

S22 Neuroimágenes

Celso Arango

Pocos avances han generado tantas expectativas en la investigación psiquiátrica actual como la neuroimagen. Sin embargo, y a pesar de la enorme cantidad de estudios publicados en las últimas tres décadas, los resultados en el ámbito de la psiquiatría y en la esquizofrenia en particular, no han sido tan alentadores como en otras disciplinas. Factores de índole tecnológica como la adquisición y análisis de las imágenes, la falta de especificidad en los hallazgos y problemas metodológicos pueden ser responsables de la difícil interpretación de los hallazgos obtenidos hasta el momento. Intentaremos aquí señalar algunas medidas que pueden mejorar la utilidad de estas técnicas para el mejor conocimiento de enfermedades como la esquizofrenia. Aunque durante esta revisión nos referiremos a estudios de neuroimagen estructural (resonancia magnética nuclear [RMN] principalmente), algunos aspectos pueden hacerse extensible a estudios con neuroimagen funcional (SPECT, PET).

La mayor parte de estudios con RMN evalúan mediciones cuantitativas (medición de volúmenes o áreas) aunque existen también estudios cualitativos en los que se evalúan alteraciones visibles en la imagen como atrofia cortical, señales de alta intensidad, etc. Las dos estructuras cerebrales que han aparecido más consistentemente alteradas en pacientes con esquizofrenia son los ventrículos cerebrales y el lóbulo temporal, incluyendo el sistema límbico. Interesantemente el lóbulo temporal y sistema límbico juegan un papel principal en procesos emocionales y cognitivos que caracterizan la esquizofrenia.

Desde el primer estudio sobre tamaño ventricular medido con TAC a mediados de los 70 (Johnstone et al, 1976) hasta la actualidad, se han publicado más de un centenar de estudios, replicándose el hallazgo en la gran mayoría de los mismos. Sin embargo, estos hallazgos son bastante inespecíficos, ya que alteraciones en cualquier área del cerebro pueden dar lugar a un aumento ventricular. Además, se ha demostrado que no existe una distribución bimodal del tamaño ventricular y que los pacientes con esquizofrenia tienen la misma distribución que los sujetos normales aunque la media esté desplazada hacia la derecha (Raz y Raz, 1990).

La mayor parte de estudios obtienen reducciones en el volumen del complejo amígdala-hipocampo y girus parahipocámpico, incluyendo la corteza entorrinal, una de las principales áreas corticales asociativas (Nelson et al, 1998). En gemelos discordantes para esquizofrenia los gemelos afectados tienen una reducción volumétrica hipocámpica bilateral significativa cuando se comparan con los no afectados. Se han descrito también alteraciones a nivel del lóbulo temporal, en especial del girus temporal superior, aunque estos hallazgos han sido menos replicados.

Un hallazgo interesante es la falta del patrón normal de lateralización en la esquizofrenia del "planum temporale",

estructura relacionada con el lenguaje. Así los pacientes con esquizofrenia no muestran el patrón normal de mayor volumen en el hemisferio izquierdo. Existen otros estudios en los que se encuentran también una falta de lateralidad en pacientes con esquizofrenia. Hallazgos como el anterior y otros como la presencia de alteraciones en edades tempranas de la vida antes de que se manifieste la enfermedad o la posible falta de progresión de las anomalías cerebrales después de las primeras manifestaciones clínicas favorecen la hipótesis fisiopatológica de que las alteraciones estructurales se producen durante el desarrollo temprano del sistema nervioso. Los estudios longitudinales que se están realizando en la actualidad, tanto con sujetos que no se espera que desarrollen la enfermedad como con pacientes con esquizofrenia, ayudarán a clarificar el momento en que se producen estas anomalías.

Hallazgos como el aumento del tamaño ventricular, disminución del córtex cerebral, falta de lateralidad o disminución del hipocampo aparecen no sólo en esquizofrenia sino en otras enfermedades mentales como el trastorno bipolar, depresión mayor, alcoholismo, dislexia o autismo. En estudios comparando alteraciones estructurales entre distintas enfermedades mentales se ha comprobado que aunque muchos de los hallazgos son inespecíficos para cualquiera de los trastornos mentales esto no sucede con todos ellos. Una posible explicación podría residir en que muchas de estas alteraciones fueran secundarias a un tercer factor común a distintas enfermedades mentales y no formaran parte del proceso etiofisiopatológico primario que causa la enfermedad. Por ejemplo, se ha comprobado como el estrés puede reducir el volumen del hipocampo, probablemente a través de neurotoxicidad provocada por un exceso de glucocorticoides. Sin duda, las enfermedades mentales llevan asociadas un aumento del estrés, lo que podría explicar lo inespecífico de este hallazgo.

Otro hecho destacable es la falta de sensibilidad y especificidad de las distintas alteraciones morfológicas cuando se comparan un grupo de pacientes con esquizofrenia con un grupo control no afecto. Esto se debe a la gran variancia dentro del grupo de pacientes y, en menor medida, dentro del grupo control; por lo que resultados de ambos grupos se solapan, y aunque la media de un grupo sea significativamente distinta a la del otro muchos de los pacientes estarán dentro del rango de los controles y viceversa. Dada la heterogeneidad clínica de la esquizofrenia es también de suponer una heterogeneidad en la fisiopatología de los distintos síndromes que componen el trastorno que actualmente se conoce como esquizofrenia (Buchanan y Carpenter, 1997). Parece por lo tanto importante delimitar subgrupos homogéneos dentro de la esquizofrenia en los que se pueda comparar la neuroanatomía frente a un grupo control sin el "ruido" estadístico introducido por pacientes que a pesar de presentar la misma sintomatología pueden tener fisiopatologías distintas (reducir la posibilidad de error estadístico tipo II).

Los hallazgos realizados con neuroimagen estructural son conceptualmente marcadores de rasgo por lo que si se quieren

relacionar con variables clínicas estas deben ser marcadores de rasgo, por ejemplo comparar pacientes que no han tenido nunca alucinaciones frente a los que sí las han tenido; independientemente de que las presenten en el momento del estudio. Lo que se mediría con estas variables de rasgo es la "potencialidad" del sujeto para presentar dichos síntomas.

Hemos visto que la neuroimagen estructural no sirve como herramienta diagnóstica para la esquizofrenia pero ello no implica su falta de utilidad para el estudio de la fisiopatología de esta enfermedad. Además de identificar las estructuras cerebrales alteradas en la esquizofrenia la neuroimagen estructural permite investigar posibles patogénesis de la enfermedad y el momento en el que tienen lugar. Los siguientes puntos pueden ayudar a mejorar los resultados obtenidos hasta el momento mediante la investigación con neuroimagen estructural: 1) mayor conocimiento de la maduración normal del SNC incluyendo rangos y variancia esperable en las distintas estructuras cerebrales para la población normal, 2) estudios con muestras suficientemente grandes como para descartar un error tipo II, 3) grupos controles pareados con el experimental en factores que influyen en la variable dependiente que se quiera estudiar como edad, sexo, altura, dominancia, etc. 4) inclusión de muestras más homogéneas, de pacientes que no hayan recibido tratamiento y seguimiento longitudinales, 5) utilizar marcadores de rasgo, evitando correlacionar alteraciones morfológicas con marcadores de estado, 6) estudios comparativos entre distintas enfermedades mentales para evaluar qué posibles alteraciones morfológicas son específicas de una enfermedad y cuales se deben a variables comunes entre distintas enfermedades mentales. Quizás adoptando las medidas mencionadas podamos avanzar en nuestro conocimiento de la esquizofrenia a través de una herramienta de investigación que aún tiene mucho más que dar de sí.

Bibliografía:

1. Buchanan RW, Carpenter WT Jr The neuroanatomies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997; 23:367-372
2. Johnstone EC, Owens DG, Crow TJ, Frith CD, Alexandropoulos K, Bydder G, Colter N: Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:736-741
3. Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ: Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:433-440
4. Raz S, Raz N: Structural brain abnormalities in the major psychoses: a quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychol Bull* 1990; 108:93-108.

S23 Aspectos Genéticos de la Esquizofrenia

Michael Escamilla

Los estudios sobre la esquizofrenia realizados durante el presente siglo indican que esta enfermedad presenta un fuerte componente genético, aunque también participan factores ambientales aún no especificados. Por ejemplo, la tasa de concordancia en gemelos monocigóticos es del 50% mientras que de solo un 10% para gemelos dicigóticos. El riesgo para familiares en primer grado de pacientes esquizofrénicos es 10 veces mayor al de la población general. Los estudios de adopciones también apoyan que la enfermedad tiene un componente genético importante. Además, algunos otros desórdenes psiquiátricos, como el desorden esquizoafectivo y el desorden de personalidad esquizotípico, también parecen estar asociados genéticamente con la esquizofrenia. A pesar de casi 100 años de investigación, nuestro modelo actual de la esquizofrenia aún esta basado en la descripción de los síntomas y el curso de la enfermedad, expuesto inicialmente por Kraepelin, Bleuler y Schneider y no existe ningún marcador endotípico para fines diagnósticos. Durante los últimos 20 años, se ha realizado un gran esfuerzo en la identificación de genes que contribuyan al desarrollo de la esquizofrenia a través de estudios familiares y de parejas de hermanos afectados, sin que haya sido posible identificar aún alguno de los genes causales. Varios grupos han identificado posibles loci genéticos en los cromosomas 6, 8, 13, 22 y otros, pero la identificación definitiva de estos genes aun no ha sido posible. Otros han estudiado genes candidatos como los del sistema dopaminérgico para determinar si estos podrían estar afectados en los pacientes esquizofrénicos, pero no han logrado encontrar dichas asociaciones. Posiblemente existan varios genes involucrados en esta enfermedad que pueden contribuir individualmente a aspectos diferentes de la enfermedad. En este sentido, la esquizofrenia no difiere de otras enfermedades de herencia compleja como el desorden bipolar, la diabetes, la cardiopatía isquémica y el Alzheimer, cada una de las cuales parece resultar de la interacción entre uno o más genes y factores ambientales. La investigación en poblaciones fundadoras como la del Valle Central de Costa Rica puede ser especialmente útil en la identificación de genes de esquizofrenia (o genes para otras enfermedades complejas) debido a que muchos de los miembros afectados de una población con estas características pueden ser descendientes de un fundador común de la enfermedad y los estudios de asociación pueden ser usados para encontrar genes para enfermedades. Si los genes que predisponen a la esquizofrenia logran identificarse, se anticipa que dicho conocimiento será de gran ayuda en elucidar la biología de la enfermedad, permitirá desarrollar nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos y también permitirá investigar los factores ambientales involucrados en la enfermedad.