los procesos de organización histológica durante el neurodesarrollo.

3.1.- 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:

- 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.

- 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).
- Pruebas de laboratorio: marcadores de activación inmunológica.

☞ Formulación más 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:

- 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).
- Las proteínas virales pueden imitar a los transmisores endógenos del SNC o bloquear los receptores.
- 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.
- Las secuencias retrovíricas pueden interferir en la función normal del SN y ser el agente causante de la esquizofrenia.
- Más 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).

3.2.- SISTEMA INMUNITARIO.

☞ Los primeros estudios inmunopatológicos habían mostrado una elevación en el número de leucocitos (especialmente durante las fases agudas de la enfermedad).

- ☞ 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".

4.- ALTERACIONES CEREBRALES.

- ☞ La investigación de la esquizofrenia está plagada de estudios que establecen alguna relación entre patología cerebral y esquizofrenia. En la actualidad, dichas alteraciones pueden ser objetivadas mediante técnicas de neuroimagen que permiten explorar in vivo la estructura y la función cerebral.

4.1.- ALTERACIONES ESTRUCTURALES.

- ☞ Alteraciones estructurales en la esquizofrenia detectadas por TAC craneal:
 - Delatación ventricular: (la más consensuada) Incremento en el tamaño de los 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. Son importantes las relaciones encontradas con distintas variables clínicas y demográficas. Hallazgos más significativos:

- La dilatación ventricular se confirma en muestras de pacientes esquizofrénicos crónicos y en pacientes con un primer episodio esquizofrénico.

- Se confirma la relación con sintomatología predominantemente negativa (tipo II).
 - La presencia de ésta alteración correlaciona con la presencia de déficits cognitivos, evaluados por distintos procedimientos (evaluación neuropsicológica).
-
- Reducciones globales del volumen de sustancia gris cerebral.
 - Atrofia cerebral.
 - Asimetría hemisféricas: reducción sustancia gris en ambos lóbulos temporales y del lóbulo temporal izquierdo.
 - Disminución de radiodensidad del tejido en diversas zonas.

📄 Dos conclusiones de este tipo de investigaciones:

- Las alteraciones estructurales ocurren solo en algunos pacientes esquizofrénicos y sus causas pueden ser múltiples, incluyendo factores ambientales.
- 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 tratamiento con neurolépticos y mayores efectos extrapiramidales como consecuencia de éste tipo de tratamiento.

4.2.- 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 estudios de RSCr, 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.
- 📄 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 él a Tomografía pro emisión positrones (TEP) y la Tomografía Computerizada pro emisión de fotones (SPECT)
- ☞ Los hallazgos más significativos relacionan la esquizofrenia con alteraciones en:

4.2.1.- Estructuras corticales.

- ☞ Lóbulos frontales: hipofrontalidad. 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 izquierdo.
- ☞ Los resultados convergen con estudios neuroanatómicos y neuropsicológicos: Disfunciones lateralizadas (hemisferio izquierdo) en estructuras temporolímbicas en relación con trastornos del pensamiento, alucinaciones auditivas y trastornos del lenguaje.

4.2.2.- Estructuras subcorticales:

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

4.3.- ALTERACIONES ELECTROFISIOLÓGICAS.

- ☞ Las técnicas EEG, permiten captar las diferencias de potencial de origen neuronal entre dos puntos determinados de la superficie craneal, lo que permitió observar los correlatos fisiológicos de la actividad mental, fue Berger quién aplicó esta técnica al estudio de los trastornos mentales, incluyendo la esquizofrenia.

- ☞ La difusión de las técnicas de computación, fundamentalmente el análisis espectral y los mapas de actividad eléctrica cerebral (cartografía cerebral), han facilitado la presentación y comprensión de esta compleja información sobre la esquizofrenia.
- ☞ Los primeros estudios reflejan:
 - Una actividad alfa desorganizada, menor actividad y desplazamiento del pico de frecuencia alfa hacia frecuencias más bajas.
 - Tienen más ritmos lentos delta y theta.
 - Tienen mayor porcentaje de actividad beta rápida.
- ☞ Otros estudios realizados ha sido el de las diferencias interhemisféricas encontradas en la población esquizofrénica, apuntando un mayor número de alteraciones en el hemisferio izquierdo (áreas temporal y frontal)

Alteraciones del EEG en pacientes con esquizofrenia

Bien establecidas:

Mayor incidencia de registros con algún tipo de alteración.
Las diferencias son más sensibles a los procedimientos de activación cerebral.

Alteraciones señaladas con más frecuencia:

Disminución y desorganización de la actividad alfa.
Incremento de actividad lenta (delta y theta).

Hallazgos controvertidos:

Actividad epileptiforme y paroxística.
Localización en el hemisferio izquierdo.

4.3.1.- Cartografía cerebral:

- ☞ El desarrollo de las técnicas de cartografía cerebral que permiten valorar la actividad bioeléctrica del cerebro mediante la cuantificación y representación en imágenes de los datos suministrados por el EEG y los potenciales evocados, representan mayores posibilidades de aplicación para el estudio electrofisiológico de la esquizofrenia.

Cartografía cerebral y esquizofrenia:

Actividad lenta delta y theta: Predominio de actividad lenta delta en regiones frontales.

Actividad alfa: Predominio de actividad alfa de baja frecuencia.

Actividad beta: Incremento de actividad beta rápida.

Diferencias hemisféricas: Hiporreactividad del hemisferio izquierdo

☞ También se han encontrado diferencias entre subgrupos positivos y negativos:

- Subgrupo negativo: Mayor potencia en la banda theta en regiones frontales en situación de activación cortical y actividad alfa hiperestable de baja frecuencia.
- Subgrupo positivo: El pico dominante en la frecuencia alfa alcanza los 10.5 Hz.

4.4.- ALTERACIONES NEUROFISIOLÓGICAS.

☞ La demostrada sensibilidad de los test neurofisiológicos al daño cerebral les convirtió en un excelente instrumento para la investigación de las funciones cognitivas en la población esquizofrénica, utilizándose:

- Tradicionalmente baterías de tests válidos y fiables sensibles a la alteración de ciertos sistemas funcionales (lenguaje, memoria, habilidades espaciales, procesos de pensamiento, integración sensorial, etc.). Ejemplo: HRB, LNNB o la Batería Lúria-DNA.
- Tests más específicos para el estudio de las funciones del lóbulo frontal (Wisconsin Card Sorting)

☞ Los primeros estudios que utilizaron baterías neuropsicológicas comparaban los resultados de los pacientes esquizofrénicos con los obtenidos por pacientes con daño cerebral, contrastándose en los resultados una pauta ejecutiva general en los esquizofrénicos más parecida a los síndromes orgánicos

5.- MODELOS EXPLICATIVOS DE LA ESQUIZOFRENIA.

☞ Se pueden identificar 3 modelos identificativos:

- Existe un único proceso etiopatogénico que origina los distintos síndromes esquizofrénicos: Cada sujeto tendrá un proceso patológico central a pesar de las diferencias en la manifestación de sus síntomas. (Bleuer, Schneider).
- Distintos procesos o causas conducen a la esquizofrenia.
- Existen diversos síndromes (o subtipos) esquizofrénicos que tienen una etiología diferente y un tratamiento diferente. (Hipótesis de trabajo más probable)