

Trabajo Fin de Grado



Grado en Medicina

Heterogeneidad biológica de la esquizofrenia

Autor

Miguel Ibáñez Alario

Tutor

Vicente Molina Rodríguez

Junio 2016

Índice

1. Introducción	3
2. Objetivos del trabajo	4
3. Clasificación de los estudios	4
3.1. Heterogeneidad clínica	4
3.2. Heterogeneidad biológica	5
3.2.1. Estructural	5
3.2.2. Funcional y neurofisiológica	8
3.2.3. Genética	10
3.3. Biotipos y endofenotipos	12
3.3.1. Hallazgos replicados	12
3.3.2. Biotipos	12
3.3.3. Genética y endofenotipos	16
4. Diseño y método	17
5. Conclusiones	18
6. Referencias bibliográficas	19

1. Introducción

El concepto de esquizofrenia se ha desarrollado en torno a evidencias clínicas y epidemiológicas. Se trata, por tanto, de un constructo clínico y el diagnóstico de esta entidad, según el DSM (Diagnostic and Statistical Manual), se limita a él.

En este contexto, la amplia variabilidad de los marcadores biológicos encontrada en los pacientes diagnosticados de esquizofrenia se ha traducido en un bajo nivel de replicación de los resultados interindividuales en los diferentes estudios, lo que puede estar relacionado con la heterogeneidad muestral de los mismos.

Para poder generalizar los rasgos diferenciales obtenidos en cada estudio por separado es obligatorio que estos resultados se puedan replicar en estudios posteriores, por lo que ha sido imposible caracterizar apropiadamente la esquizofrenia apoyándose en datos puramente biológicos (anisotropía fraccional, grosor y curvatura cortical, metabolismo regional, potenciales evocados, marcadores genéticos, ruido cortical gamma...), lo que impide comprender adecuadamente el sustrato neurofisiopatológico subyacente.

Esta heterogeneidad biológica, hipotéticamente relacionada con la heterogeneidad clínica, ha abierto un debate sobre la correlación funcional, pronóstica y terapéutica de los actuales criterios diagnósticos utilizados para categorizar los trastornos psicóticos, de vital importancia para el correcto proceder médico. Para superar estas dificultades se ha manifestado la necesidad de un nuevo enfoque, basado en la identificación de las anomalías con mayor magnitud de replicación, que deconstruya o amplíe el concepto vigente de esquizofrenia.

2. Objetivos del trabajo

Atendiendo a esta problemática, en este trabajo se propone comparar, relacionar y agrupar los resultados de estudios paralelos para evidenciar diferencias y similitudes que ayuden a inducir datos de alto interés clínico, social y científico.

3. Clasificación de los estudios

3.1. Heterogeneidad clínica

Además de los hallazgos relacionados con la heterogeneidad biológica encontrada, existe cierto grado de heterogeneidad clínica en los estudios de pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Basándonos en los criterios del DSM-IV se puede hacer un diagnóstico de esquizofrenia a partir de una alta variedad de síntomas, pudiendo haber dos individuos sin ningún síntoma en común pero con el mismo etiquetado patológico.

El ratio entre síntomas positivos y negativos^{1 2}, medido a través de la escala PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale), y el perfil cognitivo³ (medido entre otras herramientas con la tarea de clasificación de cartas Wisconsin Card Sorting Test) varían ampliamente en los pacientes que padecen su primer episodio psicótico.

Otra de las limitaciones diagnósticas del DSM-IV es que no incluye entre sus criterios los síntomas afectivos, presentes en una amplia proporción de los pacientes esquizofrénicos, lo que podría aumentar la heterogeneidad de la categorización. De hecho, estos síntomas se consideran un criterio diagnóstico para una tercera entidad, situada entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar (TB), el trastorno esquizoafectivo. Se ha demostrado que la presencia de síntomas afectivos durante el PE de esquizofrenia está asociada a un mejor pronóstico⁴.

En relación a esto existe, también, una alta variación interindividual⁵ en relación con la evolución, la respuesta a los tratamientos farmacológicos y la resolución del cuadro patogénico en los pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Estas diferencias no han podido predecirse a través de los criterios clínicos actuales.

3.2. Heterogeneidad biológica

Existen varias teorías para explicar los sustratos biológicos de la esquizofrenia, entre ellas:

- Neurodesarrollo. Proceso fisiopatológico único responsable de todas las alteraciones.
- Varios procesos independientes se traducen en los diferentes complejos sintomáticos observados.

Se han hallado numerosas alteraciones diferentes en múltiples estudios de forma estadísticamente significativa. Cada estudio, de forma independiente y siguiendo un procedimiento parecido, encuentra diferencias biológicas entre los pacientes diagnosticados de esquizofrenia y sus respectivos controles, estableciendo rasgos característicos en estos sujetos con alta validez interna dentro del propio estudio. El problema llega al observar la escasa replicación de resultados en estudios similares, necesaria para avanzar en el conocimiento científico, y las excesivas discrepancias existentes.

3.2.1. Estructural

En el caso de las anomalías estructurales en la esquizofrenia (analizadas a través de la Resonancia Magnética Nuclear y la morfometría basada en vóxel), se han intentado sintetizar todos los datos arrojados por diversos estudios a través de varios meta-análisis^{6 7}. Los resultados evidenciaron la significativa disparidad de anomalías encontradas en cada estudio, así como la baja tasa de replicación de, incluso, los patrones más comúnmente encontrados.

- Resonancia magnética nuclear (RMN)

Existe un estudio ⁸ en el que se clasificó a varios pacientes con sintomatología psicótica (diagnosticados de esquizofrenia y TB), junto a varios sujetos sanos como controles, en dos “clusters” en función de los hallazgos identificados a través de RMN. El cluster A contenía pacientes sanos, pacientes con TB y pacientes con esquizofrenia. El cluster B solo tenía pacientes con esquizofrenia que se caracterizaban por tener un mayor valor de curvatura cortical en varias regiones. La curvatura cortical está asociada al grado de plegamiento cerebral durante la formación de las circunvoluciones, lo que podría ser un sustrato neurobiológico de la esquizofrenia al verse alterada la conectividad durante el neurodesarrollo⁹. En este sentido, otros estudios han ligado las alteraciones en el plegamiento cortical con la esquizofrenia¹⁰ y el incremento en la curvatura cortical con patologías en la sustancia blanca y alteraciones mielínicas¹¹. Además de este rasgo diferencial, los pacientes con esquizofrenia agrupados en el cluster B mostraron un menor grosor cortical al compararlos con los controles y a con los pacientes con esquizofrenia incluidos en el cluster A. La disminución del grosor cortical es un rasgo, comprobadamente heredable¹², hallado en individuos durante el primer episodio de esquizofrenia y en pacientes con esquizofrenia crónica ¹³. Asimismo, los pacientes con esquizofrenia del cluster B, comparados con los del cluster A, también tenían un menor metabolismo basal en el tálamo y el núcleo caudado izquierdo y menor mejoría clínica durante el seguimiento. Otros parámetros se encontraban alterados, respecto a los controles sanos, por igual en ambos clusters: la amplitud de P300 estaba disminuida y el metabolismo en la materia gris parietal derecha aumentado. Estos datos se usaron en el estudio para validar la construcción de los clusters. En este mismo estudio se observó que el metabolismo y la mejoría clínica (síntomas negativos) estaban inversamente relacionados con el grado de curvatura cortical. Además, solo los pacientes con esquizofrenia incluidos en el cluster A mostraron un aumento de la actividad en el putamen. Se ha demostrado que los antipsicóticos inducen un incremento de la actividad metabólica¹⁴ en dicho núcleo y que la ausencia de este suceso está asociada a una resistencia al tratamiento, lo que podría explicar la asociación del cluster B

con la persistencia de los síntomas negativos, así como un peor pronóstico (en el cluster B no se evidenció aumento en la actividad del putamen).

Por otra parte, se ha descrito cierto adelgazamiento de la corteza cerebral en pacientes con esquizofrenia crónica y en individuos que sufren su primer episodio de esquizofrenia (antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento). Existe un estudio¹⁵ sobre la relación entre el grosor de la corteza cerebral, medido a través de RMN, y la respuesta a antipsicóticos atípicos (clozapina y risperidona). En dicho estudio se encontró que un mayor adelgazamiento cortical en la pars orbitalis de la corteza prefrontal derecha se asociaba a una mayor mejoría en la memoria de trabajo, así como a una menor mejoría clínica en la sintomatología positiva y negativa. Un mayor adelgazamiento cortical en la pars triangularis de la corteza prefrontal se asoció a mayor mejoría en la memoria verbal. Estos resultados muestran la heterogeneidad hallada en este tipo de estudios, asociándose el adelgazamiento cortical con sucesos contradictorios (mejoría clínica y esquizofrenia crónica).

- Morfometría basada en vóxel (VBM)

Para estudiar la heterogeneidad estructural también se han realizado varios estudios con VBM. Uno de ellos¹⁶ planteó como hipótesis la asociación entre los volúmenes cerebrales de sustancia blanca y sustancia gris y la respuesta a antipsicóticos atípicos (risperidona y olanzapina), previendo que los pacientes con menor respuesta tendrían mayores déficits anatómicos. Considerados globalmente, los pacientes con esquizofrenia, en comparación con los sujetos control, tenían un menor volumen de sustancia gris en el gyrus recto, ínsula, putamen y globo pálido, así como una amplia disminución en varias regiones de sustancia blanca (incluyendo la cápsula externa e interna). Estudiando las diferencias entre los pacientes respondedores y no respondedores se encontró una relación inversa entre el tamaño del núcleo estriado y el grado de mejora clínica. Los pacientes no respondedores mostraron, además, un menor volumen de sustancia gris en el gyrus recto.

3.2.2. Funcional y neurofisiológica

Los estudios funcionales, que exploran los defectos en la red neuronal asociados a esquizofrenia, han encontrado hallazgos asimismo discrepantes. Al principio se describió una menor desactivación en la red neuronal inducida por la realización de tareas cognitivas asociada a la presencia de síntomas positivos¹⁷, pero, más tarde, otro estudio¹⁸ llegó a la conclusión opuesta (incremento de la desactivación en la red neuronal durante la realización de tareas cognitivas asociada a la severidad de los síntomas positivos). Así, también se han registrado alteraciones en la conectividad¹⁹ entre las zonas frontal-parietal (conectividad aumentada respecto a los controles) y parietal-temporal (disminuida respecto a control) en pacientes diagnosticados de esquizofrenia.

Según el conocimiento actual, existen múltiples evidencias que apoyan la existencia de varias alteraciones funcionales en los pacientes con esquizofrenia, desarrolladas a partir de algún tipo de predisposición genética y moduladas por la interacción posterior con el ambiente. Cualquier alteración, de forma independiente, en la delicada red neuronal podría traducirse en cierta disfuncionalidad o desorganización cerebral, con repercusión clínica, que encajase dentro de los actuales criterios diagnósticos del DSM-IV²⁰, lo que puede suponer un obstáculo categórico para la replicación de resultados, intrínseco a la metodología empleada hasta ahora.

- Imagen con tensores de difusión (DTI)

Existen evidencias de que anomalías en la sustancia blanca cerebral (mielinización, oligodendrocitos, axones)^{21 22 23 24} pueden estar involucradas en la fisiopatología de la esquizofrenia, pero los resultados han sido, igualmente, heterogéneos. Estas anomalías resultan en tractos de sustancia blanca dañados no funcionantes. En un estudio²⁵ orientado a definir dos patrones de anomalías en la sustancia blanca en individuos con un primer episodio de esquizofrenia (antes de recibir ningún tratamiento), se midió la anisotropía fraccional (reflejo de la integridad de la sustancia blanca) y la difusión media en múltiples regiones de interés, subclasificando en dos clusters a estos pacientes en función de los resultados. El subgrupo 1

tenía menor anisotropía fraccional y mayor difusión media (compatible con una menor integridad en la sustancia blanca, quizá relacionada con un déficit relativo de mielinización) que el subgrupo 2, así como mayor índice de síntomas negativos (mostrando ambos grupos los mismos niveles de síntomas positivos). Comparando ambos subgrupos de pacientes con esquizofrenia con el grupo control ambos mostraban menor anisotropía fraccional y mayor difusión media, pero los del subgrupo 2 solo de forma regional o localizada. Los análisis de correlación demostraron que los pacientes con mayor anisotropía fraccional y con menor difusión media mostraban menos síntomas negativos, lo que intuitivamente sugerían los anteriores resultados.

- P300

Estudios funcionales han trabajado las hipótesis de la desorganización de la actividad neuronal durante la realización de tareas cognitivas en pacientes con esquizofrenia, encontrándose esta aumentada en las áreas no involucradas de forma ineficiente (lo que podría deberse a un déficit de inhibición sináptica²⁶) y disminuida en las áreas funcionales^{27 28}. Uno de estos estudios²⁹ se centraba en los potenciales evocados según el paradigma P300, encontrando diferencias significativas entre los pacientes con esquizofrenia y los sujetos control. Los pacientes con mayor déficit en la memoria de trabajo y en la resolución de problemas mostraron más ruido gamma en las zonas F3, F4 y Fz del electroencefalograma (EEG), correspondientes al lóbulo frontal (implicado en estos procesos). Los pacientes con esquizofrenia sin dichos déficits cognitivos y los controles mostraron valores similares de ruido gamma. Esta medida refleja la cantidad de actividad en esa banda oscilatoria presente en el EEG y no relacionada con la tarea que se está realizando. Es decir, es la actividad de trasfondo del EEG, probablemente relacionada con otras tareas que el cerebro realiza de modo inconsciente. Según estos resultados el aumento del ruido gamma frontal estaría relacionado con una menor mejoría cognitiva en los pacientes con esquizofrenia. Una alteración del neurodesarrollo podría estar relacionado con estos hallazgos, puesto que existen evidencias de una mayor poda neuronal durante la adolescencia³⁰ en los pacientes con

esquizofrenia, así como una desregulación en este síndrome en el sistema gabaérgico inhibitor³¹. Algún tipo de déficit que involucre a las interneuronas, encargadas de disminuir la activación cortical y la génesis de las oscilaciones gamma, podría ser el responsable de estas diferencias. De ser cierto todo esto, el ruido frontal gamma sería una herramienta muy útil para el diagnóstico de la esquizofrenia (o de un subtipo de esquizofrenia caracterizado por déficits en la función ejecutiva).

- Conectividad cortical

En un estudio³² sobre las diferencias en las propiedades de conexión anatómica entre dos subtipos de esquizofrenia: esquizofrenia deficitaria, definida por un nivel mayor de sintomatología negativa, discapacidad permanente y peor pronóstico, y esquizofrenia no deficitaria. Análisis previos sugerían la existencia de ineficiencias amplias en la red neuronal de pacientes esquizofrenia, así como cierta alteración heterogénea en los nodos centrales (por donde pasan las conexiones estructurales entre varias regiones) prefrontales y temporales.³³ En dicho estudio se observaron diferencias entre los dos subtipos de esquizofrenia en el acoplamiento intracortical entre las regiones fronto-temporal y fronto-parietal. Estas diferencias se localizaron en un mayor número de regiones en la comparación esquizofrenia deficitaria vs. Control que en el de esquizofrenia deficitaria vs. esquizofrenia no deficitaria. Además, los pacientes con esquizofrenia deficitaria mostraron una mayor densidad de conexiones. Estos resultados podrían revelar un biotipo de esquizofrenia caracterizado clínicamente por un comienzo temprano con alteraciones en el neurodesarrollo que incrementasen la densidad de las conexiones y, por tanto, el acoplamiento intracortical, viéndose afectada la integración madurativa.

3.2.3. Genética

La teoría de la desorganización neuronal está basada en la existencia de múltiples variaciones genéticas heredables, localizadas en varios loci³⁴, que estarían asociadas a la esquizofrenia como factores protectores o de riesgo. Podrían existir más de 8000 variantes genéticas asociadas a la

esquizofrenia³⁵. La combinación de tan numerosas variaciones tendría como resultado una altísima variedad de alteraciones diferentes, lo que podría explicar la diferencia en los resultados encontrados en pacientes con esquizofrenia.

Dentro de los estudios genéticos, uno de los más reveladores se centró en la variación del gen TP53³⁶ y su relación con el metabolismo y volumen de sustancia blanca existente en el lóbulo frontal. Se dividió al grupo de pacientes con esquizofrenia en dos en función de si mostraban el polimorfismo Pro72Arg (heterocigotos Pro/Arg) o no (homocigotos Arg/Arg). Los heterocigotos, en comparación con los heterocigotos, mostraron un déficit generalizado de sustancia blanca (más acusado en el lóbulo frontal), una menor actividad cerebral en el córtex prefrontal dorsolateral durante la realización de tareas atencionales y una disminución de la relación N-acetil-aspartato / Colina en la misma región (medida por espectroscopia por RMN). La proteína p53, codificada por el gen TP53, tiene un rol principal en la apoptosis de los oligodendrocitos, lo que podría relacionarse con alteraciones en los volúmenes de sustancia blanca cerebral, así como la activación del córtex prefrontal dorsolateral durante tareas cognitivas.

Otro de los genes estudiados es el de la interleucina-1 β (gen IL-1B). Esta interleucina está relacionada con el neurodesarrollo (crecimiento de dendritas), la neurodegeneración y la diferenciación dopaminérgica. Existe un estudio³⁷ sobre los polimorfismos (-511C/T) en la región promotora de este gen, encargada de la expresión del mismo. Genotipando a los pacientes con esquizofrenia, se subdividió este grupo en función de los alelos que portaban (Alelo 1: -511C; Alelo 2: -511T). Los portadores del alelo 2 (ligado a una mayor expresión del gen IL-1B) mostraron menor actividad metabólica en el córtex prefrontal dorsolateral durante la realización de una tarea cognitiva. Una hipotética alteración dopaminérgica provocada por los cambios en la expresión de dicho gen podría ser la causante de estas alteraciones en el lóbulo frontal evidenciadas durante la realización de tareas atencionales.

3.3. Biotipos y endofenotipos

3.3.1. Hallazgos replicados

A pesar de la heterogeneidad encontrada en múltiples rasgos, existen algunos hallazgos que sí han podido ser replicados en varios estudios y que apoyan la existencia de un mecanismo común dentro de los procesos biológicos englobados dentro del diagnóstico de esquizofrenia.

- Incremento de síntesis presináptica de dopamina^{38 39 40 41 42}
- Incremento de la liberación de dopamina como a respuesta a anfetaminas^{43 44}
- Déficit de inhibición mediada por GABA en córtex cerebral⁴⁵

La hiperactividad dopaminérgica y la disminución de la inhibición están interrelacionadas en varios procesos. Diferentes alteraciones podrían llevar a una o a ambas perturbaciones, dando lugar a varios cuadros clínicos distintos.

Neurofisiológicamente, también se han encontrado resultados convergentes, como la disminución de la amplitud de los potenciales evocados (P300) o su supresión (P50)⁴⁶. A pesar de marcar una tendencia común, los resultados de estos estudios han sido, de igual modo, variables. Esto podría deberse a una heterogeneidad genuina o a los inevitables artefactos generados por la imperfección de los estudios.

3.3.2 Biotipos

- Esquizofrenia “kraepeliniana”

La heterogeneidad clínica de la esquizofrenia se ha intentado afrontar desde la perspectiva dicotómica kraepeliniana, dividiendo a los pacientes en dos subgrupos según su pronóstico y mejoría clínica. Los enfermos con peor pronóstico han sido clásicamente llamados kraepelinianos. Ha habido intentos de encontrar variaciones estructurales cerebrales que pudieran definir mejor estos subgrupos. En un estudio ⁴⁷ se observó cierto solapamiento en relación con los déficits estructurales prefrontales entre los pacientes con esquizofrenia kraepeliniana vs. esquizofrenia no kraepeliniana pero, en cambio, se vieron diferencias en las áreas temporal y occipital,

habiendo un déficit mayor en los kraepelinianos. Además, los no kraepelinianos demostraron en los estudios volumétricos mayores reducciones en el tálamo, en la circunvolución del cíngulo y el putamen, así como un mayor déficit de sustancia gris en los ganglios basales.

Con el objetivo de analizar las diferencias en la sustancia gris entre la esquizofrenia kraepeliniana y la no kraepeliniana existe otro estudio⁴⁸ que midió los déficits de sustancia gris usando la morfometría basada en vóxel. Previamente se ha observado que en los individuos que sufren su primer episodio de esquizofrenia y que tienen déficits mayores de sustancia gris en la región prefrontal y temporal superior muestran, después, un peor desenlace clínico⁴⁹. Los resultados que arrojó este estudio fueron que los pacientes kraepelinianos, comparados con los sujetos control, mostraron reducciones de sustancia gris cortical en las regiones frontal, occipital y límbica, así como un marcado déficit de volumen en los ganglios basales a nivel subcortical. Comparándolos con los no-kraepelinianos, los kraepelinianos siguieron mostrando estas reducciones de volumen en los ganglios basales. Los no-kraepelinianos, frente a controles, tenían un pequeño déficit de sustancia gris en el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo.

Por otro lado, se sabe que los antipsicóticos típicos aumentan el tamaño del núcleo estriado⁵⁰ (en general de los ganglios basales), en cambio, en los pacientes esquizofrénicos con peor desenlace clínico se produce una reducción del tamaño estriatal⁵¹ después del tratamiento con antipsicóticos típicos, en comparación con pacientes que mostraron mejoría. Por esto, el tratamiento con antipsicóticos previo a los estudios en estos pacientes podría artefactar los resultados y aumentar la heterogeneidad de los hallazgos.

La esquizofrenia tipo kraepeliniana se caracteriza, además, por un déficit frontotemporal más marcado, alteraciones corticales y la presencia de dilatación ventricular. La dilatación ventricular podría estar hipotéticamente relacionada con la disminución de volumen en los ganglios basales y, ambos sucesos, a un peor pronóstico.

Estos resultados neurológicos diferenciales asociados a un fenotipo clínico (peor pronóstico) podrían describir un subtipo dentro de la esquizofrenia.

- Subtipos de esquizofrenia según la respuesta a antipsicóticos

Existen diferencias clínicas, estructurales y de P300 en pacientes con esquizofrenia resistentes al tratamiento con antipsicóticos típicos. En un estudio ⁵² que comparaba pacientes con esquizofrenia resistentes al tratamiento convencional con pacientes respondedores se evidenció que los no respondedores tenían mayor severidad clínica basal (así como déficits frontales más marcados), menos sustancia gris frontal y occipital (atrofia cortical) y mayor sustancia blanca frontal, parietal y occipital. Tanto los resistentes al tratamiento como los respondedores mostraron menor amplitud de P300 que los controles, sin diferencias significativas entre ambos. Longitudinalmente, los pacientes resistentes al tratamiento mostraron un mayor incremento de la sustancia gris y una disminución más acusada de la sustancia blanca que los controles, cambios no observados en los pacientes respondedores de una forma tan acentuada. El tratamiento con clozapina mostró la reversibilidad de los déficits volumétricos estructurales. En estudios anteriores⁵³ se encontró que los pacientes con un peor pronóstico mostraban mayores déficits de volumen que los pacientes con un mejor desenlace clínico.

Otro de estos estudios ⁵⁴, utilizando la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) llegó a la conclusión de los pacientes que respondían mejor a clozapina mostraban un mayor nivel de perfusión en el tálamo, ganglios basales y la región prefrontal antes del tratamiento con clozapina, disminuyendo la perfusión subcortical después de la terapia. Estos datos apoyan la teoría de que los pacientes resistentes al tratamiento clásico respondedores a clozapina difieren de los no respondedores en el incremento de la perfusión estriatal durante el tratamiento con antipsicóticos típicos antes de iniciar el tratamiento con clozapina. Este hallazgo es esperable después de un bloqueo de los receptores D₂, por lo que podría ser una evidencia de una alteración en la red neuronal. Este resultado no fue obtenido agrupando a los pacientes respondedores y no respondedores y comparándolos con los controles, lo que podría significar que la segregación en función de los criterios actuales ocultaría evidencias biológicas de este tipo en estudios análogos debido a la mezcla de dos biotipos diferentes dentro del mismo grupo.

En este contexto, también se ha intentado predecir la respuesta a clozapina. Un estudio⁵⁵, basándose en la exploración por resonancia magnética nuclear y por tomografía por emisión de positrones, intentó encontrar los mejores predictores de mejoría clínica después del tratamiento. Estos estudios de imagen estaban enfocados a evaluar la sustancia gris prefrontal, temporal e hipocampal, así como el metabolismo del tálamo, núcleo caudado y putamen. Tanto los síntomas positivos, los negativos como la clínica desorganizativa mejoraron tras la terapia con clozapina. Los mejores predictores encontrados fueron: el aumento de sustancia gris cortical en la región temporal para la mejoría de síntomas positivos, aumento de la sustancia gris y de la actividad en la región prefrontal dorso-lateral para la clínica negativa y una disminución del volumen intracraneal para la sintomatología desorganizativa.

- Biomarcadores cerebrales

Podrían existir múltiples alteraciones neurobiológicas que, siguiendo vías independientes, tuvieran el mismo desenlace clínico y una misma categorización (“psicosis”) usando los criterios diagnósticos actuales (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar). En cambio, utilizando marcadores biológicos tangibles se podría llegar a una clasificación de mayor validez. En este sentido existe un estudio que ha conseguido definir estos biotipos usando como biomarcadores el control cognitivo, el control sacádico, la tarea de señal de parada y la estimulación auditiva⁵⁶. Clasificando a los sujetos en función de sus diagnósticos clínicos se observaron diferencias respecto a los controles (mayores en los pacientes con esquizofrenia), pero utilizando la segregación en biotipos se extrajeron tres patrones diferentes de anormalidad (B1, B2 y B3). Así, midiendo el control cognitivo y la reactividad sensitivo-motora y segregando a los sujetos según los grupos diagnósticos del DSM se observó que las alteraciones seguían un espectro continuo, habiendo pocas diferencias entre los grupos diagnósticos, siendo mucho más clarificadora la clasificación en biotipos. Los biotipos B1 y B2 (pero no B3) mostraron un nivel de control cognitivo mucho menor que los sujetos sanos. El patrón de reactividad sensitivo-motora era muy diferente entre los controles y los pacientes, estando disminuida en B1 y

B3 y aumentada característicamente en B2. Además, el subgrupo B1 mostró los mayores errores de inhibición, una menor amplitud de respuesta cerebral a estímulos auditivos y la respuesta sensorial más lenta de todos los biotipos. Se observó que los pacientes con esquizofrenia incluidos en este subgrupo tuvieron peor pronóstico y mayor deterioro, lo que encajaría con el subtipo de esquizofrenia “kraepeliniana”. B3 fue el grupo con menores manifestaciones psicóticas, mejor control cognitivo y reactividad neurosensorial menos alterada respecto a los individuos sanos. En cuanto a las pruebas de neuroimagen, los sujetos incluidos dentro del biotipo B1 mostraron una amplia reducción de la sustancia gris (en la corteza cerebral frontal, temporal, parietal y en los ganglios basales).

Aunque los grupos diagnósticos se distribuían en los biotipos de forma no homogénea, en el subgrupo B1 predominaban los individuos diagnosticados de esquizofrenia y en el B3 los diagnosticados de trastorno bipolar. La varianza de los marcadores cerebrales se reducía utilizando la clasificación en biotipos, mostrando, además, una mayor correlación funcional clínica que los diagnósticos según el DSM.

3.3.3. Genética y endofenotipos

La variación genética podría contribuir también a la diferenciación en subtipos. Por ejemplo, la dilatación ventricular es un hallazgo altamente replicado en los pacientes con esquizofrenia, pero algunos datos avalan la posibilidad de que esta alteración solo esté presente en los portadores de cierta variación genética de un antagonista de la interleucina⁵⁷. Una variación en el gen de la proteína p53 podría estar relacionada con diferencias estructurales y funcionales entre los pacientes con esquizofrenia, como la actividad dorsolateral prefrontal (DLPF), los niveles de N-acetyl-aspartate (NAA) o la densidad de la materia blanca (MB). Actualmente se ha propuesto que diversas variaciones en el número de copias (CNVs), debido a que han sido encontradas frecuentemente en pacientes con esquizofrenia^{58 59}, podrían estar relacionadas con este trastorno.

- Endofenotipos

La teoría de los endofenotipos intenta ligar los numerosos patrones sintomáticos observados en pacientes con esquizofrenia con la baja variabilidad del componente genético (polimorfismos de un solo nucleótido, SNPs) y su heredabilidad. Para definir un biomarcador como un endofenotipo es necesario que este rasgo se segregue junto a la esquizofrenia en la población, que sea heredable y se manifieste en familiares cercanos y que se encuentre de forma estable durante el desarrollo de la enfermedad.

En este sentido, existen estudios de imagen cerebral (RMN, VBM) que han intentado describir estos patrones, aunque se han encontrado con una combinación de déficits regionales altamente heterogéneos (previamente mencionado: Nenadic, Gaser, Sauer, 2012) haciendo imposible delimitar ningún endofenotipo estructural.

Otros trabajos⁶⁰ se han basado en la teoría de la desconectividad en la esquizofrenia, fundamentada en los reportes previos de alteración de la sustancia blanca, proponiendo como endofenotipo las anomalías en dicha sustancia blanca encontradas en los pacientes con esquizofrenia y sus familiares cercanos. Midiendo la anisotropía fraccional a través de imágenes por tensores de difusión se encontró que los grupos probando (esquizofrenia y trastorno bipolar) mostraban niveles menores de anisotropía fraccional que los controles, en un mayor número de regiones en el caso de los pacientes con esquizofrenia. Así, en los familiares de estos pacientes también se observó dicha tendencia, demostrándose una alta heredabilidad en la anisotropía fraccional.

4. Diseño y método empleado

Revisión, organización y categorización de la información biológica de la esquizofrenia extraída de los estudios más relevantes.

5. Conclusiones

La disparidad en los resultados obtenidos sugiere que se han englobado varios procesos biológicos diferentes, relativos a diferentes subgrupos, dentro de un mismo marco diagnóstico. Esta disparidad aumenta a medida que se descubren y analizan nuevos marcadores biológicos y nuevas formas de explorarlos.

La traducción de esto sería la existencia de un impedimento, de origen conceptual, para poder llegar a alguna conclusión tangible al no haberse segregado correctamente las poblaciones de las que se obtiene el muestreo para hacer las mediciones.

Un cambio de enfoque, como la utilización de biomarcadores cerebrales para subclasificar pacientes con esquizofrenia, podría ayudar a superar (o al menos limitar) este obstáculo, aumentando la posibilidad de encontrar los sustratos biológicos de la esquizofrenia al segregar y estudiar cada subgrupo, con su respectiva alteración, de forma independiente.

6. Referencias bibliográficas

-
- ¹ Cahn W, Hulshoff Pol HE, Bongers M, Schnack HG, Mandl RCW, Van Haren NEM, et al. Brain morphology in antipsychotic-naïve schizophrenia: a study of multiple brain structures. *Br J Psychiatry Suppl.* septiembre de 2002;43:s66-72.
- ² Molina V, Sanz J, Sarramea F, Benito C, Palomo T. Prefrontal atrophy in first episodes of schizophrenia associated with limbic metabolic hyperactivity. *J Psychiatry Res.* marzo de 2005;39(2):117-27.
- ³ Yoon JH, Maddock RJ, Rokem A, Silver MA, Minzenberg MJ, Ragland JD, et al. GABA concentration is reduced in visual cortex in schizophrenia and correlates with orientation-specific surround suppression. *J Neurosci.* 10 de marzo de 2010;30(10):3777-81.
- ⁴ Möller HJ, Jäger M, Riedel M, Obermeier M, Strauss A, Bottlender R. The Munich 15-year follow-up study (MUFUSSAD) on first-hospitalized patients with schizophrenic or affective disorders: assessing courses, types and time stability of diagnostic classification. *Eur Psychiatry.* mayo de 2011;26(4):231-43.
- ⁵ Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry.* octubre de 1994;151(10):1409-16.
- ⁶ Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry.* diciembre de 2005;162(12):2233-45.
- ⁷ Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res.* abril de 2011;127(1-3):46-57.
- ⁸ Lubeiro A, Rueda C, Hernández JA, Sanz J, Sarramea F, Molina V. Identification of two clusters within schizophrenia with different structural, functional and clinical characteristics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 4 de enero de 2016;64:79-86.
- ⁹ White T, Hilgetag CC. Gyrfication and neural connectivity in schizophrenia. *Development and Psychopathology.* febrero de 2011;23(1):339-352. g, 2011
- ¹⁰ Harris JM, Yates S, Miller P, Best JJK, Johnstone EC, Lawrie SM. Gyrfication in first-episode schizophrenia: a morphometric study. *Biol Psychiatry.* 15 de enero de 2004;55(2):141-7.
- ¹¹ Deppe M, Marinell J, Krämer J, Duning T, Ruck T, Simon OJ, et al. Increased cortical curvature reflects white matter atrophy in individual patients with early multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2014;6:475-87.
- ¹² Goldman AL, Pezawas L, Mattay VS, Fischl B, Verchinski BA, Chen Q, et al. Widespread reductions of cortical thickness in schizophrenia and spectrum disorders and evidence of heritability. *Arch Gen Psychiatry.* mayo de 2009;66(5):467-77.
- ¹³ Crespo-Facorro B, Roiz-Santiáñez R, Pérez-Iglesias R, Rodríguez-Sánchez JM, Mata I, Tordesillas-Gutierrez D, et al. Global and regional cortical thinning in first-episode psychosis patients: relationships with clinical and cognitive features. *Psychol Med.* julio de 2011;41(7):1449-60.
- ¹⁴ Bartlett EJ, Brodie JD, Simkowitz P, Dewey SL, Rusinek H, Wolf AP, et al. Effects of haloperidol challenge on regional cerebral glucose utilization in normal human subjects. *Am J Psychiatry.* mayo de 1994;151(5):681-6.
- ¹⁵ Molina V, Taboada D, Aragüés M, Hernández JA, Sanz-Fuentenebro J. Greater clinical and cognitive improvement with clozapine and risperidone associated with a thinner cortex at baseline in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* septiembre de 2014;158(1-3):223-9.

-
- ¹⁶ Molina V, Martín C, Ballesteros A, de Herrera AGS, Hernández-Tamames JA. Optimized voxel brain morphometry: association between brain volumes and the response to atypical antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. septiembre de 2011;261(6):407-16.
- ¹⁷ Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 27 de enero de 2009;106(4):1279-84.
- ¹⁸ Jawer M. Psychosomatic plasticity: An «emergent property» of personality research? *Explore (NY)*. marzo de 2006;2(2):115-21.
- ¹⁹ Venkataraman A, Whitford TJ, Westin C-F, Golland P, Kubicki M. Whole brain resting state functional connectivity abnormalities in schizophrenia. *Schizophr Res*. agosto de 2012;139(1-3):7-12.
- ²⁰ Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. febrero de 2010;11(2):100-13.
- ²¹ Hakak Y, Walker JR, Li C, et al. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(8):4746-4751
- ²² Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(5):443-456.
- ²³ Flynn SW, Lang DJ, Mackay AL, et al. Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins. *Mol Psychiatry*. 2003;8(9):811-820.
- ²⁴ Akil M, Edgar CL, Pierri JN, Casali S, Lewis DA. Decreased density of tyrosine hydroxylase-immunoreactive axons in the entorhinal cortex of schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry*. 2000;47(5):361-370.
- ²⁵ Sun H, Lui S, Yao L, Deng W, Xiao Y, Zhang W, et al. Two Patterns of White Matter Abnormalities in Medication-Naive Patients With First-Episode Schizophrenia Revealed by Diffusion Tensor Imaging and Cluster Analysis. *JAMA Psychiatry*. julio de 2015;72(7):678-86.
- ²⁶ Lewis, D.A., Hashimoto, T., Volk, D.W., 2005. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience* 4, 312–324
- ²⁷ Manoach, D.S., 2003. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research* 2-3, 285–298.
- ²⁸ Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarro, S., Gomar, J., Vila, F., Martínez, A., Guerrero, A., Ortiz-Gil, J., Sans-Sansa, B., Capdevila, A., Cebamano, J.M., McKenna, P.J., 2008. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychological Medicine* 8, 1185–1193.
- ²⁹ Díez A, Suazo V, Casado P, Martín-Loeches M, Perea MV, Molina V. Frontal gamma noise power and cognitive domains in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 30 de enero de 2014;221(1):104-13.
- ³⁰ Jarskog, L.F., Glantz, L.A., Gilmore, J.H., Lieberman, J.A., 2005. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 5, 846–858.
- ³¹ Keren, A.S., Yuval-Greenberg, S., Deouell, L.Y., 2010. Saccadic spike potentials in gamma-band EEG: characterization, detection and suppression. *Neuroimage* 3, 2248–2263.
- ³² Wheeler AL, Wessa M, Szeszeko PR, Foussias G, Chakravarty MM, Lerch JP, et al. Further neuroimaging evidence for the deficit subtype of schizophrenia: a cortical connectomics analysis. *JAMA Psychiatry*. mayo de 2015;72(5):446-55.

-
- ³³ Rubinov M, Bullmore E. Schizophrenia and abnormal brain network hubs. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013;2015(3):339-349.
- ³⁴ Wray NR, Visscher PM (2010) Narrowing the boundaries of the genetic architecture of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 36:14Y23.
- ³⁵ Terwisscha van Scheltinga AF, Bakker SC, van Haren NEM, Derks EM, Buizer-Voskamp JE, Boos HBM, et al. Genetic schizophrenia risk variants jointly modulate total brain and white matter volume. *Biol Psychiatry*. 15 de marzo de 2013;73(6):525-31.
- ³⁶ Molina V, Papiol S, Sanz J, Rosa A, Arias B, Fatjó-Vilas M, et al. Convergent evidence of the contribution of TP53 genetic variation (Pro72Arg) to metabolic activity and white matter volume in the frontal lobe in schizophrenia patients. *Neuroimage*. 1 de mayo de 2011;56(1):45-51.
- ³⁷ Papiol S, Molina V, Rosa A, Sanz J, Palomo T, Fañanás L. Effect of interleukin-1beta gene functional polymorphism on dorsolateral prefrontal cortex activity in schizophrenic patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 5 de diciembre de 2007;144B(8):1090-3.
- ³⁸ Elkashef AM, Doudet D, Bryant T, Cohen RM, Li SH, Wyatt RJ (2000) 6-(18)F- DOPA PET study in patients with schizophrenia. *Positron emission tomography. Psychiatry Res*. 100:1Y11.
- ³⁹ Hietala J, Syvalahti E, Vuorio K, Rakkolainen V, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Kuoppamaki M, Kirvela O, Ruotsalainen U, et al. (1995) Presynaptic dopa- mine function in striatum of neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Lancet*. 346:1130Y1131.
- ⁴⁰ Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P, Bramon-Bosch E, Valmaggia L, Johns L, Broome M, McGuire PK, Grasby PM (2009) Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 66:13Y20.
- ⁴¹ Kumakura Y, Cumming P, Vernaleken I, Buchholz HG, Siessmeier T, Heinz A, Kienast T, Bartenstein P, Gruner G (2007) Elevated [18F]fluorodopamine turnover in brain of patients with schizophrenia: An [18F]fluorodopa/positron emission tomography study. *J Neurosci*. 27:8080Y8087.
- ⁴² McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Quested D, Grasby P (2004) Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: A positron emission tomographic [18F]fluorodopa study. *Arch Gen Psychiatry*. 61:134Y142.
- ⁴³ Abi-Dargham A, Kegeles LS, Zea-Ponce Y, Mawlawi O, Martinez D, Mitropoulou V, O'Flynn K, Koenigsberg HW, Van Heertum R, Cooper T, Laruelle M, Siever LJ (2004) Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [123I]iodobenzamide. *Biol Psychiatry*. 55:1001Y1006.
- ⁴⁴ Laruelle M (1998) Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med*. 42:211Y221.
- ⁴⁵ Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW (2005) Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 6:312Y324.
- ⁴⁶ Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S (2004) Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 70:315Y329.
- ⁴⁷ Nenadic I, Gaser C, Sauer H. Heterogeneity of brain structural variation and the structural imaging endophenotypes in schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012;66(1):44-9.
- ⁴⁸ Molina V, Hernández JA, Sanz J, Paniagua JC, Hernández AI, Martín C, et al. Subcortical and cortical gray matter differences between Kraepelinian and non-Kraepelinian schizophrenia patients identified using voxel-based morphometry. *Psychiatry Res*. 30 de octubre de 2010;184(1):16-22.

-
- ⁴⁹ Molina, V., Sanz, J., Samarrea, F., Luke, R., Benito, C., Palomo, T., 2006. Dorsolateral prefrontal and superior temporal volumen deficits in first episode psychosis that evolve into schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 256, 106-111.
- ⁵⁰ Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, Wu H, Kinon B, Ashtari M (1994) Increase in caudate nuclei volumes of first- episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*. 151:1430Y1436.
- ⁵¹ Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Brickman AM, Miozzo R, Prikryl R, Shaw R, Davis K (2003) Caudate and putamen volumes in good and poor outcome patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 64:53Y62.
- ⁵² Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sarramea F, et al. Differential clinical, structural and P300 parameters in schizophrenia patients resistant to conventional neuroleptics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 de enero de 2008;32(1):257-66.
- ⁵³ Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Hazlett EA, Buchsbaum MS. MRI assessment of gray and white matter distribution in Brodmann's areas of the cortex in patients with schizophrenia with good and poor outcomes. *Am J Psychiatry* 2003;160:2154–68.
- ⁵⁴ Molina Rodríguez V, Montz André R, Pérez Castejón MJ, Capdevila García E, Carreras Delgado JL, Rubia Vila FJ. SPECT study of regional cerebral perfusion in neuroleptic-resistant schizophrenic patients who responded or did not respond to clozapine. *Am J Psychiatry*. octubre de 1996;153(10):1343-6.
- ⁵⁵ Molina V, Reig S, Sarramea F, Sanz J, Francisco Artaloytia J, Luque R, et al. Anatomical and functional brain variables associated with clozapine response in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res*. 30 de noviembre de 2003;124(3):153-61.
- ⁵⁶ Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP, Ivleva EI, Ethridge LE, Pearlson GD, et al. Identification of Distinct Psychosis Biotypes Using Brain-Based Biomarkers. *Am J Psychiatry*. 1 de abril de 2016;173(4):373-84.
- ⁵⁷ Papiol S, Molina V, Desco M, Rosa A, Reig S, Gispert JD, Sanz J, Palomo T, Fananas L (2005) Ventricular enlargement in schizophrenia is associated with a genetic polymorphism at the interleukin-1 receptor antagonist gene. *Neuroimage*. 27:1002Y1006.
- ⁵⁸ Goriely A, Wilkie AO (2012) Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: Causes and consequences for human disease. *Am J Hum Genet*. 90:175Y200.
- ⁵⁹ Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ, Vacic V, Burdick KE, Yoon S, Cichon S, Corvin A, Gary S, Gershon ES, Gill M, Karayiorgou M, Kelsoe JR, Krastoshevsky O, Krause V, Leibenluft E, Levy DL, Makarov V, Bhandari A, Malhotra AK, McMahon FJ, Nothen MM, Potash JB, Rietschel M, Schulze TG, Sebat J (2011) High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron*. 72:951Y963. www.jonmd.com
- ⁶⁰ Skudlarski P, Schretlen DJ, Thaker GK, Stevens MC, Keshavan MS, Sweeney JA, et al. Diffusion tensor imaging white matter endophenotypes in patients with schizophrenia or psychotic bipolar disorder and their relatives. *Am J Psychiatry*. agosto de 2013;170(8):886-98.