

Biología de la esquizofrenia. Una visión general

Gerardo Heinze Martin*
Francisco Páez Agraz**

Summary

This revision considers some general issues on the concept of schizophrenia that might be relevant to the psychiatric research. We discuss and describe the major advances achieved in each of the main fields of biological research related to schizophrenia.

The first part deals with genetics, where we describe the methodological procedures relevant for the determination of the heredability of a specific disorder, and then we mention the major findings in each area. The familial aggregation of the disorder is established and the genetic participation is evaluated in studies of twins and adopted subjects. The major findings and research approaches on molecular biology in schizophrenia are revised.

The wide use of new technologies provide structural views of the brain of schizophrenic patients. We describe the findings obtained by using *in vivo* evaluations with passive methods (neuroencephalography, computed tomography, magnetic resonance imaging), and then with active methods (SPECT, PET). The pathological evidence of the structural involvement in deceased schizophrenic patients, is also mentioned.

By using computerized evoked potentials, the neurophysiological evaluation has consistently given some results from the auditory P3 potential. A brief description of this method is given.

Finally, we discuss the involvement of dopaminergic and serotonergic systems in the neurobiochemistry and pharmacology of schizophrenia.

We conclude that there is enough evidence of several biological disturbances related to schizophrenia, but that at this moment it is not possible to integrate a unitary theory of the disorder.

Resumen

En este artículo se revisan algunos aspectos generales del concepto de esquizofrenia que son relevantes para la investigación científica en el ámbito biológico. Posteriormente se aborda cada una de las áreas específicas de los campos estudiados de la enfermedad.

En genética se revisan las metodologías utilizadas para determinar los factores heredados del padecimiento y los hallazgos más relevantes hasta el momento. Se especifica la agregación familiar del padecimiento, la concordancia en gemelos monocigóticos, que es superior que en los dicigóticos, y la persistencia de dicha concordancia en los estudios

de adopción. Finalmente, abordamos los resultados obtenidos por medio de técnicas de biología molecular.

Se revisan las alteraciones estructurales encontradas en estudios *in vivo*, por medio de diversas técnicas de gabinete, tanto pasivas (neuroencefalografía, tomografía computarizada, resonancia magnética) como dinámicas (SPECT, PET), para después describir la evidencia anatomopatológica de los cambios tisulares y celulares que se producen en los cerebros de pacientes esquizofrénicos.

Se especifican los resultados obtenidos desde el punto de vista neurofisiológico, especialmente con potenciales evocados auditivos (P3).

Se revisan someramente algunos aspectos relacionados con la neuroquímica del trastorno, especialmente la participación de los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos.

Se concluye que la esquizofrenia se acompaña de manifestaciones en casi todos los niveles en los que se ha investigado, pero hasta el momento, no se ha encontrado un eje integrador que permita conocer el mecanismo común de todos estos hallazgos.

Introducción

El estudio de los orígenes de la esquizofrenia es uno de los temas que se tratan con más frecuencia en la literatura psiquiátrica, pero a pesar de haberse abordado desde los más diversos puntos de vista, es difícil de integrar en un panorama global la información disponible.

Las razones de lo anterior son múltiples, pero trataremos de analizar algunas de ellas a la vez que mencionaremos los hallazgos más importantes disponibles hasta el momento.

El concepto de esquizofrenia

Es prácticamente imposible iniciar una discusión sobre los orígenes de la esquizofrenia, sin antes detenerse un poco en el propio concepto de la enfermedad.

Sabemos que desde el punto de vista metodológico, la clara definición de las variables en una investigación científica es uno de los elementos cardinales para obtener resultados válidos. La enfermedad mental, en general, y la esquizofrenia, en particular, han pasado por un largo y complicado proceso, aún no terminado, para concretarse como enfermedades más o menos bien definidas (1).

Los intentos para definirlos, iniciados por Kraepelin y Bleuler a principios de siglo, por Schneider en los

* Jefe de la División de Servicios Clínicos. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco, Col. San Lorenzo Huipulco, 14370, México, D.F.

** División de Investigaciones Clínicas. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

años 50 y continuados por Spitzer en el RDC y el DSM-III y DSM-III-R son, indudablemente, avances reales en la operacionalización de la variable "enfermedad" con fines de investigación. Sin embargo, sabemos también que estos sistemas de clasificación, estrictamente fenomenológicos, corren el riesgo de dejar fuera algunos casos portadores de la enfermedad, o incluir en un sólo apartado, patologías diferentes con expresión clínica similar. Los hallazgos de los estudios a todos los niveles (genético, neuropatológico, neuropsicológico, neuroendócrino, neurobioquímico), aunque han encontrado algunas diferencias importantes entre los que presentan la esquizofrenia y los que no, corren el riesgo de estar perdiendo poder explicativo debido a una variable independiente mal definida (2).

La pregunta es, ¿podemos definir ahora de manera diferente a la esquizofrenia? La respuesta parece negativa. No tenemos elementos diferentes a los estrictamente fenomenológicos, que nos permitan establecer el diagnóstico de la enfermedad. Los intentos por subdividir el padecimiento en subtipos (tipo I y II de Crow) (3), parecen discriminar adecuadamente algunas variables del pronóstico y de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, la información respecto a una mejor explicación etiológica de dichas subdivisiones es limitada, aunque no se puede negar que en ocasiones parece prometedora.

Quizás en el futuro se logre discriminar subsíndromes esquizofrénicos más específicos, con relaciones etiológicas más precisas. Por el momento esto sólo es una línea más de investigación en desarrollo.

Teniendo siempre en mente que nos enfrentamos a datos arrojados por estudios en los que la variable "enfermedad" se define con reservas, pasamos a analizar los resultados obtenidos hasta el momento respecto a la etiología.

1. Genética

Desde sus observaciones originales, Kraepelin intuía la existencia de una "herencia defectuosa"... "que aparece en alrededor de 70% de los casos" de la enfermedad. Aunque esta información fue producto de su meticuloso análisis clínico, los factores heredados han seguido recibiendo una atención muy especial en el estudio científico de la esquizofrenia (4).

Para explicar claramente el papel de los factores genéticos en la esquizofrenia, seguiremos el esquema utilizado por Kaufmann y Malaspina (5), quienes indican que deben contestarse 4 preguntas generales para poder aclarar el carácter genético de un padecimiento:

* ¿Se hereda la esquizofrenia?

* ¿Qué es lo que se hereda?

- ¿qué es lo que constituye la predisposición al trastorno?

- ¿cuáles son las manifestaciones tempranas de dicha predisposición?

* ¿Cómo se hereda la enfermedad (cómo se transmite)?

¿Qué otras variables aumentan o disminuyen el riesgo de que los individuos genéticamente predispuestos desarrollen la enfermedad?

1.1 ¿Se hereda la esquizofrenia? Para determinar si un trastorno tiene elementos genéticos, tiene que demostrarse, en primer lugar que el trastorno es más frecuente entre los familiares de un paciente esquizofrénico que en la población general. En los últimos 70 años han aparecido más de 20 estudios familiares de esquizofrenia, que demuestran que el riesgo estimado de la enfermedad en familiares de probandos esquizofrénicos, es de 10.1% en hermanos, 5.6% en padres y 12.8% en hijos. El riesgo en los familiares de segundo grado varía de 2.4 a 4.2%, y en los familiares de tercer grado el riesgo es de aproximadamente 2.4%. Todos estos valores son muy superiores al 0.1-0.9% en que se estima que se halla la prevalencia poblacional de la esquizofrenia (6).

Una vez conocido el hecho de que la esquizofrenia "corre en las familias", es necesario determinar si esta frecuencia familiar incrementada se debe a factores verdaderamente genéticos o a factores ambientales comunes a dichas familias. Para ello se utilizaron los estudios de gemelos. Se sabe que los gemelos monocigotos (frecuentemente conocidos como idénticos) comparten el 100% de los genes, mientras que los gemelos dicigotos, sólo comparten la mitad. Si hubiera un factor genético de la esquizofrenia, se esperaría que los gemelos monocigotos concordaran más frecuentemente en este diagnóstico que los gemelos dicigotos. Los estudios confirman lo anterior, con una concordancia de la enfermedad de 59.2% en monocigotos y 15.2% en dicigotos (7).

Los estudios de gemelos tienen la desventaja de que no pueden, por sí mismos, discriminar el efecto ambiental del efecto genético, por lo que se han utilizado los estudios de adopción. Esta metodología supone que si un par de gemelos monocigotos son adoptados por familias diferentes a sus padres biológicos, y siguen teniendo una concordancia incrementada de esquizofrenia, entonces disminuye el efecto potencial propio del ambiente familiar. Los estudios de Rosenthal (8) y cols, confirmados por Tienari (9), en Finlandia, demuestran la persistencia del riesgo incrementado de esquizofrenia después de la adopción por separado de gemelos monocigotos.

1.2 ¿Qué es lo que se hereda? Los estudios familiares demuestran que las familias de esquizofrénicos también tienen prevalencias incrementadas de trastornos de personalidad esquizotípica y paranoide, lo que hace suponer que no es la enfermedad en sí lo que se hereda, sino una predisposición general a este "espectro" clínico. Es probable que otros problemas, como los trastornos cognoscitivos específicos, los signos neurológicos blandos, e incluso, algunas anomalías bioquímicas, correspondan al mismo espectro de la enfermedad. Falta, sin embargo, conocer el eje integrador de las alteraciones, si es que éste existe. Este punto está severamente contaminado por los efectos medioambientales de los individuos, y hay serias dificultades metodológicas para poder diferenciar

la participación efectiva de la herencia y del medioambiente (5).

1.3 ¿Cómo se hereda la enfermedad (cómo se transmite)? El patrón específico de la herencia de la esquizofrenia aún no se ha descrito.

Teniendo en cuenta los resultados reales de la frecuencia con la que se presenta la enfermedad en las familias de los esquizofrénicos, se puede tratar de "probar", por medio de modelos matemáticos, si un solo gen puede explicar la enfermedad, o si se trata del efecto aditivo de múltiples genes (poligénico), e incluso, de la combinación de genes y factores ambientales de los que se tiene un "umbral", pasado el cual se desarrolla la enfermedad. La información proporcionada por estos modelos acerca de los datos familiares reales es contradictoria. Todas las formas de transmisión genética (dominante, recesiva, ligada al cromosoma X, oligogénica y poligénica) han sido probadas, y aunque el modelo que más aparece es el poligénico, en ningún caso se ha descartado la posibilidad de que sea un solo gen el responsable de la enfermedad (4,10).

Por el momento, y quizá por facilidad, la búsqueda de un "gen principal" sigue siendo una prioridad en la investigación molecular de la esquizofrenia. El problema ahora es: ¿en cuál cromosoma y en cuál sector se ha de buscar el gen para asociarlo con la enfermedad? El análisis de enlace génico (*linkage analysis*) ha demostrado ser una herramienta muy útil para detectar la localización cromosómica de genes mayores asociados con enfermedades que tienen patrones heredados precisos. Los ejemplos de la corea de Huntington y la fibrosis quística, entre más de 300 trastornos cuyo gen asociado ha sido claramente descrito, hablan de el potencial explicativo de la técnica.

Sin embargo, la aplicación de esta metodología a enfermedades complejas (como la esquizofrenia), tiene profundos problemas (12). El desconocimiento de la forma en la que se transmite, la posible penetrancia incompleta de los genes involucrados (es decir, que son necesarios que algunos factores ambientales para la completa expresión del gen), la expresividad variable y la inestabilidad diagnóstica, producen potencialmente un error del tipo I en el enlace génico de la esquizofrenia. Esto quiere decir que es posible encontrar diferencias por azar, cuando en la realidad no existen.

Por otro lado, la epistasis (interacción de algunos genes principales), la posible heterogeneidad etiológica y la inestabilidad diagnóstica, predisponen a una error del tipo II, es decir, a no encontrar asociación cuando en realidad sí existe.

Sin perder de vista las consideraciones metodológicas anteriores, pasemos a revisar los estudios realizados hasta el momento en cuanto al enlace génico.

Hay 3 maneras de elegir los genes que son candidatos a ser estudiados en los estudios de enlace génico: a) los marcadores anónimos, b) los *loci* favorecidos y c) los genes "candidato".

a) Los marcadores anónimos son secuencias del DNA o de las proteínas únicas sacadas al azar de todo el genoma, que no tienen relación con una deter-

minada función, sino con la localización cromosómica. Este abordaje puede ser útil para encontrar múltiples *loci* asociados con la enfermedad, pero tiene la desventaja de que se pueden requerir hasta 250 marcadores, como mínimo, para estar seguro de que se está cubriendo una distancia razonable de la posible zona del gen de la enfermedad. Otro problema es que se tienen grandes intervalos de confianza para detectar el enlace en los padecimientos psiquiátricos, y la técnica de los marcadores anónimos sólo es efectiva en distancias de 1-2 cm. (cm.: centi Morgans o 10⁶ pares de bases) alrededor del gen de la enfermedad (5).

Andrew y cols (13) no encontraron ninguna evidencia de enlace génico entre la esquizofrenia, o el espectro clínico de ella, y las regiones de varios cromosomas, utilizando la técnica de marcadores anónimos. Otros autores (5) tienen estudios en proceso que abarcan 250 y 65 marcadores, respectivamente.

b) Los *loci* favorecidos se refieren a la utilización de anomalías citogenéticas asociadas con la enfermedad en cuestión. Esta técnica se ha utilizado con éxito en algunos padecimientos neurológicos, como la distrofia de Duchenne y la enfermedad de Alzheimer familiar. En la esquizofrenia se han encontrado varias anomalías citogenéticas, por ejemplo, inversiones en el cromosoma 2 o translocaciones 2;18, sitios frágiles en el cromosoma 3, trisomía parcial en 5p, o translocación 5p13;6q15, inversión en el cromosoma 10 y en el cromosoma 13, sitios frágiles en el 17 y en el 19, así como en el cromosoma X (14).

Esta forma de abordaje ha tenido ciertos resultados interesantes en el caso de la esquizofrenia. El reporte original (15) de un par de sujetos cuya relación era la de tío-sobrino, que padecían esquizofrenia de acuerdo con el DSM-III-R, demostró que tenían una trisomía parcial de un segmento del cromosoma 5 (5q11.2-5q13.3), y que el resto de los familiares asintomáticos eran portadores de una trisomía balanceada. Utilizando la trisomía parcial del cromosoma 5q como pista para un gen mayor de susceptibilidad a la enfermedad, Sherrington y cols (16), en un estudio de 7 familias, reportaron haber encontrado enlace (*linkage*) entre 2 marcadores del cromosoma 5 (D5S76 y D5S39). El análisis sugería un patrón de herencia autosómico dominante. Aunque el hallazgo reportado fue espectacular, otros 5 grupos de investigadores no pudieron repetir posteriormente los resultados en otras 28 familias (5,17). Persiste la controversia sobre este *locus* en particular, y no se descarta que aparezcan hallazgos similares en otros genes y cromosomas, cuya influencia final en la etiología de la esquizofrenia aún no se conoce.

c) En los genes "candidato" se busca la relación que hay entre algún gen particular y algún producto que pudiera tener relación funcional con la enfermedad. Dichas sustancias pueden estar relacionadas con el metabolismo cerebral o con su crecimiento y desarrollo.

De esta manera se han estudiado diversas enzimas (MAO, COMT, dopamina β-hidroxilasa, tirosina hidroxilasa), neuropéptidos y receptores (colecistoquina, péptido intestinal vasoactivo, neurotensina, receptores a dopamina, serotonina etc.), misceláneos (pro-

bandos asociados a enfermedad de Huntington, factor de crecimiento nervioso, oncogenes). (4)

Dentro de esta misma línea de trabajo, se pueden buscar genes sin basarse en una hipótesis particular de etiología, por ejemplo (18), se buscan los antígenos "específicos" de la esquizofrenia (más bien asociados con ella) y después se prueba la asociación genética. El gen del antígeno EO10, localizado en el cromosoma 17, es un ejemplo de este abordaje, que desafortunadamente no mostró ninguna asociación con la enfermedad, posiblemente por su bajo polimorfismo. Sin embargo, esta sustancia parece estar relacionada con las llamadas "integrinas", que son mediadores de la adhesión de las células neurales a las glicoproteínas en la matriz extracelular.

Desde el punto de vista genético, los avances van a un paso sin precedentes, y es posible que de existir, pronto se tendrán genes de susceptibilidad para la esquizofrenia. De ahí en adelante se tendrá que relacionar el gen que se encuentre con otros factores ambientales y fisiológicos. El camino es largo, pero a todas luces, prometedor.

2. Alteraciones estructurales

A lo largo de la historia del estudio de la esquizofrenia, era lógico pensar que lo primero que habría que estudiarse era la anatomía de los cerebros enfermos, en comparación con los de los sujetos sanos, tal y como se hizo con las enfermedades neurológicas. Como los hallazgos iniciales fueron negativos, pronto se empezó a hablar de trastornos "funcionales", en contraste con los "orgánicos", en los que estaba documentada alguna alteración anatómica clara.

Sin embargo, el empleo de técnicas más exactas para estudiar el sistema nervioso central (SNC) tanto *post-mortem* como *in vivo*, ha cambiado el panorama de la comprensión del problema de la enfermedad mental. Es importante recalcar que los hallazgos disponibles son limitados, y que su significado dentro del espectro general de la enfermedad es aun desconocido.

Los estudios pioneros *post-mortem* adolecían de muchos problemas metodológicos, sobre todo por la dificultad para controlar las variables que intervienen en ellos, como la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, el tipo de tratamiento, y el tiempo que se recibió, además de la seria dificultad para relacionar el estatus de "enfermo" con el estado mental al momento de morir. Es decir, los estudios siempre se han hecho en pacientes que "se sabe" que son esquizofrénicos o que lo son, pero de los que no se encuentra con elementos concretos *ante-mortem* que puedan afirmarlo.

Las nuevas técnicas de imagenología permiten observar directamente el cerebro de los enfermos, hacer seguimientos a lo largo del tiempo y relacionar los cambios con los datos clínicos disponibles. Esto ha permitido, sin duda, tener un conocimiento más profundo de la enfermedad (19).

Investigación In Vivo

a) Neumoencefalografía

Una de las primeras maneras de abordar a los esquizofrénicos *in vivo* fue empleando la neumoencefalografía. Así, se encontró que en aquellos pacientes que tenían un curso crónico y deteriorante, había algunas anomalías, incluyendo un crecimiento ventricular. Esta técnica se utiliza desde 1927, y todavía hay estudios en los que se repiten los mismos resultados (20, 21). Es importante hacer notar, que debido a las molestias inherentes a esa técnica y a la multiplicidad de artefactos necesarios para llevarla a cabo, pronto caerá en desuso, sobre todo por el advenimiento de la tomografía computarizada.

b) Tomografía Axial Computarizada

La tomografía axial computarizada (TAC) revolucionó el estudio de la esquizofrenia. Desde el primer informe, hace aproximadamente 20 años (22), ha habido una verdadera "explosión de información" a este respecto. Resumiendo los hallazgos, mencionaremos el crecimiento ventricular, la atrofia cortical, el crecimiento del tercer ventrículo, la atrofia cerebelar vermiana y la asimetría cerebelar reversa (20).

Johnston y cols (22) fueron los primeros en demostrar el crecimiento de los ventrículos laterales en los pacientes esquizofrénicos usando la TAC. Este hallazgo no es evidente a primera vista en los estudios individuales, por lo que se requirieron técnicas específicas (medición planimétrica y volumetría computarizada semi automatizada) que permitieran hacerlo resaltar. El crecimiento de los ventrículos laterales es, hoy por hoy, la anomalía tomográfica mejor documentada en la esquizofrenia, a pesar de ser un hallazgo pequeño (20).

Es menos frecuente observar el crecimiento del tercer ventrículo (23) pero de ser así, este hallazgo podría reflejar un proceso atrófico central, que es congruente con algunos hallazgos patológicos (24).

Otro aspecto que se menciona en la literatura es el crecimiento o ensanchamiento de los surcos cerebrales en los pacientes esquizofrénicos (25). Los hallazgos, aunque son coherentes, adolecen de los artefactos relacionados con la interfase cerebro-líquido cefalorraquídeo-cráneo, por lo que es difícil interpretarlos.

Desde la introducción de la TAC, uno de los objetivos principales fue el tratar de correlacionar los hallazgos anatómicos con las variables clinicopatológicas de la enfermedad. Aunque algunos estudios iniciales (22,26,27) demostraron que el crecimiento ventricular se relacionaba con el deterioro cognoscitivo, los síntomas negativos, y la mala respuesta al tratamiento, hay otros que no apoyan dichos resultados (28,29). La correlación de los hallazgos tomográficos con las variables bioquímicas (concentración de ácido homovanílico y ácido 5-OH-indolacético) también ha resultado contradictoria (30,31).

Para finalizar, es importante hacer notar que los hallazgos tomográficos no se han limitado a la esquizofrenia, sino que también se han encontrado en pacien-

tes con trastornos afectivos, anorexia nervosa y dependencia al alcohol. En algunos de estos pacientes, las alteraciones son reversibles. Por el momento no hay información concluyente sobre la permanencia de las alteraciones en la esquizofrenia (20).

c) Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) ofrece varias ventajas sobre la TAC por su capacidad para discriminar las anomalías estructurales más sutiles. Tanto la resolución espacial, como las diferencias en la composición de los tejidos son mayores en la RM. La RM es capaz de generar imágenes en los tres planos de orientación (transversal, coronal y sagital), lo que permite escoger la orientación óptima para evaluar una estructura en particular. Una última ventaja es que no se tiene exposición a la radiación ionizante.

Hasta el momento han sido publicados varios trabajos sobre la RM en la esquizofrenia (32-35). Los hallazgos con esta tecnología son aún más confusos que los de la TAC. De hecho, sólo 4 de 6 reportes hasta el momento, han demostrado los hallazgos en el crecimiento de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo de manera cuantitativa. (20)

Matthew y cols (33) reportaron un aumento en el área del *septom pellucidum*, así como un aumento en la longitud anteroposterior del cuerpo caloso de pacientes esquizofrénicos. Andreasen y cols (34) refieren que hay una disminución en el área frontal, la cerebral y en la craneal. En total, se acepta que la reducción en el volumen cerebral es del 3-5% y que, específicamente ésta es a expensas de la materia gris (35).

Algunos estudios con RM han coincidido en demostrar que los esquizofrénicos, como grupo, tienen fuertes cambios localizados dentro del lóbulo temporal. Johnston y cols (36) reportaron una reducción relativa del área temporal izquierda en los pacientes *versus* los controles afectivos. Bogerts (37) mostró algunas reducciones en los volúmenes hipocámpales en los esquizofrénicos, y Barta (38) describió el volumen reducido de la amígdala izquierda.

El empleo de la TAC y de la RM es para descartar las causas orgánicas en los pacientes que se presentan con síntomas esquizofrénicos (neoplasias, enfermedades desmielinizantes, vasculopatías, etc.), pero no tiene ningún valor para el diagnóstico específico del encuadre clínico cotidiano.

d) Imagenología cerebral funcional

Era evidente la necesidad de un abordaje dinámico para el estudio *in vivo* del cerebro de los pacientes esquizofrénicos. Los hallazgos de la imagenología estática son poco esclarecedores y difíciles de relacionar con los síntomas de la enfermedad.

Los estudios iniciales fueron diseñados para evaluar el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr). La técnica de aclaramiento de xenón se diseñó para medir el FSCr. Este método genera imágenes funcionales bidimensionales.

Ingvar (39) estudió a 11 pacientes con esta modalidad y demostró que el FSCr era significativamente mayor (en 20 a 40%) en las regiones frontales, que en las temporales, parietales u occipitales. En un estudio posterior, el mismo autor demostró que los pacientes de más edad tenían un patrón de FSCr frontal relativamente bajo, mientras que las tasas occipitotemporales eran altas y se correlacionaban bien con el deterioro cognoscitivo (40).

Usando la activación de la prueba mediante exámenes cognoscitivos específicos [p. ej la prueba de acomodo de cartas de Wisconsin (WCST)], Berman y cols (41), demostraron que los esquizofrénicos, medicados o no, no mostraban activación de la corteza prefrontal dorsolateral, a diferencia de los controles.

La tomografía computarizada por emisión de fotones (SPECT) supera en muchos aspectos a la técnica bidimensional, primero, porque presenta imágenes tridimensionales, y permite observar los ganglios basales, además de aumentar la resolución y permitir la medición de captación a radioligandos en las regiones de receptores específicos.

Los estudios con SPECT en los esquizofrénicos son limitados. Devous (20) refiere que en los pacientes bajo la estimulación de una versión modificada del WCST disminuye el flujo sanguíneo cerebral frontal. Aunque se anticipa una explosión de trabajos con esta técnica, por el momento no hay mucho más que decir al respecto.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) para la medición de la actividad metabólica regional, han sido conducidos mediante la medición de la distribución de la 2-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG), que es análoga a la glucosa, y sufre los mismos mecanismos de transporte y metabolismo que ésta, con la excepción de que no se metaboliza intracelularmente, por lo que queda atrapada en los tejidos. Esta sustancia, marcada radioactivamente, puede ser medida, y por lo tanto reflejar la tasa metabólica regional. El TEP tiene la ventaja de tener una resolución espacial de hasta 3.5 mm, lo que permite tener acceso a estructuras bastante pequeñas. La desventaja principal es la poca accesibilidad y el alto costo del estudio (3000 dólares por estudio). Actualmente apenas se empieza a conocer la gran cantidad de errores que pueden producirse durante el procedimiento (42).

A pesar de las limitaciones, el TEP es, por el momento, la técnica más avanzada para el estudio de los trastornos del SNC. En cuanto a la esquizofrenia, los hallazgos han sido hasta ahora, contradictorios. En un total de 6 estudios se encontró un metabolismo frontal relativamente bajo, mientras que en 4 estudios no se corroboró ésto (42).

Los estudios que exploran el funcionamiento de los lóbulos frontales y parietales han resultado incongruentes, pero es prematuro hablar de las consecuencias que pueda tener esta información.

La decisión de utilizar el TEP para estudiar los sistemas dopaminérgicos en la esquizofrenia, se basó en la evidencia química que apoya la hipótesis dopaminérgica (ver más adelante en esta revisión). Se decidió estudiar los receptores D2 postsinápticos,

después de haberse demostrado que aumenta la densidad a dichos receptores, además de ser fuertemente bloqueados por los agentes neurolépticos típicos (43).

Las preguntas básicas que se tratan de contestar con el TEP y con los receptores D2 son: cuál es el efecto del tratamiento con NLP sobre la ocupación de los receptores, y si los receptores D2 están aumentados en la esquizofrenia.

En cuanto a la primera pregunta, se ha demostrado que la ocupación de los receptores en los pacientes tratados de manera crónica es del orden del 65-80%, y este nivel parece corresponder con la eficacia clínica (44, 45). Wolkin y cols (45) encontraron, sin embargo, que el bloqueo de los receptores D2 era similar entre los pacientes que tenían respuesta clínica favorable y los que no la tenían. Esto implica que hay un mecanismo diferente del bloqueo D2 que está relacionado con la resistencia al tratamiento.

En cuanto a la segunda pregunta, de si los receptores D2 están incrementados en la esquizofrenia, un grupo (46) reportó que hay una elevación significativa de los receptores D2 en la esquizofrenia, mientras que el grupo del Instituto Karolinska (47) no obtuvo el mismo resultado. Las metodologías son muy diferentes, lo que puede explicar las discrepancias. De cualquier manera, la pregunta sigue en el aire.

La técnica de la TEP aplicada a los receptores abre las posibilidades de investigar en diversas direcciones y permite probar *in vivo* diversas teorías en las que participan diferentes sistemas de neurotransmisores. La TEP parece convertirse en el eslabón que enlazará la bioquímica, la imagenología y la clínica. En definitiva, el mejoramiento de este procedimiento abrirá nuevos caminos que en un momento determinado podrán integrarse a la investigación genética de la enfermedad.

Investigación post-mortem

Aunque Kraepelin sospechaba desde 1907 que había una alteración anatómica cerebral, la falta de concordancia de los resultados de las investigaciones hizo pensar que, en realidad, dichas alteraciones no existían. Recientemente, estas afirmaciones se han puesto en duda gracias a la renovación en las técnicas y a los abordajes hechos con métodos neuropatológicos modernos (48).

Los estudios patológicos que se han hecho recientemente están parcialmente dirigidos por los resultados obtenidos con otras técnicas de observación *in vivo* (neumoencefalografías, TAC, TEP, etc.). Brown y cols (49) compararon, en la misma institución a pacientes esquizofrénicos con pacientes con trastornos afectivos, controlando las variables de confusión. Encontró que el peso de los cerebros de los esquizofrénicos era significativamente más bajo (5 a 6%), el área ventricular lateral era más grande, pero no de manera significativa (15% aproximadamente), el área del cuerno temporal era significativamente mayor (más de 80%), y la anchura de la circunvolución parahipocampal estaba significativamente reducida.

En otros estudios más complicados, se investigaron las distribuciones desordenadas de los grupos celulares de diversas zonas cerebrales, en busca de una alteración en el desarrollo y migración del sistema nervioso.

En estos estudios se encontraron evidencias de alteraciones en el desarrollo cortical, principalmente en las áreas límbicas de la corteza temporal medial, esto es, en los giros hipocampal y parahipocampal. Se ha encontrado que la orientación y la polaridad son anormales en las neuronas hipocampales, que hay malformaciones citoarquitectónicas de la corteza entorrinal, y una reducción de la corteza entorrinal sin gliosis (50-52). En otras áreas cerebrales, específicamente en la corteza prefrontal, se ha encontrado un aumento en el número de células piramidales en la capa V, que se acompaña con una disminución en la capa II sin gliosis, y que puede ser integrada a los problemas de migración y desarrollo en los pacientes esquizofrénicos (53).

Recientemente, Akbarian y cols (54) demostraron que hay una distribución anómala de neuronas que expresan la enzima NADPH-d en el lóbulo temporal de los esquizofrénicos.

Otros estudios *post-mortem*, giran alrededor de las teorías bioquímicas, tratando de documentarlos cambios en los sitios de unión a neurotransmisores en los cerebros de los pacientes. Aunque se han encontrado incrementos en el número de receptores D2 (43), hay otros resultados contradictorios (55).

3. Neurofisiología

En la esquizofrenia nos encontramos con un grave problema de procesamiento de la información, pues los métodos de imagen son poco útiles para captar de manera dinámica los procesos que tardan a veces milésimas de segundo. Por ello, los estudios electrofisiológicos se han convertido en una mejor alternativa en este caso.

Los estudios con potenciales evocados pueden utilizar casi cualquier estímulo y obtener patrones y propagación de la información por medio del cerebro (56).

Los componentes de la latencia prolongada se producen 50 mseg después de la aplicación del estímulo y son definidos, de acuerdo con su polaridad, como positivos (P) o negativos (N), o de acuerdo con su orden de ocurrencia. Así pues, el primer componente negativo que ocurre 100 mseg después de un estímulo auditivo simple (como un clic) se denomina N100, o N1 si lo que se refleja es el orden (56).

Hace 20 años se demostró por primera vez la amplitud disminuida del P3 auditivo en la esquizofrenia. Este hallazgo ha sido consistentemente repetido (57,58). Esta permanece a pesar del tratamiento (59) y se encuentra también en los parientes de primer grado de los esquizofrénicos (60).

Las razones por la que el P300 no tiene tanto impacto en las teorías patogénicas de la esquizofrenia es que la anomalía no es específica de la enfermedad y se presenta también en la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple. Por otro lado, ahora todavía se desconoce el significado funcional del P3 (56).

Hay otros componentes que se encuentran todavía en estudio, uno de ellos es la "negatividad distorsionada" (*mismatch negativity*, MMN), que es un componente anterior al P3, que también ha demostrado tener una amplitud disminuida en los esquizofrénicos (61). Este, al igual que otras secuencias, se estudian no sólo en los seres humanos, sino en modelos animales y con manipulación farmacológica. Los estudios futuros serán muy interesantes, pues el vacío de información es, por el momento, demasiado grande para integrar los resultados.

4. Neuroquímica

La evidencia inicial de la participación de ciertos sistemas neurotransmisores en la génesis de la esquizofrenia provino del conocimiento sobre el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos introducidos en la década de 1950-60. Los efectos secundarios de los antipsicóticos que simulaban a la enfermedad de Parkinson, y la deficiencia de dopamina descrita previamente en esta enfermedad, hicieron posible la inferencia de que la dopamina podría jugar un papel cardinal en la esquizofrenia (62).

Los estudios posteriores han demostrado ampliamente el efecto bloqueador de los neurolepticos sobre los receptores dopaminérgicos (63). Posteriormente, se encontró que el grado de inhibición de la adenilciclasa mediada por dopamina, se relacionaba con la potencia antipsicótica clínica del fármaco. Esto se relaciona con la diferencia que hay entre los múltiples medicamentos disponibles actualmente (64).

El estudio farmacológico de los sistemas dopaminérgicos ha permitido describir hasta ahora 6 variantes del receptor D (D1, D2, D2b, D3, D4 y D5). El D1 y el D2 se han relacionado con la inhibición de adenilciclasa, y por lo tanto con la potencia antipsicótica.

En los últimos estudios, ya sea utilizando técnicas *in vivo*, como el SPECT o la tomografía por emisión de positrones, o bien en estudios *postmortem*, midiendo directamente la dopamina o sus metabolismo en los cerebros de los sujetos enfermos, se ha confirmado que se incrementa la densidad de los receptores en algunas zonas cerebrales y que hay un exceso

global de dopamina presináptica, o bien, de ácido homovanílico (catabolito de la dopamina) en las áreas mesocorticales y mesolímbicas (65).

En los últimos 10 años se han estudiado alternativas a la hipótesis dopaminérgica, pues existen fenómenos diversos en la enfermedad que no pueden ser explicados satisfactoriamente. Ejemplo de ello son el tiempo de latencia que tiene la respuesta antipsicótica y el efecto bloqueador inmediato de los neurolepticos, o bien la falta de respuesta en hasta 20% de los sujetos, la falta de respuesta en los síntomas negativos etc.

La serotonina (5-HT) se empezó a estudiar en la esquizofrenia a raíz de las observaciones de los efectos de un antagonista serotoninérgico, como el ácido lisérgico LSD, que produce ciertos síntomas psicóticos parecidos a la enfermedad.

Se sabe que el grupo de los neurolepticos atípicos, como la clozapina y la risperidona, llamados así por no provocar síntomas extrapiramidales ni de elevar la prolactina sérica, son bloqueadores dopaminérgicos y serotoninérgicos, y tienen un perfil clínico diferente, con mejores resultados en la sintomatología negativa y en los pacientes resistentes al tratamiento (66).

5. Conclusiones

La evidencia disponible hasta el momento confirma que la esquizofrenia es una enfermedad en la que se encuentran involucrados, de manera compleja, factores genéticos y neurobioquímicos que determinan las alteraciones clínicas, neurofisiológicas y neuropsicológicas. Desgraciadamente, aún no es posible encontrar un eje integrador que permita comprender globalmente el problema. Es necesario que en el futuro se haga un estudio conjunto de los factores participantes, sobre todo en el contexto poblacional, para poder obtener resultados que permitan hacer generalizaciones.

El estudio de la enfermedad todavía se enfrenta a muchos dilemas, cuya solución parece distante, sobre todo mientras no se disponga de un marcador o de una serie de marcadores que permitan definir con más claridad este trastorno.

REFERENCIAS

1. VAILLANT GE, Schnurr D: What is a case? *Arch Gen Psych*, 45:313-319, 1988.
2. IQBAL N, SCHWARTZ BJ, CECIL A, IMRAN Z, CANAL C: Schizophrenia diagnosis. *Psychiatric Ann*, 23(3):105-110, 1993.
3. CROW T: The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull*, 11:471-483, 1985.
4. DeLISI LE, LOVETT M: The role of molecular genetics in psychiatry: unraveling the etiology for schizophrenia. En: Kales A, Stefanis CN, Talbot J (eds). *Recent Advances in Schizophrenia*. Springer-Verlag, pp131-161 Nueva York, 1990.
5. KAUFMANN C, MALASPINA D: Molecular genetics of schizophrenia. *Psychiatric Ann*, 23(3):111-122, 1993.
6. GOTTESMAN II, SCHIELDS J: Schizophrenia. *The Epigenetic Puzzle*. Cambridge University Press, Nueva York, 1982.
7. KENDLER KS: Genetics of schizophrenia. En: Frances AJ, Hales RE, (eds). *The American Psychiatric Association Annual Review*, vol 5. American Psychiatry Press, Washington DC, 1986.
8. ROSENTHAL D, VAN DYKE J: The use of monozygotic twins discordant as to schizophrenia in the search of an inherited characterological defect. *Acta Psychiatr Scand*, (suppl 219):183-189, 1970.
9. TIENARI P: Psychiatric illnesses in identical twins. *Acta Psychiatr Scand*, (suppl 171):183-189, 1970.
10. MCGUE M, GOTTESMAN II, RAO DC: Resolving genetic models for the transmission of schizophrenia. *Genetic Epidemiol*, 2:99-110, 1985.
11. NICOLINI H, Madrid V: La biología molecular en psiquiatría. *Salud Mental*, 17:54-62, 1994.
12. NICOLINI H: Los nexos genéticos (*linkage*) de las entidades psiquiátricas. *Salud Mental*, 12:47-51, 1989.

13. ANDREW B, WATT DC, GILLESPIE C, CHAPEL H: A study of genetic linkage in schizophrenia. *Psychol Med*, 17:363-370, 1987.
14. MALASPINA D, WAREBURTON D, AMADOR X, HARRIS M, KAUFFMANN CA: Association of schizophrenia and partial trisomy of chromosome 5p: a case report. *Schizophrenia Res*, 7:191-196, 1992.
15. BASSETT AS, JONES B, MCGILLIVRAY BC y cols.: Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *Lancet*, 1:1799-1801, 1988.
16. SHERRINGTON R, BRYNJOLFSSON J, PETURSSON H y cols.: Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Natures*, 336:164-167, 1988.
17. KENNEDY JL, GLUFFRAT LA, MOISES HW y cols.: Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a northern Swedish pedigree. *Nature*, 336:167-170, 1988.
18. HONER WG, JAUFMANN CA, KLEINMAN JE, CASANOVA M, DAVIES P: Monoclonal antibodies to study the brain in schizophrenia. *Brain Res*, 500:379-383, 1989.
19. MESULAM MM: Schizophrenia and the brain. *N Eng J Med*, 332(12):842-845, 1990.
20. PAHL JJ, SWAYZE VW, ANDREASEN N: Diagnostic advances in anatomical and functional brain imaging in schizophrenia. En: Kales A, Stefanis CN, Talbot J (eds), *Recent Advances in Schizophrenia*. Springer-Verlag, pp 163-189, Nueva York, 1990.
21. HAUG JO: Pneumoencephalographic evidence of brain atrophy in acute and chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*, 66:374-383, 1982.
22. JOHNSTONE EC, FRITH CD, CROW TJ, y cols.: Cerebral ventricular size and cognitive impairment in schizophrenia. *Lancet*, ii:924-926, 1976.
23. SHELTON RC, KARSON CN, DORAN AR, y cols.: Cerebral structural pathology in schizophrenia: evidence for a selective prefrontal cortical defect. *Am J Psychiatry*, 145:154-163, 1988.
24. STEVENS JR: Neuropathology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 39:1131-1139, 1982.
25. BENES FM, DAVIDSON J, BIRD ED: Quantitative citoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 43:31-35, 1986.
26. ANDREASEN NC, SMITH MR, JACOBY CG, y cols.: Ventricular enlargement in schizophrenia: definition and prevalence. *Am J Psychiatry*, 139:292-296, 1982.
27. DONNELLY EF, WINBERGER DR, WALDMAN IN, y cols.: Cognitive impairment associated with morphological brain abnormalities with computed tomography in chronic schizophrenic patients. *J Nerv Ment Dis*, 168:305-308, 1980.
28. OWENS DGC, JOHNSTONE EC, CROW TJ, y cols.: Lateral ventricular size in schizophrenia: relationships to the disease process and its clinical manifestations. *Psychol Med*, 15:27-41, 1985.
29. KOLAKOWSKA T, WILLIAMS AO, JAMBOR K, y cols.: Schizophrenia with good and poor outcome, III: Neurological "soft" signs, cognitive impairment and their clinical significance. *Br J Psychiatry*, 146:348-357, 1985.
30. van KAMMEN DP, MANN LS, STERNBERG DE, y cols.: Dopamine β -hidroxilase activity and homovanillic acid in spinal fluid of schizophrenics with brain atrophy. *Science*, 220:974-977, 1983.
31. NYBACK H, BERGGREN BM, HINDMARSH T, y cols.: Cerebroventricular size and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Psychiatry Res*, 9:301-308, 1983.
32. KELSOE JR, CADET JL, PICKAR D, WEINBERGER DR: Quantitative neuroanatomy in schizophrenia. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 45:533-541, 1988.
33. MATHEW RJ, PARTAIN CL: Midsagittal sections of the cerebellar vermis and fourth ventricle obtained with magnetic resonance imaging of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 142:970-971, 1985.
34. ANDREASEN N, NASRALLAH HA, DUNN V, OLSON SC, GROVE WM, y cols.: Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 43:136-144, 1986.
35. ZIPURSKY RB, PFEFFERBAUM A y cols.: Brain size in schizophrenia (letter). *Arch Gen Psychiatry*, 148:179-180, 1991.
36. JOHNSTONE EC, OWENS DGC, y cols.: Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52:736-741, 1989.
37. BOGERTS B, ASHTARI M, DEGREET G y cols.: Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*, 35:1-13, 1990.
38. BARTA PE, PEARLSON PD, y cols.: Auditory hallucinations and smaller superior gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 140:1457-1462, 1990.
39. INGVAR DH: "Hyperfrontal" distribution of cerebral grey matter flow in resting wakefulness, on the functional anatomy of the conscious state. *Acta Neurol Scand*, 50:425-462, 1979.
40. INGVAR DH, FRANZEN G: Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 50:425-462, 1974.
41. BERMAN KF, ZEC RF, WEINBERGER DR: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II Role of neuroleptic treatment, attention and mental effort. *Arch Gen Psychiatry*, 42:126-135, 1986.
42. CLEGHORN JM, ZIPUSKY RB, LIST SJ: Structural and functional brain imaging in schizophrenia. *J Psychiatr Neurosci*, 16(2):53-74, 1991.
43. SEEMAN P: Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse*, 1:133-152, 1987.
44. FARDE L, WEISEL FA, y cols.: Central D2 dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 45:71-76, 1988.
45. WOLKIN A, BAROUCHE F, y cols.: Dopamine blockade and clinical response, evidence for two biological groups of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 146:905-908, 1989.
46. WONG DF, WAGNER HN, y cols.: Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug naive schizophrenics. *Science*, 234:1558-1563, 1986.
47. FARDE L, WEISEL FA, y cols.: D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients; a positron emission tomography study with (^{11}C) raclopride. *Arch Gen Psychiatry*, 47:213-219, 1990.
48. STEVENS JR: Neuropathology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 39:1131-1139, 1982.
49. BROWN R, COLTER N, CORSELLIS JA, y cols.: Post-mortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 43:36-42, 1986.
50. SCHEIBEL AB, KOVELMAN JA: Disorientation of the hippocampal pyramidal cell and its processes in the schizophrenic patient. *Biol Psychiatry*, 16:101-102, 1981.
51. CONRAD AJ, ABEBE T, AUSTIN R, y cols.: Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch Gen Psychiatry*, 48:413-419, 1991.
52. ARNOLD SE, HYMAN BT, VAN HOESEN GW, y cols.: Some citoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 48:625-632, 1991.
53. BENES FM, Mc SPARREN J, BIRD ED, y cols.: Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry*, 48:996-1001, 1991.
54. AKBARIAN S, VIÑUELA A, KIM JJ, y cols.: Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry*, 50:178-187, 1993.
55. SHARIF Z, GEWIRTZ G, IQBAL N: Brain imaging in schizophrenia: a review. *Psychiatric Annals*, 23:123-134, 1993.
56. JAVITT DC: Neurophysiological approaches to analyzing brain dysfunction in schizophrenia. *Psychiatric Annals*, 23:144-150, 1993.

57. ROTH WT, CANNON EH: Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 27:466-471, 1972.
58. BLACKWOOD DHR, MUIR WJ: Cognitive brain potentials and their application. *Br J Psychiatry*, (suppl) 157:96-101, 1990.
59. BLACKWOOD DHR, WHALLEY LJ, CHRISTIE JE, y cols.: Changes in auditory P3 auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry*, 150:154-160, 1987.
60. BLACKWOOD DH, St CLAIR DM, MUIR WJ, y cols.: Auditory P300 and eye tracking dysfunction in schizophrenic pedigrees. *Arch Gen Psychiatry*, 48:899-909, 1991.
61. SHELLEY AM, WARD SV, CATTS SV, y cols.: Mismatch negativity: an index of preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 30:1059-1062, 1991.
62. SNYDER S: The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on dopamine receptor. *Am J Psychiatry*, 133:197-202, 1976.
63. DeLECUONA JM, JOSEPH KS, IQBAL N, ASNIS GM: Dopamine hypothesis of schizophrenia revisited. *Psychiatric Annals*, 23:179-185, 1993.
64. SEEMAN P, LEE T, CHAU-WONG M, WONG K: Antipsychotic drug doses and neuroleptic-dopamine receptors. *Nature*, 261:717-719, 1976.
65. DAVIS K, KAHN R, KO G, DAVIDSON M: Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148:1474-1486, 1991.
66. MELTZER HY, MATSUBARA S, LEE JC: Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2 and serotonin 2 pki values. *J Pharmacol Exp Ther*, 251:238-246, 1989.