

## ALGUNAS TEORIAS BIOLÓGICAS DE LA ESQUIZOFRENIA

Carlos E. Zoch Z.\*

### Resumen

*Se revisan en este artículo algunas de las teorías biológicas más importantes de la esquizofrenia. No se pone énfasis en teorías con poca aplicación práctica o con poca sustentación clínica. Se mencionan las principales hipótesis organizadas en cinco grupos, a saber : genéticas, bioquímicas, autoinmunes, virales y neurofisiológicas. En la bibliografía se encuentran citas en donde se pueden ampliar más algunos de los aspectos que interesan al lector. (Rev Cost Cienc Méd Dic 1980; 1(2): 161 - 166).*

### Introducción

Recientemente, obtuve la información de que en la Biblioteca del Hospital Nacional Psiquiátrico, se consultaba con alguna frecuencia, un material didáctico titulado: "Teorías Biológicas de la Esquizofrenia", que para el curso de Nosología (postgrado en psiquiatría) había elaborado en 1976. Esto me motivó a hacer la presente revisión bibliográfica que no pretende ser exhaustiva sino que lleva la intención de resaltar las teorías más importantes desde el punto de vista práctico. Como su nombre lo dice, son precisamente teorías, es decir, que no se cumplen a cabalidad en todos los casos de esquizofrenia. Lo importante de estas teorías, no es si están acertadas o no, sino que sirven de marco de referencia para hacer nuevas investigaciones que en un futuro lleguen a descubrir la verdadera etiología de la misma. Desde el punto de vista biológico, la esquizofrenia no constituye una entidad clínica bien definida, sino que es un grupo más bien heterogéneo (3). Debido a esto, es que algunos autores prefieren hablar de "síndrome esquizofrénico" o de "esquizofrenias" para resaltar su polimorfismo (13).

Las teorías biológicas de la esquizofrenia comenzaron a tomar auge a raíz de un mejor conocimiento de los procesos bioquímicos y neurofisiológicos tanto en personas normales como enfermas. Este auge comenzó a notarse en los años de la década de 1930 en que se comenzó a experimentar con el tratamiento electroconvulsivo (mal llamado electroshock) y con el estudio de los cambios bioquímicos a nivel cerebral, producidos por la reserpina.

Posteriormente, al entrar en moda el estudio de los neurotransmisores, en la década de 1960, se esbozaron nuevas teorías (15). En la actualidad, los estudios están orientados más hacia el aspecto endocrinológico que trata de descubrir alteraciones en los neuromoduladores o péptidos cerebrales.

Otro de los factores que favoreció el estudio de las alteraciones biológicas en la esquizofrenia es el hecho de que las teorías psicodinámicas que se originaron en el psicoanálisis, han demostrado ser poco útiles para esta enfermedad y hasta el propio Freud se refería a las "neurosis narcisísticas" (actual esquizofrenia) como enfermedades difíciles de comprender y que en un futuro se encontraría el sustrato biológico de las mismas.

---

\* Hospital Nacional Psiquiátrico, San José, Costa Rica; Cátedra de Psiquiatría. Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica. Curso de Psiquiatría, Facultad de Medicina; Universidad Autónoma de Centro America, San José, Costa Rica.

## I. Teorías genéticas:

Las teorías genéticas se basan en dos tipos de estudios:

1. Incidencia de esquizofrenia y grado de consanguinidad.
2. Grado de concordancia en gemelos.

Dentro del primer grupo, los estudios de incidencia de la esquizofrenia en la población general revelan que el riesgo de adquirir la enfermedad es de 0,6 a 1,8 por ciento. Cuando un individuo tiene un hermano esquizofrénico, este riesgo sube de 7 a 15 por ciento. Para los hijos de un padre esquizofrénico es de 7 a 16 por ciento. Si ambos padres son esquizofrénicos, las posibilidades suben de 40 a 60 por ciento. Estos datos están sujetos a errores de muestreo (6).

Dentro del segundo grupo, se han hecho estudios con gemelos uni y bivitelinos. En bivitelinos (dizigóticos), las posibilidades van de 2 a 15 por ciento mientras que en los univitelinos (monozigóticos) es de 61 a 86 por ciento.

Kallman (6) hizo estudios en que demuestra que gemelos monozigóticos que no han vivido juntos, tienen 77,6 por ciento de probabilidades de que uno se enferme, después de haberse declarado la enfermedad en el otro; mientras que si han vivido juntos, el porcentaje sube a 91,5 por ciento. El tipo de herencia ha sido muy debatido, pero la más aceptada en la actualidad es la teoría poligenética, enunciada por Falconer en 1965, que establece que hay varios genes involucrados. Sin embargo, también se acepta que los factores ambientales tienen importancia en la aparición de los síntomas, es decir, que existe una interrelación de factores genéticos y ambientales de tal forma que entre más carga genética se tenga, se requieren menos factores ambientales adversos y viceversa. Esto se puede representar esquemáticamente con un rectángulo:

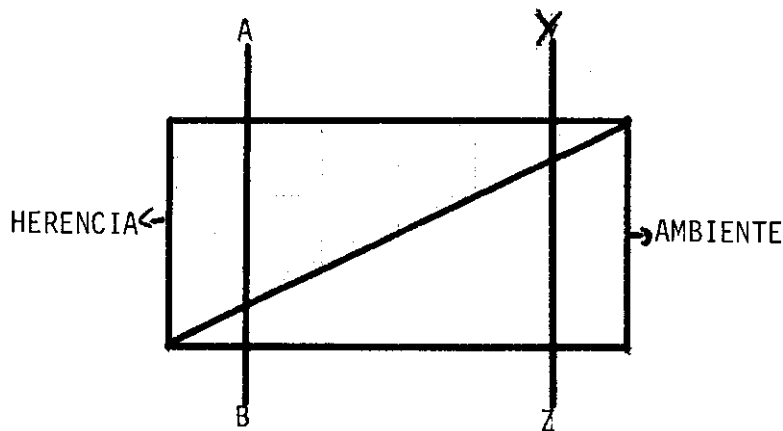


FIGURA N° 1.

en donde se aprecia que un individuo con gran carga genética (AB) (lado izquierdo) requiere un mínimo de adversidad ambiental mientras que lo contrario (YZ) se puede representar en el lado derecho del mismo.

## II. Teorías bioquímicas:

Estas teorías se basan en que la esquizofrenia es el resultado de un cambio en la bioquímica cerebral que hace que su funcionamiento se altere.

Hay dos grandes grupos de teorías bioquímicas:

1. Las que postulan que se forman productos tóxicos a partir de sustancias fisiológicas normales (teorías endotóxicas).
2. Las que establecen que los trastornos se originan en cantidades alteradas de neurotransmisores.

Dentro del primer grupo están:

- a. Teoría de la transmetilación (1,9) impulsada enormemente en 1967 por el Dr. Seymour Kety, quien observó que la introducción de un grupo metilo en una molécula, la hace más liposoluble, le aumenta su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y produce alteraciones importantes en el pensamiento, la percepción y la conducta de un individuo.  
Dentro de las sustancias que se forman por transmetilación dentro del organismo están: la bufotenina a partir de la serotonina, la dimetiltriptamina (DMT) a partir de la triptamina y la dimetoxifeniletamina (DMPEA) a partir de la DOPA. Esta teoría se ve correlacionada en la clínica cuando se administran sustancias que favorecen la metilación como la metionina y la betaína; se presentan exacerbaciones en sujetos esquizofrénicos remitidos y alteraciones importantes en el comportamiento de sujetos normales. Por otra parte, al administrar sustancias que impiden o retardan la metilación, como el ácido nicotínico y la vitamina C, producen mejoría clínica en algunos esquizofrénicos (2).
- b. Teoría del adrenocromo y el adrenolutín (15): esta teoría ha sido enunciada por Hoffer y Osmond en la década de 1950 y establece que estas sustancias se forman endógenamente por un trastorno metabólico genéticamente determinado, a partir de la epinefrina. Se originó al observar en el lecho ungueal de algunos esquizofrénicos una sustancia de color café, similar a la que se presenta en las ampollas de adrenalina que se exponen prolongadamente a la luz solar (oxidación). Esta coloración no se presenta en esquizofrénicos agudos. Los autores han esbozado un tratamiento que se basa en el uso de dosis muy elevadas de vitaminas (tratamiento megavitamínico) como forma de evitar que se produzcan estas sustancias.  
En la práctica, este tratamiento no ha dado los resultados que se esperaban.
- c. Teoría de la encefalina: la encefalina (8) es una sustancia que se presenta normalmente en el cerebro y se deriva a partir de una molécula mayor que se denomina beta-lipotropina. Esta encefalina, en sujetos normales, comienza con el aminoácido metionina por lo que se le denomina met-encefalina. En algunos sujetos esquizofrénicos se ha observado una encefalina anormal que comienza con leucina por lo que se ha denominado leuencefalina, que se considera tóxica y que se puede extraer por hemodiálisis de la sangre. Por esta razón, un grupo de investigadores canadienses está haciendo estudios de hemodiálisis en esquizofrénicos en quienes, mediante el uso de un filtro especial, se puede obtener esta sustancia del líquido de diálisis.
- d. Teoría de las endorfinas: las endorfinas (morfina de origen endógeno) han sido mencionadas como una posible teoría para la esquizofrenia ya que la beta-endorfina es capaz de producir en ratas cuadros de inhibición de la actividad motora que han sido relacionados con cuadros catatónicos (14). Sin embargo, se han realizado estudios clínicos en seres humanos y los resultados han sido

contradictorios entre sí. En la actualidad se está haciendo mucha investigación en este campo y se espera que en un futuro cercano se puedan aclarar algunos aspectos esenciales en esta teoría.

Dentro del grupo de teorías que tratan de explicar la esquizofrenia en base a cantidades anormales de neurotransmisores la más importante es la de la dopamina (DA) (7). Esta teoría establece que existe un aumento en la actividad de algunas neuronas dopaminérgicas, especialmente en las vías mesolímbicas y mesocorticales.

Esto podría estar relacionado con un aumento en la cantidad de DA, con un incremento en la sensibilidad a los receptores específicos postsinápticos, con una relativa disminución en la actividad de otros neurotransmisores como norepinefrina (NE), serotonina (SE) o de otros neuromoduladores como el ácido gammaaminobutírico (GABA) que se encargan de regular la acción de la DA.

En favor de esta teoría está el hecho de que los antipsicóticos, que mejoran las manifestaciones de la esquizofrenia, tienen intensa acción anti DA. También se han medido los niveles en líquido cefalorraquídeo de ácido homovainillínico (HVA) que es un metabolito de la DA y se ha visto que se encuentra especialmente elevado en los esquizofrénicos paranoides.

### **III. Teorías de la autoinmunidad:**

Estas teorías tratan de correlacionar las alteraciones psicopatológicas de la esquizofrenia con una reacción de autoinmunidad del paciente hacia su propio cerebro, especialmente en estructuras corticales y del septum. Las más importantes son:

- a. Teoría de la taraxeína (15). El creador de esta teoría es Heath quien ha encontrado niveles anormalmente elevados de gammaglobulina en sujetos esquizofrénicos. Al estudiar esta anomalía se encuentra que se debe a la presencia de un anticuerpo al que se le dio el nombre de taraxeína. Sin embargo, todavía no se ha podido esclarecer cómo es que se produce ni cómo bloquear el proceso.
- b. Teoría de los antígenos HLA (8): se ha establecido desde hace muchos años, que un injerto produce una respuesta inmunológica si tiene antígenos que el huésped reconoce como extraños. Los genes que producen esta reacción se denominan loci de histocompatibilidad. En el hombre, el único locus mayor de histocompatibilidad se denomina HLA. Estos genes están situados en el cromosoma 6 y están relacionados con el proceso de respuesta inmunológica general del individuo. En los esquizofrénicos de tipo hebefrénico, se han encontrado con más frecuencia autoanticuerpos HLA que en sujetos esquizofrénicos de otros tipos.

### **IV. Teorías virales (8):**

Se ha mencionado como posible causa de la esquizofrenia a los virus ya que algunos tipos de encefalitis, como la producida por virus herpes simplex pueden simular una esquizofrenia aguda o crónica. Algunas enfermedades producidas por virus de crecimiento lento, como la enfermedad de Jacob-Creutzfeldt, pueden simular una esquizofrenia. En favor de esta teoría está el hecho de que algunos esquizofrénicos presentan elevación en una de las gammaglobulinas en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, la relación entre estos hallazgos y la psicopatología del paciente es desconocido. No se ha podido aislar, hasta el momento actual, ningún virus específico ni se ha podido reproducir la esquizofrenia mediante la inoculación de sangre de pacientes en sujetos normales.

## V. Teorías neurofisiológicas:

Estas teorías se basan en que existen alteraciones neurofisiológicas cuyo origen no está claro. Aunque existen varias, mencionaré solamente dos:

- a. Teoría del estado de sobrealerta (over-arousal): se ha visto que algunos esquizofrénicos presentan un estado de vigilia más elevado que lo normal (15). Clínicamente se aprecia que cuando se comienzan a descomponer, presentan insomnio que incluso puede durar varios días sin presentar evidencias de cansancio. Además, y especialmente los paranoides, pueden percibir ruidos de tan baja intensidad que pasan desapercibidos para otras personas y pueden estar atentos a varias cosas a la vez. En el laboratorio se puede constatar que poseen tiempos de reacción a estímulos auditivos y visuales, más cortos que los sujetos normales y tiempos de fusión, de centelleo más prolongados que los controles. Esto se ve correlacionado en electro-encefalografía con lo que se denomina ritmo en sierra y que consiste en un ritmo de baja amplitud y alta amplitud y alta frecuencia (4).

Esta teoría tiene gran aplicación en psicofarmacología ya que se ha visto que las sustancias estimulantes del sistema nervioso central como las anfetaminas, anorexígenos o marihuana, tienden a descomponer a los esquizofrénicos mientras que los depresores tienden a mejorar su funcionamiento, en tanto que en el individuo normal reacciona totalmente diferente. En otras palabras, en el sujeto normal, al ingerir una sustancia estimulante del sistema nervioso central, se produce un aumento en su rendimiento físico e intelectual. Sólo si se ingiere durante un tiempo prolongado o a una dosis elevada, se produce un agotamiento y entonces se presenta una caída brusca del rendimiento a niveles inferiores que los normales. En cambio, en el sujeto esquizofrénico, ese punto crítico en donde el rendimiento declina súbitamente, se presenta con dosis menores o períodos más cortos de tiempo.

Por otra parte, los tranquilizantes mayores, tipo clorpromazina, que organizan la función intelectual en un esquizofrénico; en el sujeto normal, al producirle una disminución en su nivel de vigilia, le reduce su rendimiento.

- b. Teoría de los potenciales provocados (evoked potentials): los potenciales provocados fueron descubiertos en 1875. Pero no fue sino hasta la década de 1950 que fueron estudiados extensivamente por Shagaas (10) y consisten en las variaciones que ocurren en el trazado del EEG cuando se aplican estímulos externos. Se ha visto que el S.N.C. se recupera más rápidamente en sujetos normales que en esquizofrénicos, hablando esto a favor de que existen alteraciones nerviosas en la conducción de los impulsos nerviosos desde la periferia. No se ha encontrado ninguna aplicación clínica de esto, aunque experimentalmente los subtipos de esquizofrénicos se comportan diferente (5, 10, 11, 12, 13).

## Conclusiones

Se puede apreciar que este campo de estudio de la esquizofrenia promete grandes acontecimientos en un futuro cercano. Sin embargo, en el momento actual no ofrece verdaderas explicaciones fisiopatológicas o etiológicas por lo que deben seguirse considerando como simples teorías.

Esta cantidad de conocimientos nuevos, generará métodos de investigación y de análisis cuantitativos más finos y exactos que favorecerán la permanencia o la desaparición de algunas de las teorías aquí resumidas.

## ABSTRACT

*Some of the most important biological theories on schizophrenia are reviewed, without emphasizing those with little practical application or clinical support. The main hypotheses are mentioned: genetic, biochemical, autoimmune, viral and neurophysiological. The reader may delve further into those references that are of interest to him.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Bradley R. y Smythies, J.: "The Biochemistry of Schizophrenia" In: Grenell, R. y Gabay, S.: "Biological Foundations of Psychiatry", Raven Press, Nueva York, 1976; Vol. 2; pp. 653—682.
2. Himmwich, H.: "Biochemistry, Schizophrenias and Affective Illnesses", The Williams and Wildins Co., Maryland, 1971; pp. 198—226.
3. Houlihan, J.: "Heterogeneity Among Schizophrenic Patients: Selective Review of Recent Findings (1970—1975)", Schizophrenia Bulletin, 1977; 3(2):246-258.
4. Iti.,: "Qualitative and Quantitative EEG Findings in Schizophrenia", Schizophrenia Bulletin, 1977; 3(1) 61 —79.
5. Kadaboyashi, I. *et al.*: "Visual evoked potential characteristic and subtypes of Schizophrenia". J. Nerv. Ment. Dis. 1978; 166(11):775—780.
6. Kallman, F. J. In: Freedman, A. F. *et al.*: "Comprehensive Textbook of Psychiatry, segunda edición, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, USA, 1975; Vol. 1, pag. 869.
7. Meltzer, H. Y., y Stahl, S. M.: "The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: A Review", Schizophrenia Bulletin, 1976; 2(1): 19—76.
8. Meltzer, H.: "Biology of Schizophrenia Subtypes: A Review and Proposal for Method of Study". Schizophrenia Bulletin, 1979; Vol. 5(3):461 - 479.
9. Rosengarten, H. y Friedhoff, A. .J.: "A Review of Recent Studies of the Biosynthesis and Excretion of Hallucinogens Formed by Methylation of Neurotransmitters or Related Substances, Schizophrenia Bulletin, 1976; 2(1):90—105.
10. Shagaas, Ch. "Evoked potentials in man", In: Grenell, R. y Gabay, S. "Biological Foundations of Psychiatry", Raven Press, Nueva York, 1976; Vol. 1, pp. 199-253.
11. Spohn, H. y Patterson, F.: "Recent Studies of Psychophysiology in Schizophrenia", Schizophrenia Bulletin, 1979; 5(4):581—610.
12. Sutton, S. y Tueting, P. "Evoked potentials and diagnosis" In: Spitzer, R. y Klein, D: "Critical Issues in Psychiatric Diagnosis", Raven Press, Nueva York 1978; pp. 265—279,
13. Tsuang, M.: "Schizophrenia and Affective Disorders: One or Many?" In: Freedman, D.: Biology of the Major Psychoses: A comparative Analysis", Raven Press, Nueva York, 1975; pp. 27—39.
14. Volawha, L. G., Davis, L. G. y Ehrlich, Y. H.: "Endorphins, Dopamine and Schizophrenia", Schizophrenia Bulletin, 1979; 5(2):227—239.
15. Weil-Malherbe, H. y Szara, S.I. "The Biochemistry of Functional and Experimental Psychoses", Charles C. Thomas, Springfield, 1971; pp. 193—202, y 130-132.