

ESQUIZOFRENIA Y GLÍA

**CARLOS ENRESTO FUSCHINI
ALUMNO 2008/2009 DEL MÁSTER EN NEUROCIENCIAS
DEL INCYL**

ESQUIZOFRENIA Y GLIA

INTRODUCCIÓN

Ya en principios del siglo XX se descubrió que tanto en el tejido del SNC (Sistema Nervioso Central) como en el SNP (Sistema Nervioso Periférico) existían células que eran eléctricamente excitables, las neuronas. Estas observaciones llevaron a creer en la época, que estas células por sí solas eran las responsables por la transmisión e integración de las informaciones en el cerebro a través de su comunicación por vía de las sinapsis y por la transmisión de impulsos eléctricos.

Apoyándose en estudios histológicos, seguidamente se llevó a la creación de la “Doctrina Neuronal” que parecía explicar claramente los hechos observados.

La doctrina neuronal enfatizaba la individualidad de las neuronas y la creencia de que ellas eran las unidades funcionales del cerebro, que poseían el poder de integrar y dirigir el comportamiento y en última instancia, la consciencia.

En la primera mitad del siglo XX, los estudios sobre los mecanismos subyacentes a la excitabilidad neuronal se desarrollaron rápidamente, llegando a su ápice con la explicación del modelo de la generación del potencial de acción.

Este modelo reforzó la doctrina neuronal pareciendo confirmar que la información era transportada por potenciales de acción en neuronas individuales, transmitiendo e integrando con lo proveniente de otras neuronas, a través de las sinapsis.

El resto de las células, que componían el SNC, la glía, a pesar de su importancia numérica, fueron consideradas como meros elementos de relleno y se desestimó su estudio y su función.

Recién en las últimas décadas del siglo XX reaparece el interés por estas células gliales y se comienza a especular sobre sus posibles funciones aislantes y nutricias.

Desde el inicio de este siglo los descubrimientos sobre la glía obligaron a mudar totalmente los conceptos al descubrirse que forman parte activa en la transmisión sináptica, ayudando a modular el impulso, recaptar neurotransmisores, etc. Actualmente se considera que la sinapsis está compuesta por tres elementos: una neurona pre-sináptica, una pos-sináptica y una célula glial envolvente (astrocito u oligodendrocito en el SNC o una célula de Schwamm en el SNP).

Lógico es también suponer su participación en los desordenes mentales, como la esquizofrenia, y en las enfermedades neurodegenerativas, para cuya dirección muchos estudios actuales se dirigen.

SOBRE LA GLIA

En este trabajo nos ocuparemos de las relaciones de los astrocitos y los oligodendrocitos con las neuronas, dado que es en ellos que se han observado alteraciones en la esquizofrenia (SCHZ).

Comenzaremos dando una descripción general de la glía a la luz de los nuevos enfoques.

Recientes revisiones de la función glial destacaron su importante papel en la función cortical. La población de células gliales en el CNS está compuesta de distintas células funcionales denominadas astrocitos, oligodendrocitos y microglia. Los astrocitos son el tipo celular glial predominante.

ASTROCITOS

Los astrocitos tienen numerosas e importantes funciones en el CNS, cual incluir envainando áreas de neuronas que no son cubiertas por los oligodendrocitos, como los nodos de Ranvier, los cuerpos neuronales y las sinapsis.

Requerimientos energéticos de neuronas y astrocitos

Los astrocitos tienen unos pies terminales que son ricos en transportadores de glucosa y recubren virtualmente todas las paredes capilares en el cerebro. A través de ellos se suministra toda la energía necesaria para el funcionamiento de los astrocitos y de las neuronas, en la forma de glucosa. Los procesos glucolíticos de este azúcar dentro de los astrocitos proporcionan la energía para la conversión de glutamato en glutamina en los astrocitos, y para el mantenimiento del gradiente de Na^+ a través de la actividad $ATPasa\ Na^+/K^+$. El lactato es liberado por la glía y entra en las neuronas para incorporarse al TCA (ciclo del ácido tricarboxílico) para producir ATP a través de fosforilación oxidativa. Así los astrocitos, preparan las bases para ser usadas en la actividad sináptica. Estas actividades de captación de glucosa, glucólisis y fosforilación oxidativa proporcionan la señal observada en los estudios de imagen de resonancia magnética funcional y de PET. De hecho, la hipofrontalidad, un hallazgo muy frecuente en la SCHZ, podría relacionarse con una alteración glial.

Función sináptica:

La estrecha asociación de los astrocitos y las sinapsis reflejan su importante papel en la función sináptica. Los astrocitos promueven formación sináptica *in vitro* y están envueltos en el desarrollo y la remodelación de las conexiones sinápticas. Ellos también tienen sistemas transportadores específicos, que regulan la concentración de neurotransmisores en las sinapsis y la disponibilidad de neurotransmisores para liberación en el primer lugar. También, a través de la recaptación de glutamato modulan la duración de la corriente sináptica y pueden proteger de un potencial daño excitotóxico. Bajo estimulación de alta frecuencia, el glutamato puede activar los receptores glutaminérgicos astrocitarios, conduciendo a un aumento del Ca^{++} intracelular. Esto resulta en liberación de glutamato de los astrocitos y retroalimentación negativa sobre el glutamato sináptico liberado a través de inhibición presináptica mGluR-dependiente. Un efecto adicional del aumento de los niveles de Ca^{++} es que puede dar aumento a las ondas de Ca^{++} en los astrocitos adyacentes a

través de las gap junctions. Esto permite desplegar una señal moduladora por las sinapsis vecinas. Así, los astrocitos tienen el potencial de modificar la transmisión sináptica y la plasticidad.

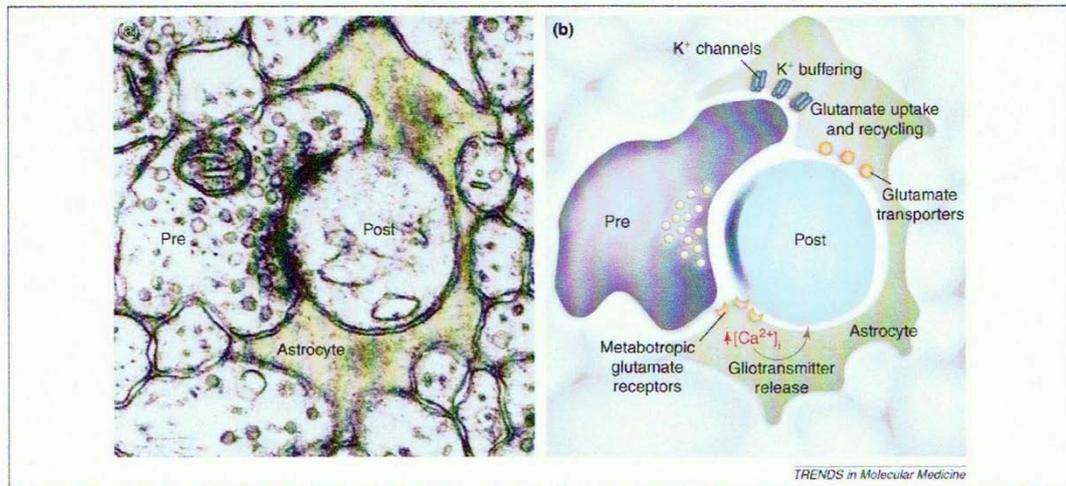


Figure 1. The astrocytic process is the third active element forming the tripartite synapse. (a) Electron micrograph showing a presynaptic (Pre) and postsynaptic (Post) terminal enwrapped by the astrocytic process (green) forming the tripartite synapse. (b) The close association of the astrocytic process with the presynaptic and postsynaptic terminals exerts crucial roles in clearing K^+ ions that accumulate following neuronal activity, and in the uptake of the synaptic transmitter glutamate by the activity of plasma-membrane glutamate transporters. Additionally, neurotransmitter release from presynaptic terminals can activate astrocytic metabotropic receptors, which induce the inositol (1,4,5)-trisphosphate ($Ins(1,4,5)P_3$)-dependent release of Ca^{2+} from internal stores, which in turn triggers the release of several neuroactive compounds (gliotransmitters) from these cells. Locations of astrocytic transporters and receptors in this figure do not necessarily represent their exact spatial distribution. Panel (a) was modified, with permission, from Ref [91].

www.sciencedirect.com

Funciones glutamatérgicas:

Los astrocitos poseen virtualmente todo el sistema de receptores y canales iónicos encontrados en las neuronas, incluyendo transportadores especiales para la recaptación glial del glutamato de las sinapsis, proporcionando neuroprotección. Por este mecanismo los astrocitos reducen los niveles extracelulares de glutamato, que podrían ser potencialmente tóxicos. Otra función de los astrocitos es la conversión de glutamato en glutamina a través de la actividad de la enzima glutaminsintetasa. La glutamina es entonces liberada por los astrocitos y recaptada por las neuronas, donde es reconvertida en glutamato y en GABA para restaurar el pool de neurotransmisor de las vesículas sinápticas.

Co-activación de NMDAr:

Los astrocitos son también importantes en la regulación sináptica de los NMDAr. Los astrocitos de la materia gris cortical contienen la enzima serina-racemasa, la cual es responsable de la transformación de L-serina en D-serina. La D-serina es co-activadora del NMDAr, uniéndose al sitio de la glicina en el receptor, cuya ocupación es indispensable para que el Glu pueda producir la activación del canal iónico. Los astrocitos pueden regular la actividad del NMDAr a través de la regulación de la cantidad disponible de D-serina. La importancia de la D-serina es subrayada por su localización en los procesos astrocitarios en estrecho contacto con la hendidura la sináptica (ver Fig. en pág.19). Adicionalmente, la D-serina tiene más de tres veces mayor potencia como agonista de la glicina en el NMDAr, sugiriendo su importancia como ligando endógeno en el sitio de la glicina en el NMDAr. Como solamente los astrocitos contienen serina-racemasa y como la D-serina está presente en concentraciones similares a la glicina en el PFC, es casi cierto, el papel crucial de los astrocitos en la activación de los NMDAr.

Hay otras influencias potenciales gliales sobre la activación de los NMDAr. El quinolato es liberado por las células gliales y es un agonista selectivo del NMDAr, mientras que, otros dos aminoácidos gliales relacionados, pueden influenciar negativamente la activación de los NMDAr y balancear los efectos agonistas detallados anteriormente. Primeramente, el N-acetil-aspartil-glutamato, que es un antagonista NMDA y que es producido por la enzima glial, glutamato-carboxipeptidasa II (Carter y col., 1998). La expresión regional de este neuropéptido semeja al GLT-I, y puede reflejar un efecto contrabalanceador funcional. Segundamente, el kinurenato, un derivado del triptófano que inhibe el sitio de la glicina en el NMDAr, y que es sintetizado casi exclusivamente por los astrocitos. La regulación para más o para menos de los niveles del kinurenato cerebral ha sido mostrada y relacionada a la actividad glutaminérgica.

Funciones neurotróficas:

Los astrocitos, junto con la microglia, sintetizan y liberan muchos factores neurotróficos y citokinas indispensables para la salud neuronal como el factor de crecimiento neural, el factor neurotrófico cerebral (BDNF), y las neurotrofinas-3, 4 y 5. También liberan específicamente un factor neurotrófico, (GDNF <glial-derived neurotrophic factor>), el cual tiene un efecto local de aumento de la plasticidad y de la eficiencia sináptica (Lindsay y col., 1994). Mientras que no es todavía claro en qué grado las neuronas adultas requieren soporte trófico para su sobrevivencia, ha sido visto que factores neurotróficos regulan la función neuronal e inducen brotación y crecimiento de arborizaciones. La retirada de estos factores está asociada con vulnerabilidad, daño y muerte celular.

Los astrocitos también producen estrógenos después de una lesión, por la acción de la enzima aromatasas, la cual regula la producción de estrógeno a partir de precursores y aumenta los niveles locales del mismo. Como los estrógenos contribuyen para el mantenimiento y recuperación de la función cerebral normal y promueven la plasticidad sináptica en el cerebro adulto, el déficit de células gliales podría resultar en afectación de la neuroprotección mediada por el estrógeno y predisponer a la neurotoxicidad.

Inflamación:

Los astrocitos están implicados en las enfermedades neurodegenerativas, en los procesos inflamatorios y en la regeneración. En respuesta a una lesión, ellos se activan y aumentan su número y tamaño y cambian su patrón de expresión genética (Peter y col., 1991) de tal manera que aumentan grandemente la producción de proteína fibrilar ácida glial (GFAP). La activación de la glía puede producir efectos benéficos o perjudiciales según las circunstancias. El aumento de la astrogliosis no es necesariamente un reflejo de procesos neurodegenerativos, puede ser reflejo de procesos reparativos inespecíficos que requieren activación glial. Los astrocitos activados también liberan factores neurotróficos en respuesta a la lesión y estos promueven la reparación y la sobrevivencia neuronal.

Regulación del pH extracelular y de los niveles de Ca^{++} y K^+ :

En un nivel más fundamental, los astrocitos regulan el microentorno de las neuronas por el control de los iones y del substrato metabólico. Ellos también conectan muchas células del CNS a través de las “gap junctions”, las cuales permiten el movimiento de pequeñas moléculas e iones como Ca^{++} y K^+ ,

lactato, glucosa y aminoácidos. Los astrocitos también regulan el pH intracelular y la concentración de electrolitos y regulan el volumen de espacio extracelular del CNS a través de la ATPasa Na^+/K^+

OTRAS CÉLULAS GLIALES

Glía endotelial: Hay también una población glial, la glía endotelial, que se debe describir. Se cree que ella es vestigio de la glía radial, crucial para guiar la migración neural. Ellas son de las primeras poblaciones gliales generadas y como los astrocitos, producen GFAP. Se ha sugerido que estas células son particularmente importantes en la plasticidad (Gudino-Cabrera y col., 1999).

Oligodendroglía: los oligodendrocitos, al igual que los astrocitos, tienen origen ectodérmico. Cuando están maduros, son reconocidos principalmente por su producción de mielina y están localizados en la materia gris y en la blanca del CNS. Su principal función es la mielinización de los axones en el CNS. Sin embargo, están implicados en otras funciones, como la guía del desenvolvimiento de neuritas a través de la liberación de factores repulsivos, e influenciando la formación y la fuerza de las sinapsis a través de la liberación de otros factores.

Microglia: la microglia representa al sistema inmunitario en el CNS en condiciones normales, representan del 5 al 15% del total de la composición celular cerebral. Como los astrocitos, están envueltas en la regulación del medio extracelular. Cuentan con una amplia gama de canales de K^+ y de receptores, y participan en la regeneración neuronal a través de la liberación de factores neurotróficos como el BDNF y el factor de crecimiento neural. Después de lesiones, como traumatismos o infecciones, se activan, con lo cual producen el aumento y liberación de una gama de factores como citocinas, neurotoxinas variadas y factores de crecimiento. También pueden producir brotación sináptica.

SOBRE LA ESQUIZOFRENIA (SCHZ) (1*)(2*)

La SCHZ, que habitualmente es considerada como una enfermedad, probablemente sea un conjunto de trastornos con etiologías múltiples y heterogéneas. No presenta elementos patognomónicos típicos, sino que comparte signos y síntomas con otras enfermedades mentales. En realidad es un síndrome clínico que presenta psicopatología variable, afectando la cognición, la percepción, las emociones y aspectos del comportamiento. La combinación de manifestaciones y las intensidades de las mismas no son constantes en todos los pacientes, ni en el mismo paciente a través del tiempo. El diagnóstico de la SCHZ se basa exclusivamente en los antecedentes psiquiátricos y en la exploración psicopatológica del paciente. Hasta la actualidad no se conocen pruebas de laboratorio que puedan encuadrarla.

EPIDEMIOLOGÍA

Según los datos del DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) la incidencia anual de SCHZ oscila entre 0,5 y 5,0 por cada 10000 individuos con variaciones regionales.

Factores Predisponentes

Los factores predisponentes son sugeridos por implicaciones y deducciones hechos sobre los resultados de levantamientos estadísticos realizados y permiten sugerir algunas hipótesis de participación en la génesis de la enfermedad, pero ninguno de por sí puede ser considerado el determinante. Mencionaremos los más aceptados:

~ Parentesco en 1ro. y 2do. Grado (padres, hermanos o tíos esquizofrénicos).

~ Edad del padre por encima de 60 años: Posiblemente por haber mayor daño epigenético en la espermatogénesis

~ Desnutrición prenatal

~ Hipótesis Vírica: Exposición prenatal a la gripe (datos epidemiológicos indican que la incidencia de SCHZ aumenta con la exposición a la gripe en el segundo trimestre de gestación. Otros datos que apoya la hipótesis vírica son el aumento del número de anomalías físicas en el momento del nacimiento, el incremento de complicaciones durante el embarazo y otros...)

~ Abusos de sustancias: Alcohol, marihuana, cocaína y anfetaminas.

~ Densidad Poblacional: La prevalencia de SCHZ en ciudades mayores de 1.000.000 de habitantes es mayor que en las de 100.000 a 500.000 habitantes y es inexistente en ciudades menores de 10.000 habitantes.

ETIOLOGÍA

La etiología de la SCHZ no está bien definida como se pudo ver en el apartado anterior; no obstante, el aumento de la incidencia de SCHZ, trastornos esquizotípicos, esquizoides y paranoides de la personalidad entre los familiares de sujetos esquizofrénicos, abogan por una participación genética. Vale destacar aquí, que en el caso de gemelos monocigóticos, cuando uno es esquizofrénico, el otro tiene una posibilidad de alrededor del 50% de padecer la enfermedad y no del 100%, lo que indicaría que la genética puede vulnerabilizar, pero no es suficiente para producir la enfermedad. Hay más factores que se coadunan para manifestar la patología esquizofrénica.

Los mecanismos de transmisión genética de la SCHZ no son conocidos, pero pareciera ser que son varios los genes que contribuyen a la vulnerabilidad a la enfermedad.

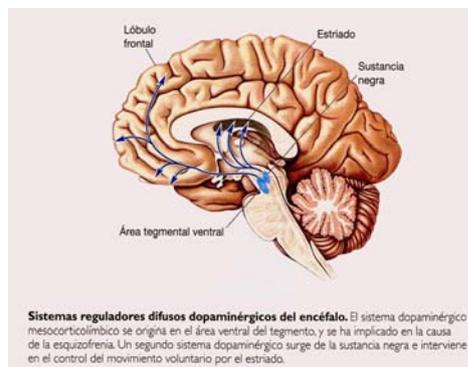
También se supone existan alteraciones en otros factores biológicos predisponentes para la SCHZ. Entre ellos están cotizados la dopamina, la serotonina, la noradrenalina, el GABA, el glutamato, la acetilcolina y los neuropéptidos.

Factores biológicos

~ Hipótesis de la dopamina:

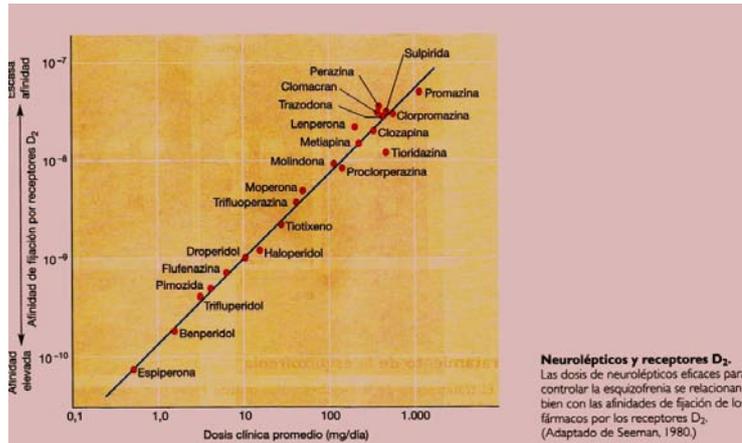
La formulación de la hipótesis de la dopamina en la SCHZ plantea que este trastorno tiene su origen en una actividad dopaminérgica excesiva. Esta teoría se apoyó en dos observaciones importantes: la primera se refiere a la acción de las anfetaminas en sujetos normales y la segunda a los efectos sobre el sistema nervioso central de fármacos eficaces en la disminución de los síntomas psicóticos positivos de la SCHZ.

Las anfetaminas aumentan la neurotransmisión en las sinapsis catecolaminérgicas y producen liberación de dopamina. Las sobredosis de anfetaminas pueden llevar a producir episodios psicóticos con síntomas positivos indistinguibles de los de la SCHZ.



Por la mitad del siglo XX se descubrió la clorpromazina, una droga que se esperaba fuese un antihistamínico, pero que mostró evitar los síntomas positivos de la SCHZ. Posteriormente se descubrió que la clorpromazina y otros antipsicóticos relacionados (que en conjunto se denominaron “neurolepticos”), eran bloqueadores potentes de los receptores dopaminérgicos, específicamente los de tipo 2 (D_2).

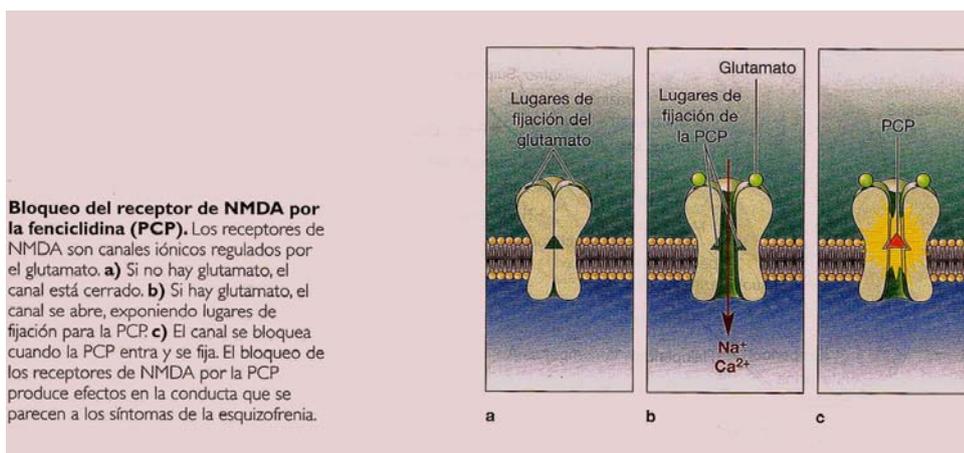
Al compararse las dosis efectivas de una considerable cantidad de neurolepticos para controlar la SCHZ, se observó que la eficacia estaba directamente asociada a la afinidad que cada uno tenía para unirse al receptor D_2 .



La liberación de altas dosis de dopamina en pacientes con SCHZ se ha relacionado con la gravedad de los síntomas positivos. Los estudios con PET de los receptores de dopamina, confirmaron un aumento de los receptores D₂ en el núcleo caudado de los pacientes esquizofrénicos que no consumían ninguna sustancia, pero que puede relacionarse probablemente con la exposición previa a neurolépticos. Los descubrimientos de algunos autores (Larveque y col. 2000) apuntan a una liberación excesiva de dopamina en los núcleos basales durante las crisis psicóticas, pero no en el período entre las crisis. Este aumento de la dopamina en los núcleos basales correspondería a una disminución de la misma en la corteza. En otros casos también se detectó el aumento de la concentración de dopamina en el núcleo amigdalino, la disminución del transportador de dopamina y el aumento de los receptores dopaminérgicos del tipo 4 en la corteza entorrinal.

~ Hipótesis del glutamato:

Otra descubierta de que no era solo la dopamina que estaba implicada en la SCHZ, vino cuando en los años 50 se comenzó a experimentar un nuevo anestésico, la fenciclidina (PCP, phencyclidine). Este anestésico tuvo que dejar de usarse porque muchos pacientes sufrieron efectos adversos en el postoperatorio, como alucinaciones y paranoia, que en ocasiones llegaban a durar varios días. La PCP carece de efectos sobre la transmisión dopaminérgica pero afecta las sinapsis que utilizan glutamato. El glutamato es el principal neurotransmisor rápido cerebral y los receptores NMDA son un subtipo de receptor de glutamato. La PCP actúa inhibiendo los NMDAr.



La hipótesis del glutamato en la SCHZ indicaría las consecuencias de la disminución de la activación de los NMDAR cerebrales, muy coherente con un déficit glial (por disminución de la D-serina).

~ Hipótesis de la noradrenalina (NA):

Esta hipótesis no es concluyente porque faltan datos bioquímicos y farmacológicos que la apoyen. Su alteración, se supone, puede ser la causa de la anhedonia, que durante mucho tiempo se ha identificado como una de las características destacadas de la SCHZ. Este aspecto del conjunto de síntomas de la SCHZ se podría explicar por el deterioro neuronal selectivo dentro del sistema neural de refuerzo de la NA. Descubrimientos del Dr Lewis apoyan que la disminución de GADg7 lleva a un aumento de los GABA_r postsinápticos, que puede relacionarse mucho con un déficit de NMDA, por la destacada acción NMDA para activar las interneuronas.

~ Hipótesis del GABA:

Se sostiene sobre la observación de que algunos pacientes con SCHZ presentan una pérdida de neuronas gabaérgicas en el hipocampo. Se ha considerado que el ácido γ -aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio, está implicado en la fisiopatología de la SCHZ. El GABA tiene un efecto regulador en la actividad de la dopamina y la pérdida de las neuronas gabaérgicas inhibitorias podría provocar la hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas.

~ Hipótesis de la acetilcolina (ACH) y la nicotina:

Hallazgos hechos en autopsias de esquizofrénicos mostraron una reducción de los receptores muscarínicos y nicotínicos en los núcleos caudado, putamen, hipocampo y ciertas regiones del PFC. Estos receptores desempeñan un rol en la regulación de los neurotransmisores implicados en la cognición, que también está afectada en la SCHZ.

Neurohistopatología

Recién a finales del siglo XX hubo progresos sobre una posible base neurohistopatológica para la SCHZ, cuando se descubrieron alteraciones, principalmente, en el sistema límbico y en los núcleos basales, además de anomalías neuropatológicas y neuroquímicas en la corteza cerebral, el tálamo y el tronco encefálico.

La pérdida de masa cerebral no es habitual en los esquizofrénicos, y cuando existe, podría ser el resultado de la disminución de la densidad de los axones, las dendritas y las sinapsis que actúan como mediadoras de las actividades asociativas del cerebro. Una teoría basada en la observación de que los pacientes suelen desarrollar los síntomas esquizofrénicos durante adolescencia, mantiene que la SCHZ es el resultado de una exacerbación de la poda fisiológica normal de neuronas de dicha fase del crecimiento. Así y todo, como se verá más adelante, en la disminución de la masa cerebral, está más envuelta la glía que el tejido neural (4* y 5*).

Ventrículos cerebrales

La TC en pacientes con esquizofrenia ha mostrado reiteradamente, pero no como constante, la dilatación de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo y cierta reducción de la masa cortical. Algunos estudios hacen suponer que estas alteraciones ya están presentes al inicio de la enfermedad y no evolucionan; otros estudios dicen que evolucionan, por lo tanto, no es posible tirar conclusiones definitivas con los conocimientos actuales sobre las posibles causas; además, estas alteraciones no son constantes ni patognomónicas, varían entre distintos pacientes y pueden estar presentes, inclusive, en individuos normales.



Sistema límbico

Por su participación en el control de las emociones se hipotetiza que está implicado en la fisiopatología de la SCHZ. Estudios de necropsia revelaron una disminución del tamaño de la región compuesta por el núcleo amigdalino, el hipocampo y la circunvolución parahipocámpica. Estos hallazgos coinciden con los estudios de neuroimagen que muestran alteraciones en la transmisión de glutamato y funcionamiento anómalo en el hipocampo.

Corteza prefrontal (PFC)

Esta región está alterada anatómica y funcionalmente como se hará referencia más adelante, confirmando los hallados anatómicos de estudios post-mortem de pacientes esquizofrénicos.

Tálamo

Las alteraciones en el tálamo afectan tanto a las neuronas como a los oligodendrocitos y astrocitos, habiendo una reducción total entre 30 y 45%. Estos hallados, comprobadamente no son producidos por la medicación.

Núcleos basales

Los estudios neuropatológicos de los núcleos basales no son concluyentes al respecto de la pérdida celular, pero se ha observado un aumento de los receptores D_2 en el núcleo caudado, el putamen y el núcleo accumbens. Puede haber una disminución de volumen en los ganglios basales en algunos casos.

Circuitos neuronales

El concepto de SCHZ está evolucionando para una perspectiva en que aparece como una alteración de circuitos neuronales. También existe la hipótesis de que una lesión de desarrollo temprano de las vías dopaminérgicas hacia el PFC provoca la alteración de la función del sistema límbico y prefrontal, lo que daría origen a los trastornos cognitivos observados en los pacientes con SCHZ. Hay estudios que muestran una relación entre las anomalías morfológicas hipocámpicas y los trastornos en el metabolismo y/o la función del PFC. Estudios de neuroimagen parecerían indicar que la producción de síntomas psicóticos positivos de la SCHZ subyacería en la disfunción del circuito tálamo-cortical, en cuanto que los síntomas psicóticos negativos o deficitarios subyacerían en la disfunción del circuito prefrontal dorsolateral.

Electrofisiología aplicada

La electroencefalografía presenta trazados anómalos en parte de los sujetos con SCHZ: disminución de la actividad α , aumento de la actividad θ y δ , actividad epileptiforme por encima de lo normal en individuos sanos y seguramente aumento de anomalías izquierdas. En la SCHZ también se presenta la incapacidad de filtrar los sonidos de fondo, lo que podría justificar en parte la pérdida de la capacidad de concentración tanto cuanto la producción de las alucinaciones auditivas. Hay un exceso de ruido cortical (demasiada actividad eléctrica no vinculada a una tarea).

Psicoimmunología

Hay asociaciones de SCHZ y anomalías inmunológicas. De entre ellas puede citarse una disminución de la producción de interleucina 2 por los linfocitos T, reducción de la reactividad y número de linfocitos periféricos, reacción celular y humoral anómala a las neuronas y presencia de anticuerpos dirigidos a tejidos cerebrales. Las causas de estas alteraciones, se supone, van desde efectos de virus neurotóxicos a trastornos autoinmunes endógenos. Por otro lado, las interleucinas tienen un marcado papel en el desarrollo neural.

DIAGNOSTICO

Actualmente, para la SCHZ y demás enfermedades mentales, se utilizan los criterios de diagnóstico del **DSM-IV-TR (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales)**. Texto revisado) que citaremos a continuación y también el **ICD (Clasificación internacional de enfermedades- OMS)** que mencionaremos posteriormente.

Los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR incluyen especificaciones sobre el pronóstico, que ofrecen distintas opciones para los profesionales y describen las situaciones clínicas actuales.

Para diagnosticar SCHZ no es necesaria la presencia de alucinaciones o ideas delirantes; se da un diagnóstico de SCHZ, cuando un paciente presenta dos de los cinco síntomas especificados en el criterio A. El criterio B requiere que durante la fase activa de la enfermedad este presente una

alteración de la actividad en general, aunque no un deterioro. Los síntomas deben durar como mínimo 6 meses y no puede haber un trastorno esquizoafectivo o trastorno del ánimo.

Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de la esquizofrenia

- A. *Síntomas característicos*: dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):
- (1) ideas delirantes
 - (2) alucinaciones
 - (3) lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)
 - (4) comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
 - (5) síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia

Nota: sólo se requiere un síntoma del criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.

- B. *Disfunción social/laboral*: durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).
- C. *Duración*: persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).
- D. *Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo*: el trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.
- E. *Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica*: el trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.
- F. *Relación con un trastorno generalizado del desarrollo*: si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

Clasificación del curso longitudinal (sólo se aplica si ha pasado 1 año desde la aparición de los síntomas de la fase activa):

Episódico con síntomas residuales interepisódicos (los episodios están determinados por la reaparición de síntomas psicóticos destacados); *especificar también si: con síntomas negativos acusados*

Episódico sin síntomas residuales interepisódicos

Continuo (existencia de claros síntomas psicóticos a lo largo del período de observación); *especificar también si: con síntomas negativos acusados*

Episodio único en remisión parcial; *especificar también si: con síntomas negativos acusados*

Episodio único en remisión total

Otro patrón o no especificado

Menos de 1 año desde el inicio de los primeros síntomas de fase activa

De American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado*. Barcelona: Masson, S.A., 2002, con autorización.)

Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de los subtipos de esquizofrenia

Tipo paranoide

Un tipo de esquizofrenia en el que se cumplen los siguientes criterios:

- A. Preocupación por una o más ideas delirantes o alucinaciones auditivas frecuentes.
- B. No hay lenguaje desorganizado, ni comportamiento catatónico o desorganizado, ni afectividad aplanada o inapropiada.

Tipo desorganizado

Un tipo de esquizofrenia en el que se cumplen los siguientes criterios:

- A. Predominan:
- (1) lenguaje desorganizado
 - (2) comportamiento desorganizado
 - (3) afectividad aplanada o inapropiada
- B. No se cumplen los criterios para el tipo catatónico.

Tipo catatónico

Un tipo de esquizofrenia en el que el cuadro clínico está dominado por al menos dos de los siguientes síntomas:

- (1) inmovilidad motora manifestada por catalepsia (incluida la flexibilidad cérica) o estupor
- (2) actividad motora excesiva (que aparentemente carece de propósito y no está influida por estímulos externos)
- (3) negativismo extremo (resistencia aparentemente inmotivada a todas las órdenes o mantenimiento de una postura rígida en contra de los intentos de ser movido) o mutismo
- (4) peculiaridades del movimiento voluntario manifestadas por la adopción de posturas extrañas (adopción voluntaria de posturas raras o inapropiadas), movimientos estereotipados, manierismos marcados o muecas llamativas
- (5) ecolalia o ecopraxia

Tipo indiferenciado

Un tipo de esquizofrenia en que están presentes los síntomas del criterio A, pero que no cumple los criterios para el tipo paranoide, desorganizado o catatónico.

Tipo residual

Un tipo de esquizofrenia en el que se cumplen los siguientes criterios:

- A. Ausencia de ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado y comportamiento catatónico o gravemente desorganizado.
- B. Hay manifestaciones continuas de la alteración, como lo indica la presencia de síntomas negativos o de dos o más síntomas de los enumerados en el criterio A para la esquizofrenia, presentes de una forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

De American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado*. Barcelona: Masson, S.A., 2002, con autorización.

Subtipos

El DSM-IV-TR clasifica los subtipos de SCHZ en: paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado y residual, basándose fundamentalmente en la presentación clínica. Estos subtipos se corresponden de forma exacta con los distintos pronósticos.

Tipo paranoide

Este subtipo se caracteriza por la preocupación con una o más ideas delirantes o alucinaciones, frecuentemente auditivas. Habitualmente, el tipo de SCHZ paranoide se suele caracterizar por la

presencia de ideas delirantes de persecución o de grandeza. Estos pacientes comúnmente sufren el primer episodio de la enfermedad a una edad más avanzada que los pacientes con SCHZ catatónica o desorganizada. Los pacientes en que la enfermedad se manifiesta pasados los 20 o 30 años de edad, ya suelen tener una vida social organizada que puede ser de ayuda para su enfermedad; los recursos del yo de los pacientes con SCHZ paranoide parecen ser mayores que los de los que padecen SCHZ catatónica o desorganizada. El tipo paranoide es el que presenta menor regresión de las facultades mentales, de las respuestas afectivas y del comportamiento. Por lo general los sujetos suelen ser desconfiados, reservados y a veces hostiles o agresivos. En situaciones sociales saben comportarse como corresponde. La inteligencia de las zonas que no están afectadas por la psicosis suele permanecer incólumes.

Tipo desorganizado

Este tipo de SCHZ se caracteriza por una regresión importante hacia un comportamiento primitivo, desinhibido y desorganizado y por la ausencia de los criterios que coincidan con los catatónicos. El inicio de la enfermedad en este subtipo es generalmente temprano, antes de los 25 años de edad. Los sujetos afectados por SCHZ desorganizada habitualmente son activos pero de modo desorientado y nada constructivo. Los trastornos del pensamiento son marcados y su contacto con la realidad es mínimo. Su aspecto es desaliñado y su comportamiento social inadecuado al igual que sus respuestas afectivas. Se caracterizan por sonreír de manera burlona, hacer muecas incongruentes y su comportamiento se puede describir como ridículo o necio.

Tipo catatónico

Este tipo SCHZ era más común varias décadas atrás, actualmente es bastante rara en Europa y en América del Norte. El rasgo característico es la importante alteración de la actividad motora. Esta variedad puede presentar estupor, negativismo, rigidez excitación, o bien catalepsia o adopción de posturas extrañas. Ocasionalmente, los sujetos pasan rápidamente de la excitación al estupor. El cuadro asociado a esta patología son movimientos estereotipados, manierismos y flexibilidad cerúlea. El mutismo es muy común. Durante la excitación catatónica los pacientes necesitan de mucha atención para evitar que se autolesionen o dañen a terceros. Suelen llegar a necesitar cuidados médicos debido a desnutrición, hiperpirexia o autolesiones.

Tipo indiferenciado

Se clasifica aquí a los sujetos que son claramente esquizofrénicos pero que no encajan bien en los otros grupos.

Tipo residual

La SCHZ residual se caracteriza por manifestaciones continuas de la alteración con ausencia de un conjunto completo de síntomas activos o síntomas suficientes para cumplir con el diagnóstico de otro tipo de SCHZ. En el tipo residual es común presentarse embotamiento afectivo, retraimiento social, comportamiento excéntrico, una manera de pensar ilógica y una asociación laxa de las ideas. Cuando se producen ideas delirantes o alucinaciones, o bien no se destacan, o no van acompañadas por fuertes afectos.

Con respecto al **ICD-10 (Clasificación internacional de enfermedades)**, este establece nueve grupos de síntomas determinantes para el diagnóstico de SCHZ: 1) eco, inserción, robo o difusión del pensamiento; 2) ideas delirantes de ser controlado, de influencia o pasividad; 3) voces alucinatorias; 4) ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son propias de la cultura del individuo y que son inverosímiles; 5) alucinaciones persistentes; 6) neologismos, interceptación o bloqueo del curso del pensamiento; 7) conducta catatónica; 8) síntomas “negativos” que suelen llevar al aislamiento social y a la disminución del rendimiento, pero que no se deben a la depresión o a la medicación neuroléptica, y 9) alteración global y persistente de la conducta.

Las diferencias entre el DSM-IV-TR y el ICD-10 lleva, por consiguiente, a diferencias en el diagnóstico de la SCHZ, especialmente por las exigencias del número de síntomas y las duraciones de los mismos. El ICD-10 determina que para diagnosticarse SCHZ se deben cumplir al menos un síntoma de los especificados en los grupos 1 al 4 o, por lo menos dos de los síntomas del 5 al 8. Aparte el ICD-10 tiene un diagnóstico de esquizofrenia simple que no existe dentro de los criterios del DSM-IV-TR.

CUADRO CLÍNICO

Existen dificultades para describir el cuadro clínico de la SCHZ, porque ésta no presenta ningún signo o síntoma patognomónico del trastorno. Los signos y síntomas observados aquí, también se encuentran en otros trastornos psiquiátricos y neurológicos. Estas circunstancias obligan, por lo tanto, a dar mucho peso a los antecedentes personales del paciente para la determinación del diagnóstico. Debe llevarse en cuenta, que la exploración psicopatológica resulta insuficiente en estos casos por su variabilidad. También, hay que saber considerar que los síntomas que presentan los pacientes van cambiando a lo largo del tiempo en el mismo paciente, además de ser muy importante sopesar correctamente el nivel cultural de cada sujeto y su pertenencia o no a grupos minoritarios.

Síntomas y signos premórbidos

Estos elementos se presentan en la fase prodrómica de la enfermedad. Esto significa que están presentes antes que se manifieste la enfermedad propiamente dicha y forman parte del proceso evolutivo. Los procesos premórbidos, que son variables en la SCHZ, ponen en evidencia que los pacientes presentaban una personalidad esquizoide o esquizotípica, es decir, podían caracterizarse por ser tranquilos, pasivos e introvertidos, y durante la infancia tenían pocas amistades. Es posible que los adolescentes pre-esquizofrénicos no hayan tenido amistades próximas, no hayan salido con gente y hayan evitado participar de deportes en equipo. Algunos pacientes adolescentes presentan un inicio brusco de comportamientos propios del trastorno obsesivo-compulsivo como parte del cuadro prodrómico. El problema de estos elementos prodrómicos es que, generalmente, son reconocidos después de haberse diagnosticado la enfermedad. Es erróneo considerar que el inicio del trastorno coincide aproximadamente con la primera internación; es posible que los signos y síntomas ya estuvieran presentes desde hacía meses o años. El diagnóstico inicial puede ser de simulación, fatiga crónica o trastorno de somatización, por la variedad de síntomas que presenta. Suele haber quejas de

cefalea, mialgia, dorsalgia, debilidad, problemas digestivos, etc. Con el tiempo los familiares y amigos comienzan a notar que la persona ha cambiado y el rendimiento en las actividades laborales, sociales y personales ha disminuido. También en este período pueden comenzar a interesarse por ideas abstractas, cuestiones religiosas y esotéricas. Otros síntomas y signos prodrómicos pueden ser comportamientos extraños, afectos anómalos, lenguaje desorganizado, ideas extrañas y experiencias perceptivas incongruentes.

Exploración psicopatológica

Descripción general

Como ya expresamos en alusiones anteriormente, la gran variabilidad sintomática que puede tener la SCHZ no permite muchas generalizaciones. Los pacientes van desde el mutismo al comportamiento agitado y escandaloso; del desaliño al exceso de prolijidad; habladores o adoptando posturas extrañas. Su comportamiento puede convertirse en violento o agitado aparentemente sin provocación, aunque a veces responde a sus alucinaciones. En el estupor catatónico los pacientes parecen ser totalmente inertes y pueden presentar signos de mutismo, negativismo u obediencia automática. Un subtipo catatónico no muy extremo puede manifestar retraimiento social y egocentrismo, ausencia de movimientos, pobreza en el habla espontánea y presentar comportamientos sin objetivos concretos. Otros tipos de comportamiento evidente son la torpeza o la rigidez de los movimientos corporales, signos que actualmente se consideran compatibles con una alteración en los núcleos basales. Los sujetos esquizofrénicos suelen descuidar el aseo corporal y vestirse con ropas demasiado calientes para las temperaturas ambientales. Otros tipos de comportamientos anómalos son los tics, las estereotipias, los manierismos o incluso la ecopraxia.

Afectividad, sentimientos y afectos

Aquí también existe una polaridad que va desde la escasa reacción emocional, que puede llegar a la anhedonía, el embotamiento afectivo y la depresión, hasta los pacientes con excesiva actividad emocional, con sentimientos exultantes de omnipotencia, éxtasis religioso o terrores paralizantes. Otras posibilidades son la perplejidad, la sensación de aislamiento y la ambivalencia.

Alteraciones perceptivas

Alucinaciones

Las alucinaciones de la SCHZ pueden afectar cualquiera de los cinco sentidos, no obstante las auditivas son las más comunes. Los pacientes oyen voces que pueden ser amenazadoras, obscenas, acusadoras o insultantes. Dos o más voces pueden conversar entre ellas, o una voz puede comentar la vida del paciente o su comportamiento. Son comunes también las alucinaciones visuales. Diferentemente de las antedichas, las alucinaciones táctiles, olfativas y gustativas son bastante raras. Falta mencionar todavía las alucinaciones cenestésicas que son alucinaciones orgánicas (presión en los vasos sanguíneos, quemazón en el cerebro, etc.).

Ideas delirantes

Estas ideas pueden darse tanto durante las fases activas del trastorno como en la fase prodrómica o durante los períodos de remisión. Las ideas delirantes son ideas falsas mantenidas contra toda evidencia y que no tienen ningún contacto con la realidad.

Pensamiento

Los síntomas más difíciles de comprender y que pueden ser los principales en la SCHZ, son los trastornos del pensamiento. Estos trastornos pueden ser del contenido, de la forma y del procesamiento.

Las alteraciones del contenido del pensamiento en estos pacientes reflejan sus ideas, creencias e interpretaciones de los estímulos. Las ideas delirantes son el ejemplo más obvio.

Las alteraciones de la forma del pensamiento se observa en el habla y la escritura de los pacientes. Pueden abarcar las ideas laxas, el descarrilamiento, la incoherencia, la tangencialidad, la circunstancialidad, la creación de neologismos, la ecolalia, la verbigeración, la esquizofasia y el mutismo.

Las alteraciones del proceso del pensamiento atañen a la forma en que se formulan las ideas y las lenguas. Se consideran trastorno del proceso del pensamiento la fuga de ideas el bloqueo del pensamiento el déficit de atención, la pobreza del contenido del pensamiento, escasa capacidad de abstracción, perseveración, asociaciones idiosincráticas de ideas, sobreinclusión egocéntrica y circunstancialidad. Es bastante frecuente que los pacientes piensen o sientan que sus pensamientos son controlados por fuerzas externas o que sus pensamientos pueden ser leídos.

Impulsividad, violencia, suicidio y homicidio

Los esquizofrénicos en fase activa pueden presentar una conducta agitada y escaso control de los impulsos. También pueden tener la sensibilidad social disminuida y responder de forma impulsiva cuando quieren una cosa. A veces los impulsos están motivados por las alucinaciones.

Violencia: el comportamiento violento es frecuente cuando no siguen tratamiento. Las ideas delirantes persecutorias, los episodios previos de violencia y los déficits neurológicos son factores de riesgo para un comportamiento violento o impulsivo.

Suicidio: Es la única causa principal de muerte prematura entre los enfermos con SCHZ. Los intentos de suicidio se presentan en el 20 al 50% de los pacientes, y se calcula que el índice de suicidios a largo plazo es del 10 al 13%. Este índice es aproximadamente unas 20 veces superior al de la población general. Generalmente los esquizofrénicos se suicidan durante alguna crisis depresiva o sin causas aparentes y tienen mayor tendencia a realizarlo los que paradójicamente presentan un mejor pronóstico. Lo más común es que sean hombres jóvenes con conciencia del deterioro de su vida y con capacidad de experimentar afectos. Otros factores posibles que deben contribuir al alto índice de suicidios son el abuso de sustancias y poco frecuentemente, pero debiendo considerarse también, son los de orden alucinatoria en respuesta a voces o comandos.

Homicidio: los datos disponibles apuntan a que los pacientes con SCHZ no son más proclives al homicidio que cualquier otro miembro de la población general. Cuando un paciente comete un

asesinato, es posible que los motivos sean impredecibles o extravagantes y se fundamenten en alucinaciones o ideas delirantes. Los posibles factores predisponentes de la conducta homicida son los antecedentes de violencia

Sensorio y cognición

Orientación: por lo general los pacientes suelen reconocer las personas y estar localizados en el tiempo y el espacio. La carencia de orientación de este tipo puede llevar a plantear la posibilidad de un trastorno encefálico de carácter médico o neurológico.

Memoria: la memoria suele permanecer intacta, pero pueden existir trastornos cognitivos sobre todo en la memoria de trabajo.

Deterioro cognitivo: los pacientes con SCHZ suelen, manifestar un déficit cognitivo, a veces grave, en las áreas de la atención, la función ejecutiva, la memoria de trabajo y la memoria episódica.

Juicio y percepción: generalmente, es una característica de la enfermedad que los pacientes con SCHZ tengan escasa conciencia de la gravedad y naturaleza de la enfermedad. Consecuentemente, esto se asocia a escaso cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes.

ALTERACIONES HALLADAS EN RECIENTES INVESTIGACIONES RELACIONADAS CON LA SCHZ

En este tópico comentaremos varios artículos en los que se describen alteraciones de la glía y de las neuronas que podrían ser relacionados con la SCHZ. Sobre ellos nos hemos basado para formular esta revisión.

DESCRIPCIÓN DE LOS RECEPTORES

Para poder hablar sobre alteraciones en la liberación y función de los neurotransmisores en la SCHZ, primeramente haremos un pequeño resumen sobre los receptores moleculares, que se supone, están implicados en esta enfermedad. La mayor parte de la neurotransmisión excitadora en el CSN es mediada por aminoácidos excitadores endógenos (EAAs) como el glutamato (Glu), el aspartato y la homocisteína. La mayor parte de la neurotransmisión inhibitoria endógena está mediada por el ácido γ -aminobutírico (GABA). Los EAAs modulan la línea de frente de casi todas acciones de las neuronas en el CSN, dado que, la neurotransmisión excitadora puede resultar tanto en excitación como en inhibición neuronal. El sistema de EAAs más característico es el encabezado por el glutamato

Receptores glutamatérgicos

Los efectos postsinápticos del glutamato son mediados a través de varios subtipos de receptores. La combinación de estas subunidades determina la capacidad funcional específica de las sinapsis

individuales y de las neuronas. Se conocen cuatro tipos de receptores glutamatérgicos, cada uno con distribución sináptica y regional únicos. Ellos incluyen los receptores ionotrópicos y los metabolotrópicos.

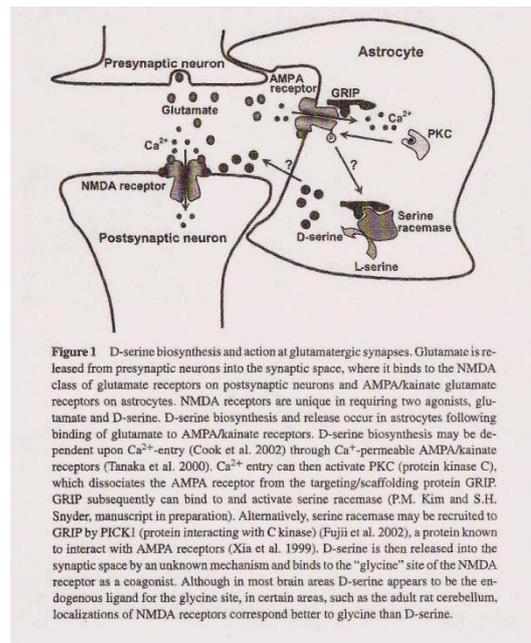
Receptores glutamatérgicos ionotrópicos:

Estos receptores son canales iónicos permeables a cationes como el Ca^{++} , Na^+ y K^+ que, activados por el Glu permiten el flujo iónico. Hay tres familias de receptores iónicos: la del N-metil-D-aspartato (NDMA), la del ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasolpropiónico (AMPA) y la del kainato. Los receptores AMPA y kainato son colectivamente denominados “non-NMDA” y parecen controlar la conductancia de Na^+ y K^+ a través de los canales que muestran movimientos rápidos.

Los receptores AMPA (AMPAr) son predominantemente receptores postsinápticos y están ampliamente distribuidos en el córtex y en el estriado y en estructuras del lóbulo temporal como el hipocampo y la amígdala, con bajos niveles en el tálamo. La mayor densidad de receptores ionotrópicos en el CSN está dada por los AMPAr. En ellos se incluyen los GluR1, GluR2, GluR3 y GluR4. Los agonistas del AMPAr son el AMPA y el ATPA (ácido amino-3-hidroxi-5-tert-butil-4-isoxasolpropiónico). Ellos median la mayoría de las transmisiones excitadoras rápidas.

Los receptores Kainato (Kyr) son predominantemente presinápticos y parecen regular la liberación de Glu. Ellos incluyen los receptores GluR5, GluR6, GluR7, GluR KA-1 y GluR KA-2. Estos Kyr parecen estar distribuidos principalmente en el hipocampo y la capa infragranular del córtex. El ácido domoico es un agonista Kyr.

Los NMDAr son los receptores iónicos glutamatérgicos más complejos. Estos son los receptores más habitualmente envueltos en los desórdenes neuropsiquiátricos. También, son los únicos receptores iónicos que controlan la conductancia de Ca^{++} aparte de las de Na^+ y K^+ . Cuando estos canales están activados hay un influjo de Ca^{++} y Na^+ y un eflujo de K^+ . Un Mg^{++} dentro de este canal protege del influjo de Ca^{++} . La activación del canal solo ocurre si simultáneamente con el Glu hay una co-participación agonista de la Glicina (o de la D-serina, liberada por los astrocitos). Sin glicina o D-serina no es posible desplazar el Mg^{++} que obstruye el canal e impide su abertura para los otros iones.



Los NMDAr son encontrados predominantemente en localizaciones postsinápticas y parecen estar concentrados principalmente en el sistema límbico, co-localizados con los AMPAr. Los NMDAr son voltaje dependiente y tienen el efecto de aumentar la despolarización iniciada por los non-NMDAr. El Ca^{++} entrante puede actuar subsecuentemente como un segundo mensajero e iniciar una amplia

gama de respuestas intracelulares que subyacen a un complejo número de fenómenos neurofisiológicos.

Los NMDAR incluyen los NMDA R1 (isoformas A-G) y los NMDA R2. El canal iónico controlado por estos receptores puede ser bloqueado por PCP (fenciclidina), ketamina y el análogo del NMDA, el MK-801. Los agonistas más potentes de estos receptores son el Glu y el NMDA.

Receptores metabotrópicos glutamatérgicos:

Estos receptores se activan por vía de una proteína G en lugar de serlo por canales iónicos. Tienen siete sitios transmembrana que, estando la proteína G acoplada, son similares a los receptores de la dopamina, de la serotonina y de la noradrenalina, activando la fosforilasa C o inhibiendo la adenilciclase. Están divididas en tres grupos: tipo I (mGluR1 y 5), tipo II (mGluR2 y 3) y tipo III (mGluR4, 6, 7 y 8). Cada grupo parece tener funciones específicas. El tipo I son postsinápticos y se localizan en neuronas hipocampales, amigdalinas y talámicas, y en menor medida, en el córtex y en el estriado ventral. El tipo II y III son modulares presinápticos de liberación de Glu. Dentro del tipo II, el mGluR2 está restringido al córtex y al giro dentado, mientras que, el mGluR3 parece ser el único subtipo metabotrópico encontrado en la glía.

ALTERACIONES EN LOS NEUROTRANSMISORES EN LA SCHZ

ALTERACIONES DEL GLUTAMATO Y SCHZ

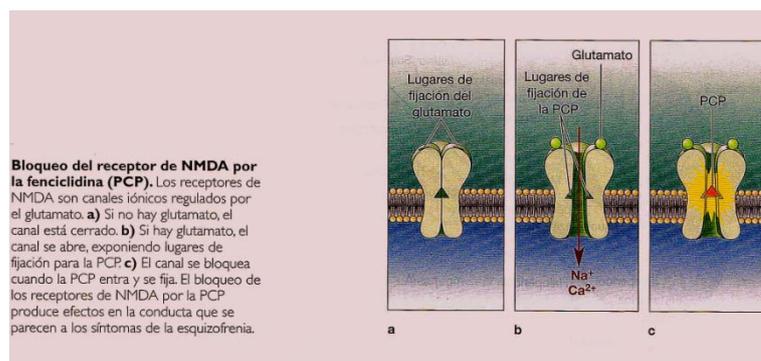
(3*) Hasta ahora, la “hipótesis de la dopamina” es el modelo más aceptado para la SCHZ. La psicosis inducida por anfetaminas y la estrecha relación entre la respuesta clínica de los antipsicóticos bloqueadores de los receptores D_2 son los elementos que mejor sustentan esta teoría.

Sin embargo, estudios de neuroimagen mostraron que un grado de ocupación de D_2 podría ser necesario, pero no suficiente, para dar cuenta de los efectos beneficiosos de las drogas antipsicóticas. Muchos pacientes medicados, que no responden a la medicación mostraron altos niveles de D_2 bloqueados. Subsecuentemente, se dedujo que las anormalidades podrían residir también en el control de la liberación de dopamina más que en la alteración absoluta de los receptores. De esta forma, el interés se desvió para los sistemas que modulan o actúan sobre las neuronas dopaminérgicas. Además, las sustancias (anfetaminas) que aumentan la dopamina solo reproducen los síntomas positivos. Los bloqueadores NMDA también reproducen además de los delirios, los síntomas negativos y la desorganización más propios de la SCHZ, por lo que se supone que una hipofunción de estos receptores esté presente en la SCHZ, tal vez por la falta de co-activadores (D-serina no producida o no liberada por los astrocitos) de los NMDAR.

Las primeras evidencias de que el Glu estaba envuelto en la SCHZ, vinieron con estudios de PET usando F-fluorodeoxiglucosa, en que se escaneó pacientes con cuadros psicóticos floridos y que no estaban usando medicación con controles normales. Los hallazgos sugirieron, que las áreas con altas concentraciones de receptores glutamatérgicos (córtex cingulado anterior, la superficie medial del

lóbulo frontal y la formación hipocampal), parecían ser anormales o funcionar anormalmente en los síntomas positivos de la SCHZ. Otras evidencias más directas vinieron de estudios farmacológicos con antagonistas del NMDAr como PCP y la ketamina.

Fenciclidina (PCP): la PCP es un antagonista no-competitivo del NMDAr. Esta droga induce cambios comportamentales semejantes a los signos y síntomas de las psicosis esquizofrénicas, tal vez mejor que las observadas con las anfetaminas. A diferencia de otras drogas psicomiméticas, la administración de PCP en sujetos normales produce un amplio fenómeno psicótico clásico. Este incluye delirios, alucinaciones y desórdenes del pensamiento. Primeramente, estos datos sugieren que la PCP debe exacerbar los síntomas existentes en la SCHZ en lugar de producir nuevos síntomas derivados de su acción psicomimética. La hipótesis glutamatérgica fue elaborada por Anis y col. (1983) quien fue el primero a informar que la PCP y sus congéneres bloqueaban la acción de los NMDAr sobre el flujo de iones. Un receptor PCP fue rápidamente identificado y caracterizado.



DEFICIENCIA GLUTAMATÉRGICA EN EL MODELO DE SCHZ

Los mecanismos subyacentes a la función hiperdopaminérgica están poco claros pero pueden envolver proyecciones glutamatérgicas corticales a neuronas dopaminérgicas en el cerebro medio (Carlsson y col., 1997). Las neuronas dopaminérgicas, como otras neuronas monoaminérgicas del tronco cerebral, parecen ser controladas, ya sea, directamente por neuronas glutamatérgicas córticofugas (que actuarían como aceleradores), o indirectamente vía interneuronas gabaérgicas (que actuarían como frenos). Bajas concentraciones de Glu pueden, de esta forma, causar un aumento o una disminución en la función de la dopamina, dependiendo si el efecto predominante es sobre el acelerador o sobre el freno. Bajo circunstancias normales el freno y acelerador parecen estar aproximadamente en equilibrio, tal vez con el freno ejerciendo una acción levemente mayor. Así, una función del Glu reducida, como por ejemplo la producida por la ketamina, puede producir alguna elevación de la dopamina liberada. Si, sin embargo, la liberación de dopamina es masivamente aumentada, por ejemplo por la anfetamina, un circuito de regulación por feedback negativo parecería ser activado, llevando a un aumento del freno. Esto ha sido demostrado en humanos por estudios con PET que han demostrado que el co-tratamiento con ketamina-antagonista de NMDA, causa aumento de la liberación de dopamina inducida por las anfetaminas. Esta es una observación clínicamente relevante, porque ofrece una posible explicación para la liberación aumentada de dopamina producida por las anfetaminas en pacientes con SCHZ. Esta hiperdopaminergia puede ser debida a déficits de Glu a nivel de los NMDAr, que conduce a un debilitamiento del mecanismo de retroalimentación negativo, posiblemente vía tálamo y striatum.

INTERACIONES SEROTONINA-GLUTAMATO

La experimentación animal ha hecho evidente, que un mecanismo diferente del aumento de la liberación de dopamina, cuenta para al menos una parte de la psicoestimulación y la acción psicotogénica de los antagonistas del NMDA. La hipótesis de la serotonina (5-HT) en la SCHZ surgió de los primeros estudios sobre la interacción entre las drogas alucinógenas, ácido D-dietilamino lisérgico (LSD) y la 5-HT en el sistema periférico. Posteriores estudios mostraron que las dos mayores clases de alucinógenos psicodélicos, las indolaminas (LSD) y las fenetilaminas (mescalina) producen sus efectos centrales a través de una acción común sobre los receptores 5-HT. En cada caso, ha sido encontrado un aumento de la transmisión glutamatérgica producido por estas drogas. En el PFC, la estimulación de los receptores 5-HT aumenta la liberación de Glu. Este efecto es bloqueado por agonistas inhibidores metabotrópicos glutamatérgicos tipo II y III, actuando presinápticamente y por un antagonista glutamatérgico AMPA o kainato actuando postsinápticamente en los non-NMDAr.

ESTADOS HIPO O HIPERGLUTAMATÉRGICOS Y PSICOSIS

En los modelos PCP de psicosis parece que la función disminuida de los NMDAr es el conductor por detrás de la psicosis, quizá por mecanismos dopaminérgicos o a través de una desorganización de la transmisión por un desequilibrio GABA/Glu . En el modelo del LSD, parece ser un aumento de la función glutamatérgica. Estos hallazgos aparentemente paradójales pueden ser reconciliados por consideración de las diferencias entre los varios receptores y sobre el cual el Glu debe actuar. Por ejemplo, el bloqueo de los NMDAr por PCP o ketamina puede llevar a un aumento neto y compensatorio en la función glutamatérgica y por consiguiente, a un aumento en la liberación de Glu actuando sobre los non-NMDAr (AMPA y Kyr) (Mghaddam y col., 1997). Además, se ha hipotetizado que una disminución en la función de los NMDAr elimina la conducción excitadora a las neuronas gabaérgicas inhibitoras. Estas neuronas gabaérgicas, así afectadas, también regulan las neuronas excitadoras non-NMDA actuando sobre áreas como el PFC y la región límbica, disminuyendo el control inhibitor, aumentando los disparos y favoreciendo la aparición de síntomas psicóticos (Farber y col., 1998). Así, el LSD debe producir psicosis por aumento de la función glutaminérgica en los non-NMDAr, mientras que la PCP y la ketamina deben producirla por reducción de la función glutaminérgica en los NMDAr. Esto debe reflejar las diferencias en la contribución para la SCHZ de los NMDAr y los non-NMDAr.

ALTERACIONES GLIALES GENERALES EN LA SCHZ

(4*) Estudios mostrando una ausencia de exceso de gliosis en el córtex en la SCHZ encaminaron a buscar nuevas hipótesis sobre las bases de esta enfermedad. Actualmente la gliosis no se acepta como característica de la SCHZ. En una investigación, Cotter y cols.(2001) encontraron una pérdida

glial en el córtex anterior del cíngulo (ACC) estimada en 15-20% y una reducción del volumen neuronal estimado en 10-15% en pacientes con SCHZ en las capas V y VI pero hallaron la densidad neuronal sin cambios, lo que sugiere una pérdida de elementos no-neuronales. La tendencia a la reducción de la densidad de células gliales también se observa en un número de otras regiones cerebrales; la orbitofrontal y la corteza motora primaria. Hay también relatos de alteraciones distróficas y densidad reducida en los oligodendrocitos en el PFC, BA9 (área 9 de Brodmann).

Una propuesta es que la falta general de células en el DLPFC, a pesar de su presencia en el córtex orbitofrontal, indicaría una distribución regional específica de anomalías de las células gliales en la SCHZ. Es posible también que subgrupos específicos de sujetos con SCHZ puedan mostrar más marcada pérdida glial. Además, hay algunas evidencias que la pérdida glial en la SCHZ pueda conferir una particular vulnerabilidad a la depresión en los sujetos esquizofrénicos con síntomas afectivos. Los sujetos con síntomas afectivos probablemente puedan mostrar una pérdida glial en el ACC, frente a aquellos sujetos que no los presentan, aunque esto no se sostiene para el PFC y los córtex occipitales. Es más, la proteína mielínica básica, un marcador de los oligodendrocitos, está reducida exclusivamente en el PFC y en la MDD (Depresión Mayor) y en los sujetos esquizofrénicos que murieron por suicidio, pero no en aquellos que murieron por otras causas (Honer y cols. Neuroscience-1999). Esto presta apoyo a la sugestión de que los síntomas afectivos están asociados con la pérdida de glía en la SCHZ, y puede explicar los resultados inconsistentes de estudios investigando la patología de las células gliales en la SCHZ. Esto se debe a que los síntomas depresivos son comunes en la SCHZ y pueden ser difíciles de diagnosticar con certeza en muchos pacientes. Consecuentemente, inconsistencia en los resultados de los estudios pueden reflejar diferencias en las características clínicas de las muestras, como prevalencia de desórdenes depresivos, que los investigadores no conocen.

Pérdida de células gliales: consecuencias funcionales

Un resumen acerca de los datos neuropatológicos presentados, proporcionan evidencias de la pérdida glial en la MDD y en la SCHZ. De los conocimientos actuales de las funciones gliales, estas pérdidas deberían tener importantes consecuencias funcionales, las cuales por su vez pueden contribuir con el cuadro clínico de estos desórdenes.

Una función astrocítica obvia que puede ser relevante en los desórdenes psiquiátricos es la regulación del sistema glutamatérgico. Los astrocitos son responsables por la recaptación del glutamato sináptico, la transformación de glutamato en glutamina, mantenimiento de la reserva de neurotransmisores y producción de D-serina para la activación de sitio de la glicina en el NMDAr. El déficit de neurotransmisión glutamatérgica en la SCHZ, envolviendo una excitotoxicidad glutamatérgica inicial y subsecuente hipofunción del NMDAr, como propuesta por Olney y Faber (1995) y Benes (2000), están en consonancia con las consecuencias funcionales de la reducción de la actividad o del número de astrocitos. Otra relevante función astrocítica se relaciona con su papel de proveedores de energía para las neuronas. Esta función puede ser monitorizada por PET y MR funcional. Así, el hipometabolismo comprobado en el PFC en la SCHZ puede reflejar la pérdida de células gliales o actividad astrocitaria reducida. Un soporte metabólico disminuido para las neuronas, debido a la pérdida de células gliales, también podría resultar en mayor vulnerabilidad de las neuronas para el daño producido por la excitotoxicidad, y menor capacidad para soportar las

demandas metabólicas de una arborización dendrítica y un tamaño celular normal. Cambios similares también podrían resultar de la retirada del soporte trófico normal promovido por los astrocitos y la microglia a través de la liberación de factores neurotróficos que son importantes para el mantenimiento normal de la función sináptica y la salud neuronal general. Así, la disrupción de una o más funciones astrocíticas podría representar una causa de la patología estructural y funcional de las neuronas en la SCHZ y la MDD. Asimismo, es posible que al menos alguna de estas características de las enfermedades psiquiátricas mayores sean debidas a déficits de células gliales. La sintomatología depresiva es una candidata obvia ya que es una característica de los desórdenes psiquiátricos mayores. También hay evidencias de que los sujetos esquizofrénicos con síntomas afectivos tienen cambios gliales más marcados.

Las causas de la pérdida glial no están bien establecidas.

ALTERACIONES OLIGODENDRIALES EN LA SCHZ

(5*) Estudios estructurales y funcionales a través de neuroimagen han encontrado alteraciones tanto estructurales como funcionales en el Córtex prefrontal (PFC) en la esquizofrenia (SCHZ), en el trastorno bipolar (BPD) y en la depresión mayor (MDD).

Estudios neuropatológicos demostraron que estas alteraciones incluyen aumento (Low y Harrison 2003; Miguel-Hidalgo y cols. 2005; Rajkowska y cols. 2001; Selemon y cols. 1995) o disminución (Cotter y cols. 2005; Rajkowska y cols. 1998) de la densidad de las envolturas neuronales, reducción en el tamaño neuronal (Cotter y cols. 2005; Rajkowska y cols. 1998), anormalidades dendríticas (Black y cols. 2004; Broadbelt y cols. 2002) y disminución de la densidad de las espinas dendríticas (Glantz y Lewis, 2000) en las neuronas piramidales. Estos cambios son prominentes en la capa cortical III en la SCHZ y en trastornos del ánimo, donde las neuronas piramidales excitadoras establecen conexiones córtico-talámicas y córtico-corticales.

Los datos suministrados por investigaciones post-mortem en cerebros de individuos con SCHZ han mostrado también una reducción de la densidad total de las células gliales (Stark y col., 2004). Es sabido que la población de células gliales del cerebro consiste en astrocitos, oligodendrocitos y microglia. El hecho de que no haya evidencias convincentes de pérdidas progresivas de astrocitos o microglia en la SCHZ, hace que los datos sugieran que la reducción de la densidad glía total en este desorden sea principalmente debida a los oligodendrocitos.

Los oligodendrocitos son más numerosos en la materia gris que los astrocitos y sirven como satélites perineuronales. Basados en la presunción que los oligodendrocitos perineuronales tienen una influencia trófica, los autores de estos estudios, hipotetizaron, que el déficit de oligodendrocitos perineuronales, es el responsable de la disminución del tamaño de los cuerpos neuronales que ocurre en la SCHZ. Para completar el estudio, los autores realizaron pruebas morfométricas del número de satélites oligodendrogliales y de neuronas piramidales y de su tamaño en la capa III del área 9 de Brodman (BA9) en SCHZ y en el grupo control. A los resultados se aplicó análisis estadístico.

Las conclusiones del estudio demostraron una reducción prominente y significativa de los oligodendrocitos perineuronales en las subcapas IIIa, IIIb y IIIc del BA9 tanto en SCHZ como en BPD y MDD comparados con los controles.

Después de haber podido descartar variables como edad, sexo, hemisferio, duración de la enfermedad, tratamiento neuroléptico, etc., aun así la disminución de los oligodendrocitos continúa a ser específicamente asociada a la SCHZ y los trastornos del ánimo.

Estudios funcionales por neuroimagen realizados en pacientes con SCHZ y trastornos del ánimo también muestran una disminución en la actividad en el PFC.

(6*) Estudios neuropatológicos demostraron una disminución del tamaño de las neuronas en el PFC de pacientes con SCHZ y trastornos del ánimo y no obstante, la densidad neuronal fue mayor en los pacientes con SCHZ. Una marcada reducción de la densidad total de células gliales también fue comprobada en SCHZ y en los trastornos del ánimo, pero como había incertezas sobre el tipo específico de células gliales afectadas en el cerebro en las enfermedades mentales graves, se utilizó un estudio previo de microscopia electrónica (Uranova y cols. 2001) para elucidación.

Después del tratamiento de los resultados por análisis de las variables estadísticas se comprobó que, realmente, los efectos de la enfermedad fueron significativos, mostrando una marcada reducción de la media de los valores de los parámetros con respecto a los de los controles.

A través de este estudio se proporcionaron nuevas evidencias de que, en algunos pacientes, hay marcada reducción numérica de los oligodendrocitos en la capa VI del PFC en SCHZ (25%), BPD (29%) y MDD (19%) si comparadas con los controles. De este modo, parece quedar comprobado que la reducción de los oligodendrocitos está asociada con las enfermedades mentales graves, si bien no aparece en todos los pacientes.

Trabajos realizados por otros autores (Cotter y col., 2002) con diferente metodología también llegaron a resultados semejantes, mostrando reducción de la densidad glial en las capas profundas del BA9 en SCHZ (-34%) y en el BA24, en SCHZ (-20%) y en MDD (-22%).

Aparentemente, la reducción de la densidad glial total en la SCHZ y los trastornos del humor encontrado en estos estudios previos, puede ser debido a la disminución de los oligodendrocitos pues los porcentajes de reducción hallados son coherentes con los del estudio actual.

Los oligodendrocitos parecen ser las células más severamente dañadas en PFC en la SCHZ y BPD si comparadas con otros tipos (Uranova y col., 2001). Esta interpretación es consistente con los hallazgos de otros laboratorios a través de metodología y colecciones diferentes en que señalan la reducción de la densidad glial total en la capa VI del córtex orbitofrontal en SCHZ y MDD.

El estudio de neuroimagen se completó con otro de microscopia electrónica.

La microscopia electrónica mostró distrofia severa y cambios ultraestructurales destructivos en los oligodendrocitos en el PFC (Uranova y col., 2001). También se observaron alteraciones de las fibras miélicas en la capa VI del PFC en pacientes con SCHZ y trastornos del ánimo con respecto a los

El estudio a través de microscopia electrónica ya mencionado también reveló entre las destacadas alteraciones distróficas y ultraestructurales, signos de apoptosis y necrosis de oligodendrocitos en PFC tanto en SCHZ como en BPD. Estos hallados, junto con los actuales, sugieren una disminución de los oligodendrocitos por pérdida en BA9 en estas enfermedades. Hay que llevar en cuenta también que estos resultados no excluyen la posible pérdida de astrocitos.

Trabajos anteriores (Pakkenberg, 1990) usando la metodología del disector óptico, acusaron una disminución del 40% en la densidad de la oligodendroglía y la astroglía en el tálamo óptico en la SCHZ.

Otro hallado importante de estos estudios es que en la SCHZ y en los trastornos del humor solo está disminuida la densidad de los oligodendrocitos en la capa VI del BA9 sin aparentemente haber alteración en los oligodendrocitos de la sustancia blanca adyacente. La razón de esto podría ser la existencia de dos poblaciones diferentes de oligodendrocitos. En la capa VI los oligodendrocitos son más bien satélites neuronales, en cuanto en la sustancia blanca ellos preferencialmente forman las vainas de mielina. Consecuentemente, es posible sospechar que la reducción de la densidad oligodendrial en la capa VI podría deberse a una perturbación de la relación neurono-glial en la SCHZ y los trastornos del humor, sin olvidar que en todos se observa también una atrofia neuronal. Esta atrofia de las neuronas piramidales (acompañada de disminución de las espinas dendríticas) muy probablemente está vinculada a la reducción del número de oligodendrocitos satélites.

Los trabajos de Uranova (y col. 2002) también registraron una disminución del número de oligodendrocitos satélites en la capa III del BA9 en SCHZ (29%), en BPD (40%) y en MDD (18%) si comparado a los controles.

Todos estos datos sugieren que los oligodendrocitos pueden contribuir para la patología neuronal descrita anteriormente en SCHZ y trastornos del humor. Los oligodendrocitos satélites proporcionan soporte trófico a las neuronas y trabajos de 2001 (Sánchez – Abarca y col. 2001) también los implican en el metabolismo energético neuronal.

La reducción de la densidad oligodendrial satélite de las neuronas piramidales puede contribuir a la disminución de la actividad neuronal y la recaptación de glucosa que ha sido observada en estudios in vivo del PFC en pacientes con SCHZ y desordenes del humor.

El mecanismo subyacente a la reducción de la densidad glial todavía no es claro pero hay que llevar en cuenta la posible participación de factores genéticos y de desarrollo en la etiopatogénesis de la SCHZ y los trastornos del humor.

ALTERACIONES ASTROGLIALES EN LA SCHZ

(7*) El estudio que proporcionó estos datos se valió de la inmunoreactividad a la GFAP (glial fibrillary acid protein) astroglial para observar y comparar las diferencias de densidad y alteraciones astrogliales existentes entre controles normales y pacientes con SCHZ en BA9.

Este estudio mostró que la astrogliosis GFAP-inmunoreactiva se encuentra envuelta en la neuropatología de la SCHZ afectando la capa V del DLPFC. Los registros indicaron una reducción del 33% en la fracción del área ocupada por la astrogliosis GFAP- inmunoreactiva (cuerpos celulares + procesos) en el BA9 que fue acompañada por un aumento en la densidad de la inmunoreactividad de los cuerpos celulares astrogliales en la capa V en los pacientes SCHZ si comparados a los controles. En contraste, la densidad de todas las células gliales teñidas por la sustancia de Nissl y el tamaño de los núcleos gliales no presentaron diferencias entre los sujetos control y los con SCHZ, ya sea en las capas III + IV o en la V.

Estas observaciones sugieren que las alteraciones patológicas de la SCHZ en la capa V del DLPFC se deben más a una atrofia de los procesos astrocíticos de las células GFAP- inmunoreactivas que a una pérdida de cuerpos astrocitarios. Esta sugestión está basada en la observación de haber una marcada reducción de la fracción del área ocupada por células GFAP-inmunoreactivas y sus procesos y el significativo estrechamiento de la capa cortical V, asociada a un aumento de la GFAP-inmunoreactividad de los cuerpos astrogliales. Estos cambios gliales descartarían la presencia de gliosis, pues esta se manifestaría con hipertrofia de los procesos astrogliales GFAP-inmunoreactivos, que no es lo que parece ocurrir en este caso.

Es posible especular que el aumento de la densidad GFAP-inmunoreactiva de los cuerpos astrogliales observados en el presente estudio, indique que, incluso si hay un aumento o un mantenimiento de la expresión de GFAP en los cuerpos de los astrocitos, la estabilidad o el transporte de las moléculas GFAP-inmunoreactivas a lo largo de los procesos gliales pueda estar alterado.

La reducción del número y/o del tamaño de los procesos de los astrocitos GFAP-inmunoreactivos puede ser relacionado a la disminución del número o la funcionalidad de las sinapsis, reducidos niveles de proteínas sinápticas, menores [arborizaciones dendríticas y posiblemente menores tamaños de somas neuronales en DLPFC en la SCHZ.

Por otra parte, estudios previos (Pierrri e col., 2001) que analizaron los tamaños de las neuronas en el BA9 de pacientes con SCHZ, revelaron una significativa disminución del tamaño de las neuronal de la capa III y una casi significativa tendencia para disminución en la capa V. La patología astroglial por tanto, debe reflejar disturbios en la interacción neurona-glia en la capa V.

ALTERACIONES GENÉTICAS EN LA SCHZ

(8*) El estudio aquí referido, encontró significativas variaciones en los alelos CNP (2'3-cyclic nucleotide 3'phosphodiesterase) y OLIG2 (oligodendrocyte-lineage transcription factor 2). Ambos genes y habían sido mencionados en estudios anteriores como susceptibilizadores para la SCHZ, prediciendo baja expresión de los mismos en la sustancia blanca y gris del DLPFC.

No obstante estos hallazgos, los resultados no son conclusivos por no poder especificarse el alcance total que estas alteraciones implican debido a la cantidad de variables envueltas en las muestras de la colección en que se apoyo el estudio.

(9*) Este trabajo de metanálisis de los resultados de 18 estudios genéticos publicados, encontró significativas evidencias de la asociación de los complejos genéticos G72/G30 en la SCHZ y BPD. Actualmente, G72 es conocido como DAOA (D-aminoacid oxidase activator), y es muy relevante en la regulación glial de la actividad sináptica, a través de la síntesis de D-serina, co-activador del NMDAr en el sitio de la glicina.

Otros autores (Li y He, 2007) hallaron cuatro marcadores en la región genética G72/G30 (M12/rs3916965, M15/rs2391191, M23/rs3918342 y M24/rs1421292) significativamente asociados con la SCHZ. Desde entonces otros 13 trabajos más encontraron la asociación de G72/G30 con la SCHZ y otros 3 con el BPD.

M18 y M22 son asociados con SCHZ en individuos asiáticos, en cuanto que M24 lo es en europeos.

Concluyendo, los estudios muestran que G72/G30 pueden influenciar con débiles efectos la susceptibilidad para padecer de SCHZ.

(10*) Los estudios que forman parte de la presente investigación, han utilizado los perfiles de la expresión global de genes en múltiples regiones cerebrales incluyendo varias regiones frontales, el cíngulo, cortezas temporales, parietales y occipitales así como el hipocampo, el núcleo caudado y el putamen en sujetos con SCHZ y controles normales post-mortem (por Affymetric's GeneChip basados en tecnología "micro arrays"). Este estudio fue restricto al análisis de los cambios en la expresión genética en la SCHZ por la exploración de clases funcionales de genes cuya expresión está alterada en diferentes regiones en esta enfermedad.

En un estudio anterior (Katsel y col.) se informó que de las 15 regiones aquí examinadas, el cíngulo, las cortezas temporales superiores y el hipocampo, representan las regiones cerebrales con mayor número de alteraciones y particularmente vulnerables en la SCHZ.

Aquí se resume el involucramiento de genes asociados con la liberación pre-sináptica de transmisores, función pos-sináptica y enzimas metabólicas confirmando informes anteriores, pero focalizando el análisis en los resultados referentes a genes relacionados a la mielina. Este enfoque está impulsado por la descubierta previa de que genes envueltos en la relación oligodendrocitos-mielina, en la maduración de las vainas de mielina y las funciones oligodendrocitarias, estaban particularmente destacados entre los genes cuya expresión estaba significativamente reducida en las regiones cerebrales más profundamente afectadas en la SCHZ: el cíngulo y el hipocampo. Estudios anteriores ya habían encontrado alteraciones en genes relacionados con la mielina en DLPFC de pacientes con SCHZ.

Colectivamente, estos hallazgos sugieren que la integridad de la interacción axón-mielina puede estar afectada en las regiones del cerebro particularmente envueltas en la SCHZ.

Tomados como un todo, los resultados de este estudio indican que el cíngulo y el hipocampo son las regiones particularmente vulnerables en la SCHZ, donde los oligodendrocitos y los genes relacionados a la mielina están entre los más destacadamente afectados. Entre los genes principalmente afectados deben mencionarse MAG (myelin associated glycoprotein), QK1 (quaking homolog 1) y TF (transferrin).

La expresión de muchos de estos genes coincide con el desarrollo de los oligodendrocitos y con el inicio de la mielinización. TF y QK1 han sido implicados para el soporte metabólico asociado con la demanda para la producción y mantenimiento de la mielina y para la diferenciación oligodendrocitaria respectivamente. MAG participaría en la codificación de las proteínas de los complejos de adhesión en las uniones, por lo que su disfunción acarrearía alteraciones en los nodos de Ranvier, las regiones internodal, yuxtanal, paranodal y yuxtaparanodal. La disrupción de la integridad de al menos algunos de estos genes y proteínas afecta la propagación de las señales y la localización y número de los canales iónicos. Es fácil ver que la disrupción de los genes que regulan la mielinización en la región nodal puede representar un severo obstáculo a la mantención del voltaje, a la función de los canales iónicos, a la propagación de la señal y a la integración normal de los impulsos neuroeléctricos y puede contribuir con el síndrome desconectivo en la SCHZ.

CONCLUSIONES

El presente trabajo, apoyado por los artículos consultados, permite concluir que la participación de la glía en la patología de la SCHZ puede ser significativa y puede haber sido inducida ya en tempranos períodos del desarrollo, aunque no necesariamente aparecerá en todos los pacientes.

Alteraciones genéticas variadas han sido observadas en pacientes esquizofrénicos, en genes relacionados a la mielina y a las proteínas de adherencia sináptica producidas por los oligodendrocitos, que consecuentemente, alterarían la fuerza de la unión sináptica y el tránsito del impulso eléctrico por las mismas.

Alteraciones de la estructura de las capas corticales, que podrían ser consecuencia de fallas en la migración neuronal durante el período embrionario debido a defectos en las neuronas o en la glía radial a nivel de moléculas guías u otras causas entre las cuales se puede contar la hipótesis viral.

Alteraciones en el número o actividad de los astrocitos que producirían, desde alteraciones tróficas en las neuronas por deficiencia de soporte metabólico y/o disminución en la liberación de factores de crecimiento, hasta alteraciones de la regulación de los neurotransmisores por déficits de recaptación y metabolización o de deficiencias en la producción y liberación de co-agonistas de los NMDAr.

Alteraciones en el tamaño del soma de las neuronas piramidales y reducción de sus arborizaciones dendríticas en las áreas cerebrales en que concomitantemente el número de oligodendrocitos está disminuido.

Alteraciones en los astrocitos, expresadas en la disminución del tamaño y extensión de los procesos astrocitarios (end-feet), con la consecuente disminución del contacto de estos, con los cuerpos neuronales, que obviamente también acarrearía perturbaciones en el transporte e intercambio de sustancias a través de los mismos con las neuronas. La densidad de los núcleos astrocitarios se encuentra conservada, lo que sugeriría conservación del número de células. También, es sugerido por el aumento de la concentración de GFAP en los cuerpos astrocitarios, que podría haber fallas de transporte y/o utilización de substratos. Esto podría asociar las perturbaciones del contacto con las neuronas con la alteración del soporte trófico a las mismas.

Alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica debido a factores neuronales y/o gliales que comprometerían los mecanismos de liberación, recaptación y metabolización del glutamato y el trastorno de producción y liberación de co-activadores del NMDAr (D-serina) por los astrocitos.

Lamentablemente, todos estos estudios, a pesar de ir desvendándonos importantes elementos participantes en la SCHZ, son todavía insuficientes para abarcar la enfermedad en su totalidad. Ninguno de los factores conocidos en la actualidad es exclusivo o determinante, solo son predisponentes, pues no están presentes en la totalidad de los pacientes, y es más, pueden hallarse en individuos sanos. Ahora bien, hoy en día, los conocimientos crecientes sobre la asociación glía-neurona en una unidad funcional han abierto una rica brecha para que la investigación pueda explorar los laberintos de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- (1*) Kaplan y Sadock – Sinopsis de Psiquiatría – 10ª.Edición.
- (2*) Bear, Mark F. y cols. -- Neurociencia, La Exploración del Cerebro – 3ª.Edición.
- (3*) Tsapakis y Travis – Glutamate and psychiatric disorders – Advances in Psychiatric Treatments (2002), vol.8, pp.189-197
- (4*) Cotter, D.R. y cols. – Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: The evidence and Implications – Brain Research Bulletin, vol. 55, nro. 5, pp. 585-595, 2001.
- (5*) Vostrikov, V.M. y cols. – Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders – Schizophrenia Research, 2007
- (6*) Uranova, N.A. y cols. – Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and Mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium – Schizophrenia Reserch, 2003.
- (7*) Rajkowska, G. y cols. – Layer-specific reductions in GFAP-reactive astroglia in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia – Schizophrenia Research -- 2002
- (8*) Mitkus, S y cols. –Expression of oligodendrocytes-associated genes in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia – Schizophrenia Research, 2007.
- (9*) Shi, J. y cols. – Allelic association of G72/G30 with schizophrenia and bipolar disorders: A Comprehensive meta-analysis – Schizophrenia Research – 2007.
- (10*) Katsel, P. y cols. – Variations in myelin and oligodendrocyte-related gene expression across multiple brain regions in schizophrenia – Schizophrenia Research, 2005.