



## EDITORIAL

# El concepto de esquizofrenia

Brian Kirkpatrick

*Medical College of Georgia, Augusta, Georgia, Estados Unidos*

Todos los clínicos que atendemos a personas con esquizofrenia somos maestros, puesto que enseñamos a los pacientes y a sus familias acerca de la enfermedad y su tratamiento. ¿Qué debemos decirles, pues? ¿Qué clase de enfermedad es la esquizofrenia?

En el *Manual Diagnóstico y Estadístico* de la American Psychiatric Association, la esquizofrenia se clasifica como un trastorno psicótico, y el modelo que los clínicos describen con mayor frecuencia es el de un trastorno psicótico que se debe principalmente a una función anormal de la dopamina. Este modelo ha dominado las ideas acerca del trastorno durante décadas. Aunque la dopamina desempeña un papel central en el mecanismo de acción de los antipsicóticos actuales, hay otros sistemas de neurotransmisores que desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la psicosis<sup>1,2</sup>. Si se hubieran introducido antes agentes terapéuticos con otro mecanismo de acción, la teoría de la dopamina no habría dominado las ideas acerca de la enfermedad como actualmente sucede. En pocas palabras, la simple ecuación de esquizofrenia = anomalía de la dopamina = psicosis es en cierto modo una aberración histórica, y se debe a que los antagonistas de la dopamina fueron el primer tratamiento del que se dispuso de clara evidencia de eficacia y durante muchos años han sido (aparte de la posible contribución de la serotonina a su eficacia) la única clase de fármacos con tal evidencia disponible. Compárese esta situación con, por ejemplo, el tratamiento de la hipertensión, para la que hemos dispuesto de diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y otros fármacos.

El concepto de que la esquizofrenia es un trastorno exclusivo o principalmente psicótico también es algo engaño-

so. La psicosis forma parte de la esquizofrenia, pero lo mismo ocurre con otros síndromes neuropsiquiátricos, como la depresión, el abuso de sustancias y los trastornos de ansiedad<sup>3</sup>. El deterioro cognitivo (dificultades de memoria, atención, función ejecutiva, etc.) es generalizado y afecta a muchos dominios cognitivos<sup>4</sup>, puede preceder al inicio de la psicosis y es un potente factor predictivo de la función<sup>5</sup>. Los deterioros cognitivos se identifican también en los familiares de los casos iniciales de esquizofrenia diagnosticados; algunas anomalías se han utilizado como endofenotipos para explorar la genética de la esquizofrenia, y estos deterioros han pasado a ser objetivos terapéuticos para las compañías farmacéuticas. Los pacientes que nunca han sido tratados con antipsicóticos presentan también una prevalencia elevada de movimientos discinéticos, y lo mismo ocurre en sus familiares<sup>6</sup>. En los pacientes con esquizofrenia y sus familias, hay un aumento de signos neurológicos que no se puede atribuir al tratamiento antipsicótico<sup>6</sup>. Estos síndromes neuropsiquiátricos no constituyen una comorbilidad en la esquizofrenia; en muchos pacientes forman parte de ella. La psicosis puede causar un deterioro terrible, pero es posible que no sea una coincidencia que los criterios diagnósticos se centren principalmente en ella en una época en que constituye uno de los aspectos más tratables del trastorno.

Otro punto débil del concepto habitual de la esquizofrenia es que se interpreta como una enfermedad exclusivamente cerebral. Sin embargo, desde hace muchos años disponemos de evidencias de que, como grupo, las personas con esquizofrenia presentan diversas variantes anatómicas sutiles que sólo pueden explicarse como la formación anormal de los órganos durante la gestación<sup>7</sup>. Estas variantes no se limitan a la cabeza y el cuello, sino que incluyen anomalías de los dedos de los pies, el plexo venoso de las uñas, las huellas dactilares y otras. Los pacientes con esquizofrenia presentan también un patrón de desarrollo distintivo, con bajo peso al nacer y constitución cor-

Correo electrónico: bkirkpatrick2@aol.com

poral delgada desde la infancia hasta el inicio de la edad adulta<sup>8</sup>.

La afección que se observa en la esquizofrenia puede extenderse también a problemas metabólicos. Aunque algunos estudios han dado resultados negativos, cada vez es mayor la evidencia de que hay aumento del riesgo de diabetes mellitus en los pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados de nuevo diagnóstico que no han recibido tratamiento antipsicótico; no parece que la dieta, el nivel socioeconómico y los hábitos de salud expliquen ese riesgo<sup>9,10</sup>. Se ha observado también en la esquizofrenia otros problemas relacionados tanto con la diabetes mellitus como con un aumento de la tasa de mortalidad, como es el caso del aumento de la inflamación, el acortamiento telomérico y el aumento de la presión del pulso<sup>10-13</sup>.

Un concepto más exacto de la esquizofrenia puede resumirse como sigue:

- La esquizofrenia no es un trastorno psicótico. Se trata de un trastorno del desarrollo con anomalías en muchas funciones cerebrales, entre ellas la psicosis.
- La esquizofrenia no es una enfermedad cerebral. Es un trastorno del desarrollo que afecta a otras partes del cuerpo además del cerebro.

Este modelo más amplio tiene importantes ventajas clínicas. Si los clínicos tienen este concepto de la esquizofrenia, es más probable que presten atención a los problemas metabólicos y los síndromes neuropsiquiátricos que tan frecuentes son en las personas con esquizofrenia, además de la psicosis. Si los pacientes y sus familiares tienen también este concepto, es más probable que pongan en conocimiento de los clínicos estos otros problemas.

El modelo plantea también preguntas que requieren estudio. En las poblaciones sin psicosis, la inflamación y la diabetes se asocian a deterioro cognitivo. Un estudio preliminar indica que la diabetes mellitus se asocia a un mayor deterioro cognitivo también en el contexto de la esquizofrenia<sup>14</sup>. Algunos estudios indican que el ejercicio, que reduce la inflamación y mejora la tolerancia a la glucosa, mejora la función cognitiva en los ancianos. ¿El ejercicio podría mejorar la función cognitiva en la esquizofrenia? ¿Se confirmará la experiencia preliminar<sup>15,16</sup> que indica que los fármacos antiinflamatorios mejoran los síntomas de esquizofrenia de los pacientes durante una recidiva aguda? Los adultos parecen tener células madre circulantes que facilitan los procesos normales de reparación, como la cicatrización de una fractura o la recuperación tras un infarto de miocardio o un ictus. En un estudio que demostró una disminución de la quimiocina que regula el tránsito de estas células en los pacientes con psicosis no afectiva que no habían recibido tratamiento previo con antipsicóticos, las concentraciones más bajas de esa quimiocina se asociaron a síntomas positivos más graves<sup>17</sup>. ¿Podrían proporcionar las células madre circulantes una vía para la intervención terapéutica frente a uno de los problemas que se dan en la esquizofrenia? Si se confirma la relación familiar entre diabetes y esquizofrenia<sup>18-20</sup>, una observación de este tipo tendría aplicación también. Podría señalar mecanismos específicos de la diabetes o ser útil para identificar genes de riesgo para ambos trastornos.

Los clínicos deben recordar que la esquizofrenia es algo más que la psicosis y que las personas con esquizofrenia presentan una gran carga de problemas médicos y un aumento de la mortalidad<sup>21</sup>. Debemos enseñar a nuestros estudiantes, nuestros pacientes y las familias de éstos el concepto más exacto de la esquizofrenia. La teoría de la dopamina es un modelo útil para la terapéutica con los antipsicóticos actuales, pero no es un modelo útil del trastorno esquizofrénico.

## Bibliografía

1. Sodhi M, Wood KH, Meador-Woodruff J. Role of glutamate in schizophrenia: integrating excitatory avenues of research. *Expert Rev Neurother*. 2008;8:1389-406.
2. Remington G. Alterations of dopamine and serotonin transmission in schizophrenia. *Prog Brain Res*. 2008;172:117-40.
3. Buckley PF, Miller B, Lehrer Douglas, Castle D. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009;35:383-402.
4. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:532-42.
5. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 9:3-8.
6. Whitty PF, Owoeye O, Waddington JL. Neurological signs and involuntary movements in schizophrenia: intrinsic to and informative on systems pathobiology. *Schizophr Bull*. 2009;35:415-24.
7. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2007;89:72-85.
8. Wahlbeck K, Forsén T, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:48-52.
9. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160:284-9.
10. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A, et al. The metabolic profile of antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009;194:434-8.
11. Crespo-Facorro B, Carrasco-Marín E, Pérez-Iglesias R, Pelayo-Terán JM, Fernández-Prieto L, Leyva-Cobán F, et al. Interleukin-12 plasma levels in drug-naïve patients with a first episode of psychosis: effects of antipsychotic drugs. *Psychiatry Res*. 2008;158:206-16.
12. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Heaphy CM, Griffith JK, Parellada E, Esmatjes E, et al. Telomere length and pulse pressure in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Bull*. 2009;35:437-42.
13. Rapaport MH, Lohr JB. Serum-soluble interleukin-2 receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic subjects and in medicated schizophrenic subjects with and without tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;90:311-5.
14. Dickinson D, Gold JM, Dickerson FB, Medoff D, Dixon LB. Evidence of exacerbated cognitive deficits in schizophrenia patients with comorbid diabetes. *Psychosomatics*. 2008;49:123-31.

15. Akhondzadeh S, Tabatabaee M, Amini H, Ahmadi Abhari SA, Abbasi SH, Behnam B. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophr Res.* 2007;90:179-85.
16. Müller N, Ulmschneider M, Scheppach C, Schwarz MJ, Ackenheil M, Möller HJ, et al. COX-2 inhibition as a treatment approach in schizophrenia: immunological considerations and clinical effects of celecoxib add-on therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;254:14-22.
17. Fernandez-Egea E, Bruna A, Garcia-Rizo C, Bernardo M, Kirkpatrick B. Stem cell signaling in newly diagnosed, antipsychotic-naïve subjects with nonaffective psychosis. *Mol Psychiatry.* 2009 [en prensa].
18. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Parellada E, Justicia A, Garcia-Rizo C, Esmatjes E, et al. Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;103:110-3.
19. Fernandez-Egea E, Miller B, Bernardo M, Donner T, Kirkpatrick B. Parental history of type 2 diabetes in patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res.* 2008;98:302-6.
20. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Diabet Med.* 2007;24:481-5.
21. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:1123-31.