



### TEMA 2

#### NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

#### NEUROBIOLOGY OF THE SCHIZOPHRENIA

Elieser López Cabezas

[elieserlopez1980@gmail.com](mailto:elieserlopez1980@gmail.com)

Esquizofrenia, neurobiología

Schizophrenia, neurobiology.

### RESUMEN

**Introducción:** Desde que Kandel descubriera que los trastornos psiquiátricos se fundamentan en un daño orgánico a nivel molecular, la neurobiología de la Esquizofrenia ha ido tomando el lugar que le corresponde, por eso es importante divulgarla entre la comunidad científica y la no entendida, para así desmitificar uno de los trastornos mentales con más trasfondo peyorativo.

**Objetivo:** Determinar los aspectos de la neurobiología más importantes en la Esquizofrenia.

**Métodos:** Revisión temática basada en la bibliografía especializada, que posee información vigente y relevante sin importar el año de su publicación. La búsqueda se realizó en las bases de datos: Intramed, Pubmed, Google Académico, Cochrane y Medline, utilizando descriptores en español, inglés y francés. Fueron consultados, además, libros, manuales y protocolos impresos sobre el tema, tanto de nuestro país como foráneos.

**Desarrollo:** La neurobiología en la Esquizofrenia incluye los estudios genéticos, imagenológicos, de los neurotransmisores y otros como los potenciales evocados y el electroencefalograma.

## NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

**Conclusiones:** Los descubrimientos neurobiológicos han abierto un camino amplio en el estudio de la Esquizofrenia, por tanto, se ha podido retomar opciones para su mayor comprensión, que hace apenas unas décadas parecían descabelladas

### ABSTRACT

**Introduction:** Since Kandell wrote about organic damage in psychiatric diseases the neurobiology as relevant than other scientific wave. For that reason it is important to say at the people all about this.

**Objective:** The objective of this investigation was to determine the neurobiology principles in Schizophrenia.

**Methods:** Thematic review based on the literature, which has current and relevant information regardless of the year of publication. The search was conducted in the databases: Intramed, Pubmed, Google Scholar, Cochrane, and Medline, selected descriptors in Spanish, English and French. We used classic and recent bibliography for a major compression of these issues.

**Development:** The neurobiology in Schizophrenia include: genetics studies, evocated potentials, neurotransmission studies, neuroimagenology and the electroencephalogram.

**Conclusions:** The neurobiology has a way in the study of Schizophrenia for use many options. At time to improve the evolution of Schizophrenia's concepts.

### INTRODUCCIÓN

El estudio de la Esquizofrenia, ha tenido un avance exponencial en los últimos cincuenta años. Desde la descripción por Kraepeling de la Demencia Precoz, hasta los descubrimientos de Kandel, sobre la base orgánica de los trastornos psiquiátricos, se ha andado mucho. A pesar de esto, la etiopatogenia de la Esquizofrenia, no ha sido aclarada de manera definitiva, pero se han citado, factores biológicos, genéticos y medioambientales.<sup>1, 2</sup>

## NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

En la década del 50 del pasado siglo, la escuela de Palo Alto California, conformó la teoría de la madre esquizofrenizante, que era aquella que creaba, mediante la comunicación oral y extraverbal un doble vínculo con el hijo, que con el tiempo debutaba con dicha condición. Esta tesis se ha descartado por completo, pero fue motivo de gran interés para los psiquiatras de la época.<sup>3,4</sup>

También se ha dicho que el ambiente complejo, relacionado a familias disfuncionales, pobres, con malas condiciones de la vivienda, puede favorecer la aparición de la psicosis, sin embargo estudios con gemelos y de adopción, no han aclarado del todo esta posibilidad. Por otra parte, Kandel, en sus monografías, aclara que el ambiente sí influye en la concentración de los neurotransmisores, que a su vez, parecen tener una relación directa con el origen de los trastornos psiquiátricos.<sup>3</sup>

Cada escuela ha aportado sus ideas a las definiciones en relación con la etiología psiquiátrica. Los psicodinámicos, hablan de situaciones problemáticas en el inconsciente, los conductistas, tratan de ir con la experimentación psicológica a la raíz del problema y sus manifestaciones comportamentales, los existencialistas, ven lo que se refleja en el aquí y el ahora, en las emociones, la catarsis, los sistémicos piensan que está vinculado el origen a los problemas familiares, basados en las teorías de la comunicación y de los sistemas, y los integradores, zanján la cuestión, arguyendo que la causa de este padecimiento es multifactorial.<sup>3</sup>

En la actualidad, algunos investigadores, han escrito la teoría de redes, que informa con claridad, una posible etiología sobre todo, de los trastornos neuróticos, pero que al mismo tiempo se les ha dificultado, realizar una interpretación de las psicosis, por lo que tampoco es fiable hasta el momento en la Esquizofrenia.<sup>5,6</sup>

Precisamente por lo complejo de este tema, en la literatura científica, hemos decidido abordar la neurobiología de la Esquizofrenia, para de alguna forma, determinar los aspectos más relevantes y por tanto, despejar el camino y ayudar de este modo a que se haga un enfoque más centrado en las futuras investigaciones.

# NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

## OBJETIVO

Determinar los aspectos de la neurobiología más importantes en la Esquizofrenia.

## MÉTODOS

Revisión temática basada en la bibliografía especializada, que posee información vigente y relevante sin importar el año de su publicación. La búsqueda se realizó en las bases de datos: Intramed, Pubmed, Google Académico, Cochrane y Medline, utilizando descriptores en español, inglés y francés. Fueron consultados, además, libros, manuales y protocolos impresos sobre el tema, tanto de nuestro país como foráneos.

## DESARROLLO

Ahora comenzaremos con el análisis de los aspectos más importantes de la Neurobiología de la Esquizofrenia.

### Genética

Se ha establecido, por numerosos autores que la Esquizofrenia tiene una alta heredabilidad. Se sabe, por estudios con gemelos, que en el caso de que uno de los padres tenga el trastorno, la posibilidad en cada embarazo de que el hijo o hija lo padezca es de un 40%, mientras que se eleva al 60%, si ambos progenitores la padecen. Además, se han detectado dificultades en varios genes y cromosomas involucrados, entre ellos: DISC 1, GRM 3, COMT, NRG 1, RGS 4 Y G72; y 1q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q y 22q.<sup>7,8,9</sup>

Se han realizado estudios con familiares y se ha detectado que mientras mayor es el grado de parentesco con el paciente esquizofrénico, mayor es la posibilidad de que se padezca en alguna etapa de la vida, de ahí que los nietos tengan menos probabilidad y los hijos, la mayor.<sup>7-10</sup>

## NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

### Factores medio-ambientales

El medio ambiente, como veníamos diciendo, interactúa con los genes y los modifica. Se conoce que los siguientes elementos están muy vinculados al origen de la Esquizofrenia:

- ✓ Estación de Nacimiento: Los nacidos en invierno, tiene un 10% de posibilidad de padecer la Esquizofrenia, mayor que los nacidos en verano, relacionado a su vez con una exposición de la madre a la gripe, en esta época del año. <sup>7, 8, 10</sup>
- ✓ Infecciones: Además de la gripe, también pueden influir en el desarrollo del sistema nervioso central, la rubeola, la polio, la varicela, el herpes virus y la meningitis durante la infancia. <sup>7, 8, 10</sup>
- ✓ Complicaciones perinatales: Los problemas presentados durante el embarazo, el parto y el desarrollo psicomotor del niño(a), son un factor de riesgo para presentar la Esquizofrenia. Un aspecto a destacar es la edad, tanto avanzada como la de aquellos padres muy jóvenes o adolescentes, pues se ha visto la aparición de la psicosis con frecuencia en sus descendientes. <sup>7, 8, 10</sup>
- ✓ Cannabis: Es un hecho, la marihuana es la droga que con más facilidad lleva a una persona a la Esquizofrenia. <sup>11, 12</sup>
- ✓ Urbanismo: Los pacientes que viven en zonas urbanas, tienen más posibilidades de debutar con Esquizofrenia, que los que tienen su residencia en zonas rurales. <sup>7, 8</sup>

### Neurotransmisión en la Esquizofrenia

#### Tesis dopaminérgica

Es la más aceptada. Sostiene que los síntomas de la Esquizofrenia se deben a un exceso de dopamina o a una elevada sensibilidad a este neurotransmisor. Se basa en que los fármacos que alivian la sintomatología, sobre todo, del tipo positiva (delirios, alucinaciones, despersonalización, etc.), son los que actúan a nivel de los receptores D2 de este neurotransmisor, como antagonistas. <sup>3, 4, 8</sup>

## NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

Las vías dopaminérgicas involucradas, más importantes, son:

**Mesolímbica:** Va desde el área tegmental ventral del meséncéfalo hasta el núcleo accumbens, formando parte del circuito de recompensa.

En teoría, se podría explicar la producción de los ya citados síntomas positivos. Sin embargo, también está involucrado en la producción de sentimientos y emociones, por lo que quizás tenga que ver con los síntomas negativos, en este caso, habría una hipoconcentración de la dopamina. La hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas de esta vía puede desempeñar un papel en las conductas agresivas y hostiles de la Esquizofrenia, sobre todo si hay un pobre control serotoninérgico. <sup>7,8</sup>

**Mesocortical:** Proyecta desde el área tegmental ventral a córtex prefrontal ventromedial y dorsolateral, tiene que ver con los síntomas negativos, por la hipofunción dopaminérgica a este nivel. <sup>4,7</sup>

**Nigroestriada:** Va desde la sustancia negra del troncoencéfalo a los ganglios basales o estriado. Está intacta en la Esquizofrenia no tratada, pero como forma parte del sistema extrapiramidal, es la causante de las reacciones adversas extrapiramidales en los pacientes que usan antipsicóticos, sobre todo, del tipo clásico como el haloperidol, la flufenazina, entre otros. <sup>4,7</sup>

### Hipótesis Glutamatérgica

Los mecanismos propuestos para explicar la mediación del glutamato en la Esquizofrenia encuentran su fundamento en la neurotoxicidad inducida por este neurotransmisor y su interacción con la dopamina. Vías del glutamato que se mencionan en la etiopatogenia de la Esquizofrenia: <sup>4,7</sup>

*Vías corticotroncoencefálicas:* Vía que tiene un papel esencial en la regulación de liberación de neurotransmisores.; núcleos del rafe: responsables de la neurotransmisión serotoninérgica, *locus coeruleus:* encargado de la neurotransmisión noradrenérgica, sustancia negra: con neurotransmisión dopaminérgica, área tegmental ventral: actúa indirectamente en esta área a través de interneuronas inhibitorias gabaérgicas, frenando de esta manera la vía dopaminérgica mesolímbica con una inhibición tónica de la liberación de dopamina. <sup>4,7</sup>

## NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

Vía córtico-estriada y córtico-accumbens y vías tálamocorticales: Las dos primeras forman parte del brazo descendente del haz cortico-estriado-tálamocortical, mientras que las terceras constituyen el brazo ascendente de vuelta del mismo. Aquí se provoca la reducción de la función inhibitoria del filtro talámico, lo que puede dar lugar a un exceso de información sensorial en el córtex, apareciendo de esta manera síntomas positivos, negativos y cognitivos de la Esquizofrenia. <sup>4,7</sup>

Vías corticotálámicas: Es una vía glutamatérgica que aporta entradas sensoriales al tálamo desde el córtex. <sup>4,7</sup>

Vías corticocorticales: Las neuronas piramidales se conectan entre sí mediante glutamato. Teniendo en cuenta la hipótesis de la Esquizofrenia del receptor glutamatérgico hipofuncionante, existiría una comunicación corticocortical disfuncional caótica, pudiendo dar lugar a la aparición de síntomas de Esquizofrenia. <sup>4,7</sup>

Por último, hacer mención a la hipótesis excitotóxica de la Esquizofrenia que propone la neurodegeneración como resultado de una excesiva neurotransmisión excitadora glutamatérgica, para explicar el curso en declive de esta enfermedad. Esta excitotoxicidad parece ser la vía final común de muchos trastornos neurodegenerativos neuropsiquiátricos. <sup>4,7</sup>

Otros sistemas que pudieran estar afectados son el serotoninérgico, gabaérgico y colinérgico, así como neuropéptidos, receptores adrenérgicos y mensajeros secundarios. <sup>13</sup>

### NEURODESARROLLO

La hipótesis del neurodesarrollo plantea que los sujetos esquizofrénicos, sufren daño cerebral durante la etapa del neurodesarrollo, ya sea por factores genéticos, biológicos o ambientales y que luego ante situaciones de estrés en la adolescencia tardía o la juventud temprana, lo que ya estaba funcionando mal, se desorganiza aún más y se produce el primer brote psicótico, todo relacionado con un deficiente control cortical de la actividad dopaminérgica subcortical. Además, puede producirse daños por excitotoxicidad, antes señalados, que provocarían la apoptosis programada de neuronas. <sup>14,15</sup>

## NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

### **Neuroimágenes**

Se han encontrado algunos hallazgos en las neuroimágenes tanto estructurales como funcionales, pero tienen un carácter inespecífico, algunos de ellos son: aumento del tamaño de los ventrículos laterales, alteraciones del lóbulo temporal, disminución del hipocampo y reducción de la sustancia gris prefrontal, entre otros. <sup>4,7</sup>

### **Electroencefalograma (EEG)**

Se han encontrado datos específicos, como son variaciones en las ondas alfa1, alfa2, delta y theta en función del predominio de síntomas positivos o negativos. Los pacientes con Esquizofrenia tienen asimetrías interhemisféricas que se han visto reflejadas en estudios con EEG, comprobándose que aumentan con el tiempo de evolución y la existencia de síntomas negativos. <sup>4,7</sup>

### **Potenciales evocados**

Existen alteraciones en la onda P50 que podrían reflejar una sobrecarga sensorial que les imposibilitaría discriminar la información importante, hecho que podría relacionarse con la aparición de las alucinaciones auditivas. Este descubrimiento ha sido un hallazgo consistente, que ha sido propuesto como el marcador biológico mejor establecido para diferenciar sujetos sanos de afectados por Esquizofrenia. <sup>4,7</sup>

### **Neuropsicología Computacional**

La neuropsicología computacional es una ciencia que, a través de fórmulas matemáticas, hace un análisis de los fenómenos neuropsicológicos. Los científicos de esta rama de la neuropsicología, establecen una hipótesis de desconexión neuronal en la Esquizofrenia, que se traduce en una plasticidad sináptica anormal. <sup>16</sup>



## NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

### CONCLUSIONES

Los descubrimientos neurobiológicos han abierto un camino amplio en el estudio de la Esquizofrenia, por tanto, se ha podido retomar opciones para su mayor comprensión, que hace apenas unas décadas parecían descabelladas, como la neuropsicología computacional, que a través de algoritmos matemáticos analiza los fenómenos neuropsicológicos del cerebro y promete ser parte del futuro de las neurociencias. En definitiva, hasta hoy, se desconoce la etiología de la Esquizofrenia, pero de seguro comprende agentes ambientales, biológicos y genéticos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. González Menéndez R. Historia de la Psiquiatría. En: Ponencia en el Congreso PsicoHabana 2018. La Habana: Palacio de las Convenciones. 2018.
2. González Menéndez R. Neurotransmisión cerebral. En: Ponencia en el Congreso PsicoHabana 2018. La Habana: Palacio de las Convenciones. 2018.
3. González Menéndez R. Terapéutica psiquiátrica Integral. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2008.
4. Camacho Parra A. Esquizofrenia. En: Herrera Huerta C A. Coordinador Editorial. Compendio de Psiquiatría Clínica. México: Asociación Ibero-latinoamericana de Neurociencias y Psiquiatría; 2020.
5. Fonseca-Pedrero E. Análisis de redes en Psicología. Papeles del Psicólogo [Revista en Internet] 2018. [Fecha de acceso 11 de Octubre de 2021]. 39(1): 1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.23923/pap.psico12018.2852>.
6. Borsboom D. Una teoría de redes de los trastornos psiquiátricos. Revista Oficial de la Asociación Mundial de Psiquiatría. Edición en español. Artículo especial. 2017. 15(1). p.5-13.
7. Freudreich O., Brown H E., Holt D J. Psicosis y Esquizofrenia. En: Massachusetts General Hospital. Editor. Tratado de Psiquiatría Clínica. USA: Massachusetts General Hospital; 2018.

## NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

8. Saiz Ruiz J., Vega Sánchez D C de la, Sánchez Páez P. Bases neurobiológicas de la Esquizofrenia. Clínica y Salud. [Revista en Internet] 2010. [Fecha de acceso 11 de octubre de 2021] 21(3): 235-54. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180615360004>.
9. Paula-Pérez I. Convergencias y divergencias genéticas, neurológicas y ambientales entre el Autismo y el espectro de la Esquizofrenia. Anuario de Psicología. [Revista en Internet] 2018. [Fecha de acceso 11 de octubre de 2021]. 48: 105-112. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.anpsic.2018.11.001>.
10. Líceá Amador A G., Robles Saavedra D., Díaz Garfía C X., Juárez Chávez J. Trastorno psiquiátrico- esquizofrenia. TEPEXI, Boletín científico de la Escuela Superior Tepeji del Río. [Revista en Internet] 2019. [Fecha de acceso 11 de octubre de 2021]. 11(1): 34-39. Disponible en: <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/tepexi/issue/archive>.
11. Enríquez-Sánchez H., Ochoa-Madrigal M. G., Espectro de la Esquizofrenia en niños y adolescentes. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. [Revista en Internet] 2019. [Fecha de acceso 11 de octubre de 2021]. 62(4): 1-15. Disponible en: <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2019.62.4.02>.
12. Díaz-Soto C M., Castaño-Pérez G A., Pineda Salazar D A. Cannabis, Esquizofrenia y cognición, aportes de la conectividad cerebral. Revista Adicciones. 2020. XX(X). p. 1-10.
13. Kegeles L. The role of GABA in the neurobiology of Schizophrenia : preclinical, clinical and neuropathology update. En: Ponencia del International Congress on Schizophrenia Research. USA; 2018.
14. Candela Antón C., Cejudo Ruiz A. ¿Es la poda sináptica una de las causas de la Esquizofrenia? En: Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Editor. Libro de las comunicaciones premiadas. Madrid: Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. 2021. p.79-86.
15. Jiménez Pérez M. Influencia de la experiencia traumática infantil sobre la conectividad cerebral en pacientes con Esquizofrenia. [Tesis de pre-grado] Valladolid: Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid; 2017.

## NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

16. Remoneda Muñoz A. Revisión Teórica: Esquizofrenia desde la Neuropsicología Computacional. [Tesis de pre-grado] Illes Balears: Facultad de Psicología, Universitat de Illes Balears; 2021.