

MECANISMOS MOLECULARES Y MORFOFISIOLÓGICOS EN LA ESQUIZOFRENIA

Autores: Anabel, Cepero Rodriguez¹, José Esteban Pacheco González ², Yaelinda Sánchez Benavidez ³

¹ Bioquímica, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, ² Licenciado en Enfermería, Departamento de Enfermería, ³ Licenciada en Enfermería, Departamento de Enfermería.

¹ Facultad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

² Hospital Psiquiátrico "Manuel Fajardo Rivero", Granma. Cuba

³ Policlínico docente "Emilio Daudinot Bueno", Guantánamo. Cuba

e-mail anabelcepero20@gmail.com

Resumen

Introducción: La esquizofrenia esta conformada por un grupo de trastornos psicóticos funcionales que aparecen en edades tempranas de la vida en los que predominan la distorsión de la realidad y las alteraciones del pensamiento abstracto. Dentro de ellos los más comúnmente invocados son factores genéticos relacionados con la herencia, factores bioquímicos, factores psicológicos y neurofisiológicos, factores ambientales, factores sociales y cambios morfofisiológicos. **Objetivo:** Describir los mecanismos moleculares y morfofisiológicos que se presentan en la Esquizofrenia., **Desarrollo:** se plantean hipótesis relacionadas con la actividad de los neurotransmisores, fundamentalmente con la existencia de un exceso de actividad dopaminérgica (receptores de la Dopamina) o alteraciones en la serotonina o noradrenalina. La Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo se ha observado un aumento

de los ventrículos laterales y una disminución del volumen de la corteza cerebral.**Conclusiones:** Las tendencias actuales de las investigaciones farmacológicas para la esquizofrenia se enfocan en fármacos que activen cascadas moleculares , que incluyen la activación de las quinasas dependientes de AMPc, fosforilación de receptores N-metil-D-Aspartato al glutamato y otras proteínas relacionadas con receptores dopaminérgicos, así como la inducción de genes de respuesta rápida y modificaciones en la expresión de neuropépticos estriales del Sistema Nervioso Central.

Introducción

La esquizofrenia esta conformada por un grupo de trastornos psicóticos funcionales que aparecen en edades tempranas de la vida en los que predominan la distorsión de la realidad y las alteraciones del pensamiento abstracto. Evoluciona por brotes o de forma continua hacia la cronicidad, deteriorando la personalidad del sujeto y sus capacidades intelectuales.

Los investigadores coinciden en que no existe una causa única de la esquizofrenia, sino que su aparición resulta de la combinación de factores biológicos, psicológicos y culturales, los mismos que configuran la personalidad en circunstancias normales. Es por esto que se invocan múltiples factores que influyen en la aparición de la enfermedad; por eso decimos que su etiología es multifactorial. Dentro de ellos los más comúnmente invocados son factores genéticos relacionados con la herencia, factores bioquímicos, factores psicológicos y neurofisiológicos, factores ambientales, factores sociales y cambios morfofisiológicos.

En la actualidad las líneas investigativas centran la atención en la bioquímica de la enfermedad. En el suero de los pacientes afectados se han encontrado sustancias anormales que no se encuentran en el de las personas sanas, lo cual hace pensar en la existencia de un trastorno metabólico interno del propio paciente. Un grupo de estas sustancias, muy parecidas a la morfina sintética, son varias veces más potentes que ella y se le denominan endorfinas. Al parecer

estas sustancias se relacionan con los síntomas alucinatorios, delirantes, etcétera.

A pesar de las avanzadas investigaciones realizadas sobre los trastornos psicóticos, son insuficientes los conocimientos acerca de los mecanismos moleculares de esta patología de alta incidencia en el mundo y en Cuba.

Objetivo: Describir los mecanismos moleculares y morfofisiológicos que se presentan en la Esquizofrenia.

Desarrollo:

La Esquizofrenia posee una etiología multifactorial. Dentro de ellos se encuentran los moleculares y morfofisiológicos como son:

Factores genéticos: Relacionados con la herencia. Se han hecho estudios en los cuales se puede observar que en la familia de los esquizofrénicos hay una tendencia a padecer la enfermedad; existe riesgo a padecer la esquizofrenia de acuerdo al grado de parentesco (carga genética). Por ello es importante conocer los antecedentes familiares al entrevistar un caso presumible de este diagnóstico. También se habla de la existencia de un gen recesivo de penetración incompleta.

Factores bioquímicos: En la actualidad las líneas investigativas centran la atención en la bioquímica de la enfermedad. En el suero de los pacientes afectados se han encontrado sustancias anormales que no se encuentran en el de las personas sanas, lo cual hace pensar en la existencia de un trastorno metabólico interno del propio paciente.

Un grupo de estas sustancias, muy parecidas a la morfina sintética, son varias veces más potentes que ella y se le denominan endorfinas. Al parecer estas sustancias se relacionan con los síntomas alucinatorios, delirantes, etcétera. 1

Más recientemente se plantean hipótesis relacionadas con la actividad de los neurotransmisores, fundamentalmente con la existencia de un exceso de actividad dopaminérgica (receptores de la Dopamina) o alteraciones en la serotonina o noradrenalina.

Cambios morfofisiológicos: La creación de toda una serie de técnicas modernas para observar no sólo la estructura del cerebro sino también su funcionamiento, han permitido observar cambios en los pacientes esquizofrénicos. Por ejemplo, en la Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo se ha observado un aumento de los ventrículos laterales y una disminución del volumen de la corteza cerebral.

En la Resonancia Magnética (RMN) se ha encontrado una disminución de la amígdala y del hipocampo. La Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) ha arrojado una disminución de la actividad de los lóbulos frontales y un aumento de la actividad de los ganglios basales, entre otros estudios.

La esquizofrenia paranoide es la más frecuente, posee un debut tardío (después de la adolescencia, es menos deteriorante y predominan las alteraciones del pensamiento fundamentalmente de su contenido con delirios paranoides (de referencia, daño o perjuicio, persecución, influencia) y sensoriales con alucinaciones auditivas y visuales por lo general, desrealización, transformación, despersonalización, trastornos del esquema corporal, etcétera.

Aparecen en los pacientes trastornos del curso del pensamiento (disgregación o incoherencia en casos muy deteriorados) y afectividad tomada con aplanamiento afectivo, disociación ideoaffectiva o ambivalencia afectiva.¹

Para poder establecer terapias dianas farmacológicas urge indagar sobre los mecanismos moleculares de dicha patología, se asocian mecanismos semejantes a la Enfermedad del Parkinson donde ocurren afectaciones a receptores de Dopamina y apoptosis celular.

Mecanismos moleculares.

La esquizofrenia se encuentra según recientes estudios asociada a afecciones en los receptores de dopamina debido a la disquinesia que presenta los pacientes de forma frecuente.

La pre-neurotóxica MPTP, inhibidor del complejo I de la cadena de respiratoria mitocondrial, es un compuesto con efectos parkinsonianos que se ha convertido

en el prototipo de como una toxina endógena o exógena, puede contribuir al desarrollo de enfermedades neurodegenerativa.

El mecanismo por el cual MPTP provoca la muerte celular es complejo y se destacan diferentes factores alteración mitocondrial producción de radicales libres, incremento del calcio intracitoplasmático, excitotoxicidad, apoptosis celular.²

La 6 - OHDA es un agente neurotóxico que ha sido implementado para el desarrollo de modelos experimentales de enfermedades neurológicas como EP, este modelo inducido en ratas, constituye una posible herramienta de diagnóstico e investigación de enfermedades neurológicas, que aún son insuficientes descritas como la esquizofrenia.

Este modelo aborda la fisiopatología de la degeneración dopaminérgica y para la evaluación de nuevas opciones terapéutica.³

La 6 - OHDA, no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), por lo no debe ser inyectada en el sistema nervioso central (SNC). La acumulación selectiva de esta toxina en los receptores dopaminérgica causa la muerte de las neuronas por estrés oxidativos.

La destrucción unilateral masiva de la innervación dopaminérgica por inyección estero tóxica de 6 - OHDA, resulta un síndrome asociado caracterizado bioquímicamente por depleción casi total de la DA en el cuerpo estriado lateral a la lesión.

A demás trae por consecuencia un déficit crónico y lateralizado en la conducta de los animales, que incluye asimetría bilateral, actividad rotatoria espontanea que se ve incrementada con el uso de diferentes agonistas dopaminérgico e indiferencia sensomotora a los estímulos aplicados sobre el lado contralateral del cuerpo.

Las cuantificaciones de las rotaciones por D- anfetaminas constituye la prueba conductual más ampliamente usada y mejor caracterizada para evaluar el modelo EP en ratas.

Un animal se considera completamente lesionado cuando se ha perdido más de 90 % de la dopamina total.

La magnitud de la depleción dopaminérgico es estimada a partir del número de rotaciones completas (360 grados) por minutos, inducido tanto por D - anfetaminas como por apomorfina.

Se ha demostrado que cuando la D - anfetamina es capaz de inducir más de 7 vueltas por minuto y la apomorfina mas de 150 vueltas por minutos en 45 minutos.

Factores neurogenéticos

Se han evaluado en Cuba marcadores cognitivos como endofenotipos mediante un estudio de asociación familiar , donde se analizan los potenciales relacionados a eventos N200,P300,N400 y las redes neuronales de la atención en pacientes de y familiares de 60 familias con esquizofrenia múltiple.1,4

Los pacientes con esquizofrenia paranoide y sus familiares presentan un déficit de atencional específico que sugiere la presencia de un marcador endofenotípico.

Las búsquedas genómicas en dichos pacientes sugieren que locis de los cromosomas 5q,6q,8p,13p y 22p podrían contener genes de predisposición a la enfermedad.5,6

Existe una hipótesis general que plantea que los síntomas son propiedades que emergen de las anomalías subyacentes en el procesamiento de información cerebral y que son el resultado de componentes hereditarios asociados.

El modelo poligénico Gottesman supone que diferentes factores genéticos cuantitativos fundamentan los diferentes subtipos y puede ser más simple que el complejo fenotípico clínico del trastorno.7

Un marcador biológico estudiado que muestra alta heredabilidad son los Potenciales Relacionados a Eventos .estos constituyen cambios de voltaje que se registran en el cuero cabelludo en respuesta a la presentación de un estímulo o a la ejecución de una tarea mental.8

La alteración genética, consiste en la supresión de la onda P50 como marcador de riesgo neurobiológico, las evidencias fundamentales muestran una unión del déficit en la supresión del potencial P50 al cromosoma 15q 13-14 del receptor alfa 7 nicotínico, que codifica la síntesis de acetil colina.

Las anomalías en los movimientos oculares de persecución lenta también se han asociados a endofenotipos, asociados al cromosoma 6p 21-23.8-10

Terapéutica y nuevas tendencias farmacológicas.

Se pudiera proponer como diana de terapia de fármacos que activen cascadas moleculares, que incluyen la activación de las quinasas dependientes de AMPc, fosforilación de receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA) al glutamato y otras proteínas relacionadas con receptores dopaminérgicos, así como la inducción de genes de respuesta rápida y modificaciones en la expresión de neuropépticos estriales del Sistema Nervioso Central.

Conclusiones

Las hipótesis actuales sobre los mecanismos moleculares de la esquizofrenia están relacionadas con la actividad de los neurotransmisores, fundamentalmente con la existencia de un exceso de actividad dopaminérgica (receptores de la Dopamina) o alteraciones en la serotonina o noradrenalina.

La destrucción unilateral masiva de la inervación dopaminérgica por inyección estero tóxica de 6 - OHDA, resulta un síndrome asociado caracterizado bioquímicamente por depleción casi total de la DA en el cuerpo estriado lateral a la lesión.

Las tendencias actuales de las investigaciones farmacológicas para la esquizofrenia se enfocan en fármacos que activen cascadas moleculares , que incluyen la activación de las quinasas dependientes de AMPc, fosforilación de receptores N-metil-D-Aspartato al glutamato y otras proteínas relacionadas con receptores dopaminérgicos, así como la inducción de genes de respuesta rápida y modificaciones en la expresión de neuropépticos estriales del Sistema Nervioso Central.

Bibliografía

1. Guerra L.S. La asociación familiar de marcadores psicofisiológicos en la esquizofrenia paranoide. Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas. 2011
2. Pavón N. Efecto de la inactivación de los receptores dopaminérgicos D₂ y de la manipulación del núcleo subtalámico sobre la conducta motora en modelos de hemiparkinsonismo en roedores. Tesis para optar al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas. 2006
3. Esquizofrenia. Graber M. Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Campus Sur. Universidad de Chile. 2003
4. Rodríguez O. Salud Mental Infanto- Juvenil. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, 2005.
5. Manual de psiquiatría "Humberto Rotondo". Perales, Alberto, ed.
6. GINSBERG, G.I., "Psychiatric History and Mental Status Examination" Capítulo 12.2. En: Kaplan, H., y Sadock, B.J., Comprehensive Textbook of Psychiatry-IV. Cuarta Edición, Baltimore Williams & Wilkins, 1985.
7. Rotondo, H., Métodos de Exploración y Diagnóstico Psiquiátrico. Lima, Mimeo.- Dpto. Psiquiatría U.N.M.S.M., 1973.
8. Beckmann H. The genetic heterogeneity of "schizophrenia". World J Biol Psychiatry 2009; 1(1):35-41.
9. Fuller TE. Familial and genetic mechanisms in schizophrenia. Brain Research Reviews 2008; 31:113-117.
- 10.6. Karayiorgou M. Genetic aspects of schizophrenia. Clinical Neuroscience Research 2006; 1:158-163.
11. Winterer G, Egan MF, Rädler T, Coppola R, Weinberger DR. Event-Related Potentials and Genetic Risk for schizophrenia. Biol Psychiatry 2001; 50:407-417.
12. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. Science 1996; 273:1516-1517. 9. Kelsoe JR, Ginns EI, Egeland JA.

