

---

---

# Sistemas de neurotransmisión, alteraciones neuroanatómicas y muerte celular en la esquizofrenia: actualización y perspectivas.

Hazael Avila-Rojas<sup>1</sup>, Hugo Sandoval-Zamora<sup>2</sup> e Iván Pérez-Neri<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. La Fama, Tlalpan. México DF. México.

<sup>2</sup>Dirección de Investigación. Instituto Nacional de Rehabilitación. Arenal de Guadalupe, México DF. México.

**Palabras clave:** alteraciones neuroanatómicas; apoptosis; astrocitos; cognición; estrés oxidante; muerte neuronal.

**Resumen.** La esquizofrenia incluye una alteración del juicio de realidad que se caracteriza por la presentación de ideas delirantes que pueden ir acompañadas de alucinaciones de alguna modalidad sensorial. Estos síntomas se presentan en la esquizofrenia, pero también pueden resultar de una amplia variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Asimismo, puede ser inducida químicamente. A pesar de que la presentación de psicosis es clínicamente similar, se desconoce si involucra mecanismos neurobiológicos distintos para cada situación. Los pacientes que sufren esquizofrenia no sólo exhiben diversas alteraciones neuroanatómicas sino, además, alteraciones en la neurotransmisión de diferentes sistemas. Actualmente, las teorías más aceptadas proponen una sobreactivación del sistema dopaminérgico y una hipofunción del sistema glutamatérgico. Adicionalmente, otros sistemas involucrados en la fisiopatología de la esquizofrenia son la vía del óxido nítrico, así como los sistemas GABAérgico, glicinérgico y serotoninérgico. Más aún, dichos sistemas interactúan entre sí modulando el desarrollo del sistema nervioso y la supervivencia de las células. Las alteraciones descritas en este artículo podrían formar una misma secuencia de eventos. La investigación en este campo habrá de enfocarse en dilucidar esa cadena para acercarse aún más a sus extremos inicial, que le da origen, y final, que tiene implicaciones terapéuticas.

---

Autor de correspondencia: Iván Pérez-Neri. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877; La Fama, Tlalpan. México DF 14430. México. Correo electrónico: ivanperezneri@hotmail.com

---

## Neurotransmitter systems, neuroanatomical pathology and cell death in schizophrenia: update and perspectives.

*Invest Clin 2016; 57(2): 217 - 230*

**Key words:** apoptosis; astrocytes; cognition; neuroanatomical alterations; neuronal death; oxidative stress.

**Abstract.** Schizophrenia is a thought disorder characterized by delusional thinking which may be accompanied by hallucinations involving any sensory modality. Schizophrenia may be associated with several neurologic and psychiatric disorders. Also, it may be induced by drugs. In spite of the similarity in psychoses symptomatology, it is unknown if it involves the same underlying neurobiologic mechanisms in those cases. Schizophrenic patients exhibit not only neuroanatomical alterations, but also, distortion of several neurotransmitter systems. Nowadays, the main theories in this regard involve dopaminergic hyperfunction and glutamatergic hypofunction. Additionally, other systems involved in the schizophrenia pathophysiology are the nitric oxide pathway as well as GABAergic, glycinergic and serotonergic systems. Furthermore, those systems interact with each other to modulate nervous system development and cell survival. The alterations described in this paper may be part of a single cascade of events. Research in this field should focus on the elucidation of this chain to find its limits, the initial stage that originates it, and the final stage that has therapeutic implications.

*Recibido: 04-09-2015. Aceptado: 03-03-2016*

### INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una alteración del juicio de realidad caracterizada por presentar ideas delirantes que pueden ir acompañadas de alucinaciones de alguna modalidad sensorial (1), frecuentemente visuales o auditivas (2). Puede resultar de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos (encefalitis viral, esclerosis múltiple). Asimismo, puede ser inducida químicamente (por fenciclidina, alcohol, anfetaminas) (3).

La identificación de los síntomas psicóticos no es complicada pero su clasificación no resulta simple. Se han desarrollado criterios para distinguir entre las categorías de trastornos psicóticos, basados en la duración, la disfunción, las sustancias de abuso relacionadas, la presen-

cia de depresión y de manía. A pesar de que su presentación es clínicamente similar, se desconoce si involucra mecanismos neurobiológicos distintos para cada situación.

Más allá de la identificación de los síntomas, muchos estudios buscan identificar sus causas. Múltiples factores genéticos contribuyen a la etiología de la esquizofrenia y, sin embargo, ninguno de ellos la explica satisfactoriamente (4,5).

Esto podría deberse a la variabilidad en la expresión de los genes, su penetrancia y su modulación por mecanismos intrínsecos y extrínsecos. Respecto de estos últimos, los factores ambientales también influyen sobre la incidencia de la esquizofrenia tanto a nivel prenatal como en la adultez temprana (6).

Dentro de los factores perinatales de riesgo se encuentran la hipoxia durante el nacimiento, las infecciones, el estrés y el déficit nutricional de la madre. Mientras tanto, los factores de la adultez temprana incluyen la exposición a sustancias de abuso, el nivel de urbanización y la migración de grupos étnicos (4).

Una vez que la combinación adecuada se presenta, las personas habrán de desarrollar, en algún tipo y magnitud, alteraciones de la percepción o del pensamiento que, dependiendo de sus características, pueden integrar un cuadro de esquizofrenia; para esto, es importante diferenciar los síntomas para identificar cuando se haya cruzado el umbral de la enfermedad mental.

### **Las ilusiones, las alucinaciones y las ideas delirantes**

Las alteraciones de la percepción y las del pensamiento pueden presentarse en sujetos considerados mentalmente sanos. Dado que, en este punto, el límite entre la salud y la enfermedad puede parecer difuso, cobra relevancia la caracterización de los síntomas de los trastornos mentales.

Respecto de la percepción, pueden presentarse ilusiones, que son percepciones malinterpretadas de un estímulo real que pueden ser experimentadas por varias personas. A diferencia de ello, las alucinaciones son percepciones aberrantes que se suscitan en ausencia de un estímulo real y que pocas personas experimentan (7-9). Estas últimas son características de la psicosis.

Las alucinaciones pueden ser auditivas o visuales (3); las auditivas, involucran voces que dicen palabras, frases cortas o hasta múltiples voces. Estas afectan al 70% de los pacientes esquizofrénicos. Mientras tanto, en las alucinaciones visuales se perciben puntos, figuras o personas; tienen una prevalencia del 56% en pacientes esquizofrénicos (10).

Se ha observado que las alucinaciones visuales raramente ocurren sin alucinaciones au-

ditivas previas; por otro lado, las alucinaciones auditivas comúnmente se experimentan sin alucinaciones visuales (2). Además, las alucinaciones no están asociadas a una sola enfermedad e incluso individuos sanos pueden experimentarlas después de un evento trágico. De este modo, se desconoce si las alucinaciones se generan por mecanismos similares en cada caso (7).

Por otro lado, las ideas delirantes se relacionan con experiencias como ser perseguido, padecer otra enfermedad, estar poseído, tener poderes o alguna identidad secreta. No obstante, los pacientes que la padecen no son conscientes de su condición (3,11).

Actualmente, se entiende que estas alteraciones resultan de algún déficit neurobiológico, pero su naturaleza se desconoce. Se acepta que pueden estar relacionadas con fallas en diversos sistemas de neurotransmisión que podrían generarse incluso desde la gestación, dando lugar a múltiples cambios en la estructura cerebral.

### **Las alteraciones neuroanatómicas**

Los pacientes esquizofrénicos exhiben anomalías neuroanatómicas que incluyen un alargamiento de los ventrículos laterales y la pérdida de volumen de las cortezas prefrontal y temporal, además del hipocampo, la amígdala y el tálamo (12,13). Asimismo, los sujetos con riesgo a desarrollar esquizofrenia también presentan anomalías en la materia gris. Estudios de resonancia magnética revelaron una reducción adicional de la materia gris una vez establecida la enfermedad. A partir de ello se ha sugerido que el tratamiento antipsicótico podría causar dichas alteraciones (4,5,14).

Algunas alteraciones pueden observarse también a nivel microscópico. Se ha descrito una reducción de marcadores sinápticos y del neuropilo, como las espinas dendríticas, la longitud de las dendritas, y el volumen del soma en neuronas de la corteza prefrontal; la densidad de neuronas en las cortezas prefrontal y anterior del cíngulo. Este conjunto de evidencias sugiere

que la interrupción del circuito cortical forma parte del déficit central (15).

Estas evidencias muestran el sustrato neurobiológico de la esquizofrenia, y sugieren la disfunción de los mecanismos que regulan el desarrollo y la supervivencia neuronales: los sistemas de neurotransmisión.

### **Los sistemas de neurotransmisión**

Los pacientes que sufren esquizofrenia no sólo exhiben alteraciones en la neuroanatomía sino, además, en la transmisión sináptica. Se han desarrollado teorías para explicar cómo estas alteraciones repercuten en el desarrollo y la intensidad de la enfermedad. Actualmente, las más aceptadas son la sobreactivación del sistema dopaminérgico y la hipofunción del glutamatérgico (16-18).

Adicionalmente, otro componente que ha sido vinculado al procesamiento fisiopatológico de la esquizofrenia es el óxido nítrico (NO), así como los sistemas GABAérgico, glicinérgico, serotoninérgico y colinérgico (19).

Aun con el paso de los años, la principal teoría sobre la fisiopatología de este trastorno sigue siendo la que involucra a un neurotransmisor relacionado con las emociones, el movimiento y la muerte neuronal: la dopamina.

### **La dopamina**

El primer indicio que relacionó la esquizofrenia con la dopamina resultó del trabajo de Connell al inducir psicosis al administrar anfetaminas (20). Sin embargo, la hipótesis dopaminérgica se propuso hasta 1963, cuando Carlsson y Lindqvist relacionaron la génesis de la esquizofrenia con la hiperfunción del sistema dopaminérgico y la eficacia de los fármacos antipsicóticos basada en el bloqueo de los receptores D2 (21,22).

Adicionalmente, se ha demostrado que la administración de agonistas dopaminérgicos induce psicosis en pacientes no-esquizofrénicos, lo cual confirmó que este sistema está relaciona-

do a la generación de síntomas psicóticos (23).

En otro estudio, Keshavan y col. (5) reportaron un aumento en la densidad de receptores D2 y D4 en pacientes esquizofrénicos. De la misma manera, Laruelle y col. reportaron en estudios post mortem un incremento en la acumulación de L-DOPA en los ganglios basales (24). Asimismo, Dean y Hussain observaron una reducción en la densidad del DAT en el estriado y sugirieron que esto contribuye a la hiperactividad dopaminérgica (25).

No obstante, aunque la alteración de la actividad dopaminérgica es un componente importante en los desórdenes psiquiátricos, podría no ser la causa. Se ha propuesto que las alteraciones en este sistema son consecuencia de cambios extrínsecos que influyen en la liberación de la dopamina a nivel del área tegmental ventral (ATV), la corteza prefrontal y el núcleo accumbens (26). Esto concuerda con lo encontrado por Usun y col., quienes observaron que el bloqueo de los receptores NMDA en la corteza prefrontal aumenta la liberación de dopamina estriatal debido probablemente por desinhibición de interneuronas GABAérgicas (26). Estas y otras evidencias han llevado a formular la teoría glutamatérgica de la esquizofrenia.

### **El glutamato**

El primer trabajo que relacionó al glutamato con la esquizofrenia fue realizado por Kim y col. (27), quienes registraron una reducción de los niveles de glutamato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con esquizofrenia. Así se formuló la hipótesis glutamatérgica que involucra a la hipofunción del receptor NMDA en la fisiopatología de la enfermedad.

Esta hipótesis cuenta además con evidencias farmacológicas. Se ha demostrado que la administración de antagonistas del receptor NMDA, como la ketamina y la fenciclidina (PCP), inducen psicosis en sujetos sanos, mimetizan la esquizofrenia y precipitan los episodios psicóticos en pacientes con predisposición (28,29).

También se cuenta con evidencias moleculares. Estudios post mortem han mostrado un incremento en la densidad de receptores NMDA en la corteza prefrontal, el hipocampo y los ganglios basales. Se ha sugerido que esto es un mecanismo compensatorio a la reducción en la neurotransmisión glutamatérgica (30).

No sólo el receptor NMDA se encuentra involucrado en esta teoría. Gao y col., observaron una reducción en la expresión de receptores AMPA y kainato en el hipocampo y el giro hipocampal (31). De acuerdo con lo anterior, se ha propuesto que la reducción del receptor AMPA conduce a una sensibilización de la estimulación glutamatérgica, potenciando sus efectos neurotóxicos (30).

Adicionalmente, se encontró una reducción de las vías excitadoras salientes del hipocampo y de la activación de la corteza anterior del cíngulo. De manera conjunta, se ha planteado que esta vía es uno de los mecanismos responsables de la psicosis y del déficit cognitivo de la esquizofrenia (31).

Actualmente, se cuenta con una gran variedad de estudios sobre la teoría glutamatérgica de la esquizofrenia, de modo que estos involucran no sólo a los componentes básicos de este sistema de neurotransmisión sino también a aquellos que participan en su modulación, como la glicina.

### **La glicina**

Se ha propuesto que la hipofunción del receptor NMDA se debe parcialmente a sus moduladores (32); por ejemplo, la glicina. Estudios realizados por Hashimoto et al. hallaron que los niveles plasmáticos de L-glicina están en equilibrio con los niveles en el cerebro, pero que tanto los niveles de L-glicina como de D-serina están reducidos en pacientes esquizofrénicos (33). Esto sugiere que la concentración de glicina podría estar limitando la activación del receptor tipo NMDA.

La causa de esta disminución se desconoce.

Burnet y col. no encontraron una alteración en la expresión de GlyT1, tanto en la glía como en las neuronas de la corteza prefrontal dorsolateral y del cerebelo, por lo que se descartó que una mayor recaptura del coagonista L-glicina fuera la causa de la deficiencia en la sinapsis (34).

La falla del sistema glicinérgico puede, secundariamente, reducir la estimulación neuronal mediada por el glutamato, pero, por otro lado, esto podría deberse más bien, al aumento en los sistemas inhibidores, como el del GABA.

### **El GABA**

Si bien respecto en la esquizofrenia se han descrito posibles fallas en el sistema glutamatérgico, este déficit podría, más bien, resultar de su interacción con sistemas inhibidores.

Evidencias han revelado que los niveles de GABA están alterados en pacientes esquizofrénicos. Esto se ha asociado a una reducción en la expresión de GAD65 y GAD67 (35). Estudios adicionales muestran que las modificaciones en el sistema GABAérgico están relacionadas con las alteraciones dopaminérgicas y glutamatérgicas (36).

Asimismo, Braun y col. (37) describieron que las interneuronas PV tienen una fuerte influencia inhibitoria sobre la transmisión glutamatérgica en la corteza prefrontal. Este efecto está mediado por retroalimentación negativa; sin embargo, la hipofunción del receptor NMDA, aunque reduce el tono inhibitor, puede mantener la excitabilidad glutamatérgica a través de los receptores AMPA y kainato.

Además, se ha observado una reducción en la densidad de interneuronas, pero tal pérdida no se presenta en la depresión o el trastorno bipolar (38,39). Por lo tanto, se ha propuesto que las alteraciones del sistema GABAérgico son propias de la esquizofrenia.

Mientras tanto, otros autores reportaron un efecto compensatorio de la reducción en la densidad de interneuronas PV a través de una sobreexpresión de receptores GABAA postsinápticos

(40).

Por otro lado, Tuominen y col. (16) reportaron que las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales provenientes del ATV, que inervan a células piramidales e interneuronas PV de la corteza prefrontal, están reducidas en pacientes esquizofrénicos.

Estos resultados contrastan con los obtenidos por Zhang y Reynolds (39), pues aunque hay una reducción en la excitabilidad y liberación de GABA, no se observa un cambio en la densidad de interneuronas PV (41-43).

En conjunto, estas evidencias sugieren que la disfunción del sistema GABAérgico podría contribuir al déficit glutamatérgico involucrado en la esquizofrenia. Otra de las posibilidades es que la falla del sistema glutamatérgico no se encuentre directamente en la activación de sus receptores sino en sus mecanismos de transducción de señales.

## **El NO**

El NO participa en la patogénesis de trastornos como la esquizofrenia, la depresión, las enfermedades de Alzheimer y Huntington, y los accidentes cerebrovasculares (44). Sin embargo, el mecanismo por el cual participa no se ha esclarecido por completo.

Algunos autores sugieren que la participación del NO se da a través de la generación de especies reactivas de nitrógeno (RNS). El NO reacciona con el anión superóxido para producir peroxinitrito (ONOO-) y con O<sub>2</sub> para generar dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) y trióxido de dinitrógeno (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) (45,46).

Asimismo, los efectos del NO dependen de su concentración. A bajas concentraciones tiene un efecto citoprotector, mientras que a altas concentraciones resulta citotóxico (45,47).

Una de las evidencias que vincula al NO con la esquizofrenia resultó del trabajo de Baba y col., quienes observaron un aumento en la expresión de la nNOS en la corteza prefrontal de individuos con esquizofrenia (48).

Por el contrario, Bujas-Bobanovic y col. encontraron que la administración de donadores de NO bloquea el efecto inducido por el antagonista glutamatérgico PCP (un modelo experimental de esquizofrenia), mientras que los efectos de este fármaco se potencian en presencia de un inhibidor de la nNOS (49,50).

La participación de las RNS concuerda con el aumento en la actividad de la nNOS y la generación de RNS, los cuales están relacionados a la excitotoxicidad por liberación de glutamato (46). Esto, dado que la activación de los receptores NMDA genera un influxo de Ca<sup>2+</sup> y activa transitoriamente la nNOS (45,51).

Asimismo, se ha demostrado que el uso de antagonistas no competitivos del receptor NMDA usados como modelo experimental de esquizofrenia (ketamina, MK-801) inhiben la síntesis de NO en el cerebro (51,52), lo que sugiere que esta disfunción está involucrada en la fisiopatología de la enfermedad.

Numerosos estudios señalan que el desarrollo de trastornos neurológicos que involucran síntomas psicóticos son consecuencia directa de una alteración en sistemas neurobiológicos (22,53,54). El panorama se complica aún más por las interacciones que ocurren entre los diferentes sistemas relacionados con la esquizofrenia. Estas interacciones, entre glutamato y dopamina, junto con otros sistemas como el de serotonina, pueden provocar alteraciones más complejas aún.

## **La serotonina**

La teoría serotoninérgica de la esquizofrenia surgió en 1953 cuando se descubrió que el alucinógeno LSD (ácido D-lisérgico) es modulador de dicho sistema neurotransmisor pues activa al receptor (55). Esto ha desencadenado muchos estudios clínicos, farmacológicos y moleculares, sobre este receptor.

Los polimorfismos del receptor 5HT<sub>2A</sub> se han asociado con la esquizofrenia (56) y su respuesta clínica a clozapina (55). Esto sugiere la

participación del receptor 5HT2A en la fisiopatología de la enfermedad, aunque algunos hallazgos contrastan con esta propuesta.

Por ejemplo, si bien la activación del receptor se asocia con la generación de los síntomas de psicosis, la densidad del receptor 5HT2A está disminuida en la corteza prefrontal (área 9 de Brodman) de pacientes con esquizofrenia (57). Por otro lado, los alucinógenos agonistas del receptor 5HT2A estimulan la neurotransmisión glutamatérgica (55), lo que también contrasta con la teoría de hipofunción glutamatérgica.

La interpretación de dichos hallazgos debe ser cuidadosa pues los antagonistas 5HT2A reducen algunos de los efectos de los antagonistas NMDA (55), lo que podría involucrar una interacción más compleja entre los neurotransmisores.

Finalmente, la participación de la 5HT en la esquizofrenia no se restringe al receptor 5HT2A. Las personas con al menos un alelo 267T en el gen que codifica al receptor 5HT6 tienen 84% mayor riesgo de presentar esquizofrenia (58) aunque no predice la respuesta a clozapina (59).

Además de los efectos descritos, la modulación de receptores para serotonina regula la supervivencia neuronal, la cual también está involucrada en la esquizofrenia.

### **Muerte celular**

La excitotoxicidad es una posible explicación del déficit glutamatérgico en la esquizofrenia. Ben-Shachar y col. observaron que la incubación de cultivos celulares con dopamina [100  $\mu$ M] redujo los niveles intracelulares de ATP, mientras que las concentraciones de 200  $\mu$ M redujeron la viabilidad celular, sugiriendo que la dopamina incrementa la sensibilidad al efecto neurotóxico del glutamato (55). Parte del efecto se le atribuyó a la disminución de la recaptura de dopamina por el DAT debido a la reducción de ATP. Esto podría explicar un aumento en la concentración de dopamina en el espacio sináptico.

Aunado a ello, la degradación de la dopamina por la MAOA produce especies reactivas de oxígeno (ROS) que afectan a la cadena respiratoria mitocondrial y generan un círculo vicioso, al reducir la producción de ATP (56,57).

Dado que la vía mitocondrial regula la actividad de las caspasas mediante el control de la liberación del citocromo c por miembros pro y anti-apoptóticos de la familia de proteínas Bcl-2, la disfunción de la misma, asociada a la presencia de radicales libres, incrementa la proporción de miembros proapoptóticos (Bax, Bad) sobre los antiapoptóticos (Bcl-2, Bcl-XL) y, a su vez, activa la cascada de la caspasas (15) conduciendo a la apoptosis.

El citocromo c liberado forma un complejo con la caspasa-9 y Apaf-1 para formar el apoptosoma. A su vez, el complejo activa a la caspasa-3 para iniciar el desensamble celular (58).

Es relevante mencionar que los mismos estímulos que desencadenan la liberación del citocromo c (disfunción mitocondrial, radicales libres, excitotoxicidad) también alteran la expresión de la familia Bcl-2 vía p53, promoviendo aún más la liberación de citocromo c y, subsecuentemente, la activación de la caspasa-3 (59).

No obstante, la apoptosis no induce una muerte neuronal inmediata, sino localizada; es decir, una activación apoptótica distal al cuerpo celular, lo cual podría explicar la reducción de espinas dendríticas. Esto concuerda con lo reportado por Mattson y col., donde observaron que la administración de glutamato a una dendrita distal *in vitro* incrementó de manera localizada la actividad de la caspasa-3 sin propagarse al soma neuronal (60).

En ese sentido, Jarskog y col. describieron un incremento del 50% en la proporción Bax/Bcl-2 en la corteza temporal de pacientes esquizofrénicos (61). Previamente, estos autores encontraron una reducción en los niveles de Bcl-2 en la corteza temporal de pacientes esquizofrénicos (62).

Por otro lado, parece paradójico sugerir que

la excitotoxicidad participe en la esquizofrenia cuando, en el LCR, la concentración de glutamato está reducida (27). Sin embargo, debe considerarse que la deficiencia en el metabolismo energético, la cual está presente en pacientes esquizofrénicos, torna a las neuronas más sensibles a concentraciones fisiológicas de glutamato y, por consiguiente, las conduce a la muerte por excitotoxicidad (55).

En este sentido, la deficiencia metabólica está asociada a una reducción en el número de mitocondrias en la corteza frontal, el estriado y la sustancia nigra de pacientes esquizofrénicos (56). Dicha deficiencia involucra la presencia de especies ROS y RNS. Tales moléculas inhiben la cadena respiratoria mitocondrial y, por tanto, reducen la disponibilidad de ATP. Esto disminuye la actividad de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa que, a su vez, es la responsable de mantener el potencial de membrana.

De manera general, esta disfunción conduce a una despolarización prolongada y al desbloqueo de los receptores NMDA, incrementando así la actividad del receptor y la presencia de especies reactivas, volviéndose esto un círculo vicioso (46,56).

Esta propuesta concuerda con el trabajo de Ben-Shachar, donde mostró una reducción en la actividad del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial en la corteza frontal, el estriado, el hipocampo y el cerebelo de pacientes esquizofrénicos (56).

Adicionalmente, la muerte por excitotoxicidad involucra la participación de interneuronas GABAérgicas. Algunos reportes revelan que, en la corteza prefrontal, los receptores NMDA contribuyen a la activación de interneuronas GABAérgicas (36). A su vez, éstas inhiben a las neuronas glutamatérgicas corticales que estimulan a las neuronas piramidales corticales. No obstante, la hipofunción glutamatérgica en la corteza prefrontal reduce el tono de inhibición de las interneuronas GABAérgicas. Por lo tanto, la pérdida del tono inhibitorio incrementa la libe-

ración de glutamato y conlleva a la muerte por excitotoxicidad de las neuronas piramidales (16).

La idea de la muerte por excitotoxicidad se respalda en trabajos de otra índole. Se ha descrito que el bloqueo agudo del receptor NMDA tiene un efecto neuroprotector en modelos de daño neuronal (60-68). Sin embargo, también se ha encontrado que el tratamiento con antagonistas no competitivos del receptor NMDA produce una sensibilización de las neuronas y muerte por excitotoxicidad. De acuerdo con esto, aunque el bloqueo del receptor NMDA tiene un efecto neuroprotector, los efectos negativos que derivan del tratamiento crónico con antagonistas del receptor NMDA producen un incremento en la expresión del receptor que se traduce en una predisposición a daño neuronal (69).

De este modo, puede considerarse que la fisiopatología de la esquizofrenia no sólo involucra la participación de diversos sistemas de neurotransmisión, sino que estos pueden influir a varios niveles de la función neuronal que involucren, incluso, la muerte celular. Aún con esto, el camino hacia la explicación de la fisiopatología de la esquizofrenia sigue siendo largo por lo que podría ser de mucha utilidad explorar otras perspectivas para su estudio.

### **La perspectiva glial de la esquizofrenia**

Aunque los nuevos modelos de las alteraciones en los sistemas de neurotransmisión permiten una adecuada explicación neurobiológica y clínica, todavía existen limitaciones importantes en el conocimiento actual sobre los cambios de la dopamina y del glutamato, así como de su interacción con otros sistemas como el GABAérgico, glicinérgico, serotoninérgico, colinérgico y con la vía del NO. La comprensión sobre la dinámica de estos sistemas requiere de nuevas perspectivas, como la del estudio de la glía.

En efecto, la primera década del siglo XXI ha sido testigo de una explosión de conocimientos sobre el impacto de la glía en la fundación

neurobiológica de la esquizofrenia. Diversos estudios han demostrado anormalidades estructurales y funcionales en los tres tipos de células gliales. Existe evidencia de que un número decreciente de oligodendrocitos, el deterioro en la maduración celular y la expresión alterada de genes relacionados con la mielina de los oligodendrocitos pueden, en parte, explicar las anormalidades de la materia blanca y la perturbación en la conectividad inter e intra-hemisférica.

Por su parte, dado que los astrocitos desempeñan un papel clave en el metabolismo sináptico del glutamato, el GABA, las monoaminas y las purinas, la disfunción de estas células puede contribuir a ciertas alteraciones de la neurotransmisión en la esquizofrenia (44). Algunos autores sostienen que los receptores astrocíticos no funcionales pueden causar un flujo de información sináptica sin restricciones, de tal manera que la glía pierde su función moduladora en la sinapsis tripartita. Esto puede llevar a una generalización del procesamiento de la información en las redes neuronales responsables de delirios y alucinaciones en el nivel conductual (65).

Adicionalmente, el aumento en la densidad de las células microgliales y la expresión aberrante de sus marcadores de superficie, sugiere asimismo que los factores inmunológicos e inflamatorios son de gran relevancia para la fisiopatología de la esquizofrenia:

1. Existe evidencia de estudios neuropatológicos, bioquímicos y genéticos que sugiere que las células gliales de diferentes clases juegan un papel central en la patología de la esquizofrenia.
2. Disconectividad neural y otros cambios en la materia blanca son causados principalmente por oligodendrocitos anormales.
3. Los astrocitos funcionalmente comprometidos juegan un papel significativo en las anomalías de la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica y pueden ser la causa principal para otros cambios patológicos relacionados con la esquizofrenia (70).

4. Células microgliales activadas son responsables de los procesos inmunes/inflamatorios relacionados con la enfermedad.

5. Conceptos actuales de tratamiento de la esquizofrenia implican opciones de terapia específicas de la glía. Curiosamente, las células gliales comprometidas pueden beneficiarse del tratamiento con antipsicóticos típicos y atípicos ya existentes (44).

## CONCLUSIONES

La fisiopatología de la esquizofrenia sigue siendo un reto para las neurociencias. No sólo involucra diversos sistemas de señalización, sino que éstos interactúan entre sí. Los avances en este tema involucran a un número creciente de moléculas, complicándolo aún más.

Las alteraciones descritas en este artículo podrían formar una misma secuencia de eventos. La investigación en este campo habrá de enfocarse en dilucidar esa cadena para acercarse aún más a sus extremos inicial, que le da origen, y final, que tiene implicaciones terapéuticas.

A futuro, la prevención de la esquizofrenia recurrirá a modelos basados en algoritmos de riesgo que combinen la detección de síntomas básicos con criterios de ultra-alto riesgo. Estos modelos buscarán, asimismo, estimar el riesgo individual adicional, mediante un índice pronóstico que dependerá de otros factores como indicadores clínicos adicionales, deterioro funcional, déficits cognitivos, electroencefalografía, anormalidades estructurales del cerebro, e interacción dinámica entre factores de riesgo y de resiliencia, para analizar si los parámetros adicionales pueden mejorar la individualización de la predicción para fines pronósticos (71).

## AGRADECIMIENTOS

Este artículo fue escrito como parte de la tesis de licenciatura de H. Avila-Rojas para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo

por la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los autores agradecen a Mauricio Soltero por su revisión del manuscrito.

### REFERENCIAS

1. **Pérez-Neri I, Ramírez-Bermúdez J, Montes S, Soto-Hernández JL, Ríos C.** Alteraciones en los sistemas de glutamato y óxido nítrico durante la presentación de delirios y alucinaciones en pacientes neurológicos. *Arch Neurocienc (Méx)* 2011; 16: 21.
2. **Oorschot M, Lataster T, Thewissen V, Bentall R, Delespaul P, Myin-Germeys I.** Temporal dynamics of visual and auditory hallucinations in psychosis. *Schizophr Res* 2012; 140(1-3): 77–82.
3. **Freudenreich O, Goff DC.** Psychotic patients. En: Stern TA, ed. *Massachusetts General Hospital handbook of general hospital psychiatry*. Saint Louis: Mosby; 2004. 119-132.
4. **Di Forti M, Lappin JM, Murray RM.** Risk factors for schizophrenia — All roads lead to dopamine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: S101–S107.
5. **Keshavan M, Tandon R, Boutros N, Nasrallah H.** Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008 Part 3: Neurobiology. *Schizophr Res* 2008; 106(2-3): 89–107.
6. **Ellenbroek BA.** Dopamine and Schizophrenia. En: Schmidt WJ, Reith MEA, eds. *Dopamine and glutamate in psychiatric disorders*. Totowa, N.J.: Humana Press; 2005. 153-168.
7. **Boksa P.** On the neurobiology of hallucinations. *J Psychiatr Neurosci* 2009; 34(4): 260.
8. **Rabey JM.** Hallucinations and psychosis in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: S105–S110.
9. **Hoffman DD.** The construction of visual reality. En: Blom JD, Sommer IEC, eds. *Hallucinations*. New York, NY: Springer New York; 2012. 7-15.
10. **Baethge C, Baldessarini RJ, Freudenthal K, Streeruwitz A, Bauer M, Bschor T.** Hallucinations in bipolar disorder: characteristics and comparison to unipolar depression and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2005; 7(2): 136–145.
11. **Manschreck TC.** Delusional disorder: the recognition and management of paranoia. *J Clin Psychiatr* 1996; 57 (Suppl 3): 32–38.
12. **Harrison PJ.** The neuropathology of schizophrenia a critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122(4): 593–624.
13. **Wood SJ, Velakoulis D, Smith DJ, Bond D, Stuart GW, McGorry PD, Brewer WJ, Bridle N, Eritiaia J, Desmond P, Singh B, Copolov D, Pantelis C.** A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 52(1-2): 37–46.
14. **Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK.** Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361(9354): 281–288.
15. **Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA, Jarskog LF.** Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 81(1): 47–63.
16. **Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K.** Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2005; 72(2-3): 225–234.
17. **Scott L, Aperia A.** Interaction between N-methyl-d-aspartic acid receptors and D1 dopamine receptors: An important mechanism for brain plasticity. *Neuroscience* 2009; 158(1): 62–66.

18. **Lin C-H, Lane H-Y, Tsai GE.** Glutamate signaling in the pathophysiology and therapy of schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 100(4): 665–677.
19. **Labrie V, Roder JC.** The involvement of the NMDA receptor d-serine/glycine site in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34(3): 351–372.
20. **Connell PH.** Amphetamine psychosis. *Br Med J* 1957; 1(5018): 582.
21. **Carlsson A, Lindqvist M.** Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1963; 20: 140–144.
22. **Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL, Cooper TB, Carlsson A, Laruelle M.** Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatr* 2000; 48(7): 627–640.
23. **Seeman P.** Schizophrenia and dopamine receptors. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23(9): 999–1009.
24. **Laruelle M1, Kegeles LS, Abi-Dargham A.** Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1003: 138–158.
25. **Dean B, Hussain T.** Studies on dopaminergic and GABAergic markers in striatum reveals a decrease in the dopamine transporter in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 52(1-2): 107–114.
26. **Usun Y, Eybrard S, Meyer F, Louilot A.** Ketamine increases striatal dopamine release and hyperlocomotion in adult rats after postnatal functional blockade of the prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 2013; 256: 229–237.
27. **Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B.** Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett* 1980; 20(3): 379–382.
28. **Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA.** Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(4): 455–467.
29. **Williams J.** Effects of typical and atypical antipsychotics on human glycine transporters. *Schizophr Res* 2004; 71(1): 103–112.
30. **Bleich S, Kornhuber J.** Glutamate and schizophrenia and the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis. En: Schmidt WJ, Reith MEA. *Dopamine and glutamate in psychiatric disorders.* Totowa, N.J.: Humana Press; 2005. 169–179.
31. **Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA.** Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157(7): 1141–1149.
32. **Millan MJ.** N-Methyl-d-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives. *Psychopharmacology* 2005; 179(1): 30–53.
33. **Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, Shinoda N, Nakazato M, Kumakiri C, Okada S, Hasegawa H, Imai K, Iyo M.** Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(6): 572–576.
34. **Burnet PW, Hutchinson L, von Hesling M, Gilbert EJ, Brandon NJ, Rutter AR, Hutson PH, Harrison PJ.** Expression of D-serine and glycine transporters in the prefrontal cortex and cerebellum in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 102(1-3):

- 283–294.
35. **Hosseini Fatemi S, Stary JM, Earle JA, Araghi-Niknam M, Eagan E.** GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected by decreased levels of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa and Reelin proteins in cerebellum. *Schizophr Res* 2005; 72(2-3): 109–122.
  36. **Li Q, Clark S, Lewis DV, Wilson WA.** NMDA receptor antagonists disinhibit rat posterior cingulate and retrosplenial cortices: a potential mechanism of neurotoxicity. *J Neurosci* 2002; 22(8): 3070–3080.
  37. **Braun I, Genius J, Grunze H, Bender A, Möller H-J, Rujescu D.** Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism. *Schizophr Res* 2007; 97(1-3): 254–263.
  38. **Torrey EF, Barci BM, Webster MJ, Bartko JJ, Meador-Woodruff JH, Knable MB.** Neurochemical markers for schizophrenia, bipolar disorder, and major depression in postmortem brains. *Biol Psychiatr* 2005; 57(3): 252–260.
  39. **Zhang ZJ, Reynolds GP.** A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 55(1): 1–10.
  40. **Coyle JT.** Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Molec Neurobiol* 2006; 26(4-6): 363–382.
  41. **Gorelova N.** Mechanisms of dopamine activation of fast-spiking interneurons that exert inhibition in rat prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 2002; 88(6): 3150–3166.
  42. **Tseng KY.** Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. *J Neurosci* 2004; 24(22): 5131–5139.
  43. **Tseng KY, Mallet N, Toreson KL, Le Moine C, Gonon F, O'Donnell P.** Excitatory response of prefrontal cortical fast-spiking interneurons to ventral tegmental area stimulation in vivo. *Synapse (New York, NY)*. 2006; 59(7): 412.
  44. **Bernstein H-G, Steiner J, Guest PC, Dobrowolny H, Bogerts B.** Glial cells as key players in schizophrenia pathology: recent insights and concepts of therapy. *Schizophr Res* 2015; 161(1): 4–18.
  45. **Suzuki E, Nakaki T, Nakamura M, Miyaoka H.** Plasma nitrate levels in deficit versus non-deficit forms of schizophrenia. *J Psychiatr Neurosci* 2003; 28(4): 288.
  46. **Brown GC.** Nitric oxide and neuronal death. *Nitric Oxide* 2010; 23(3): 153–165.
  47. **Thomas DD, Espey MG, Ridnour LA, Hofseth LJ, Mancardi D, Harris CC, Wink DA.** Hypoxic inducible factor 1 $\alpha$ , extracellular signal-regulated kinase, and p53 are regulated by distinct threshold concentrations of nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(24): 8894–8899.
  48. **Baba H, Suzuki T, Arai H, Emson PC.** Expression of nNOS and soluble guanylate cyclase in schizophrenic brain. *Neuroreport* 2004; 15(4): 677–680.
  49. **Bujas-Bobanovic M, Bird DC, Robertson HA, Dursun SM.** Blockade of phencyclidine-induced effects by a nitric oxide donor. *Br J Pharmacol* 2000; 130(5): 1005–1012.
  50. **Bujas-Bobanovic M, Robertson HA, Dursun SM.** Effects of nitric oxide synthase inhibitor N(G)-nitro-L-arginine methyl ester on phencyclidine-induced effects in rats. *Eur J Pharmacol* 2000; 409(1): 57–65.
  51. **Shang LH, Luo ZQ, Deng XD, Wang MJ, Huang FR, Feng DD, Yue SJ.** Expression of N-methyl-D-aspartate receptor and its effect on nitric oxide production of rat alveolar macrophages. *Nitric Oxide* 2010; 23(4): 327–331.
  52. **Xu L, Mabuchi T, Katano T, Matsumura S, Okuda-Ashitaka E, Sakimura K, Mi-**

- shina M, Ito S.** Nitric oxide (NO) serves as a retrograde messenger to activate neuronal NO synthase in the spinal cord via NMDA receptors. *Nitric Oxide* 2007; 17(1): 18–24.
53. **Ramirez-Bermudez J, Ruiz-Chow A, Perez-Neri I, Soto-Hernandez JL, Flores-Hernandez R, Nente F, Montes S, Rios C.** Cerebrospinal fluid homovanillic acid is correlated to psychotic features in neurological patients with delirium. *Gen Hosp Psychiatr* 2008; 30(4): 337–343.
54. **Field JR, Walker AG, Conn PJ.** Targeting glutamate synapses in schizophrenia. *Trends Molec Med* 2011; 17(12): 689–698.
55. **Aghajanian GK, Marek GJ.** Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Rev* 2000; 31: 302–312.
56. **Dean B.** The cortical serotonin<sub>2A</sub> receptor and the pathology of schizophrenia: a likely accomplice. *J Neurochem* 2003; 85(1): 1–13.
57. **Dean B, Hussain T, Hayes W, Scarr E, Kitsoulis S, Hill C, Opekin K, Copolov DL.** Changes in serotonin<sub>2a</sub> and GABA<sub>A</sub> receptors in schizophrenia. *J Neurochem* 1999; 72(4): 1593–1599.
58. **Tsai SJ, Chiu HJ, Wang YC, Hong CJ.** Association study of serotonin-6 receptor variant (C267T) with schizophrenia and aggressive behavior. *Neurosci Lett* 1999; 271(2): 135–137.
59. **Masellis M, Basile VS, Meltzer HY, Lieberman JA, Sevy S, Goldman DA, Hamblin MW, Macciardi FM, Kennedy JL.** Lack of association between the T→C 267 serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 47(1): 49–58.
60. **Pérez-Neri I, Ramírez-Bermúdez J, Montes S, Ríos C.** Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochem Res* 2006; 31(10): 1279–1294.
61. **Ben-Shachar D.** Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: a possible linkage to dopamine. *J Neurochem* 2002; 83(6): 1241–1251.
62. **Ben-Shachar D, Zuk R, Gazawi H, Ljubuncic P.** Dopamine toxicity involves mitochondrial complex I inhibition: implications to dopamine-related neuropsychiatric disorders. *Biochem Pharmacol* 2004; 67(10): 1965–1974.
63. **Friedlander RM.** Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *N Eng J Med* 2003; 348(14): 1365–1375.
64. **Morrison RS, Kinoshita Y, Johnson MD, Guo W, Garden GA.** p53-dependent cell death signaling in neurons. *Neurochem Res* 2003; 28(1): 15–27.
65. **Mattson MP, Keller JN, Begley JG.** Evidence for synaptic apoptosis. *Exp Neurol* 1998; 153(1): 35–48.
66. **Jarskog LF, Selinger ES, Lieberman JA, Gilmore JH.** Apoptotic proteins in the temporal cortex in schizophrenia: high Bax/Bcl-2 ratio without caspase-3 activation. *Am J Psychiatry* 2014; 161: 109–115.
67. **Jarskog LF, Gilmore JH, Selinger ES, Lieberman JA.** Cortical bcl-2 protein expression and apoptotic regulation in schizophrenia. *Biol Psychiatr* 2000; 48(7): 641–650.
68. **Osuna-Zazueta MA, Ponce-Gómez JA, Pérez-Neri I.** Mecanismos neuroprotectores de los cannabinoides en la isquemia cerebral y las enfermedades neurodegenerativas. *Invest Clín* 2015; 56(2): 188–200.
69. **Wang C, Kaufmann JA, Sanchez-Ross MG, Johnson KM.** Mechanisms of n-methyl-D-aspartate-induced apoptosis in phencyclidine-treated cultured forebrain neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294(1): 287–295.
70. **Mitterauer BJ.** Pathophysiology of schizophrenia based on impaired glial-neuronal interactions. *Op J Med Psychol* 2014; 3(2):

126–140.

- 71. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Schmidt SJ, Kaiser N, Klosterkötter J.** Prediction and prevention of psychosis: current progress and future tasks. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2014; 264(S1): 9–16.