

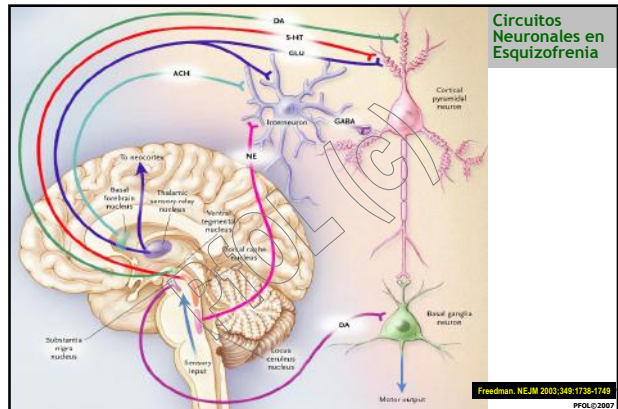
ESQUIZOFRENIA

Etiopatogenia

2. Sistemas de Neurotransmisión

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

PFOL02007



Hipótesis Sobre Alteraciones en la Neurotransmisión en las Esquizofrenias

SYMPTOMAS	NEUROTRANSMISOR				LOCALIZACIÓN	RECEPTORES
	DA	5HT	GLUT	GABA		
Productivas	↑	↑	↓	↓	Meso-Limbico Ganglios Basales	D ₂ , D ₄ , 5HT ₂ NMDA, GABA-A
Deficitarias	↓	↑	↓	↑	Meso-Limbico Corteza Prefrontal	D ₂ , D ₄ , 5HT ₂ NMDA, GABA-A
Afectivas	↓	↑	↓	↑	Corteza Prefrontal Sistema Límbico	D ₄ , 5HT ₂ NMDA, GABA-A
Cognitivas	↓	↑	↓	↑	Corteza Prefrontal	D ₄ , 5HT ₂ NMDA, GABA-A

Freedman, NEJM 2003;349:1738-1749

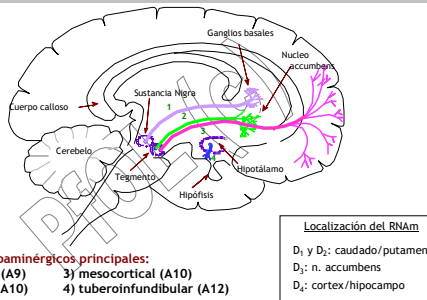
PFOL02007

Sistema Dopaminérgico en Esquizofrenia

PFOL02007

PFOL02007

Vías Dopaminérgicas Principales



Hales & Yudofsky, 1987

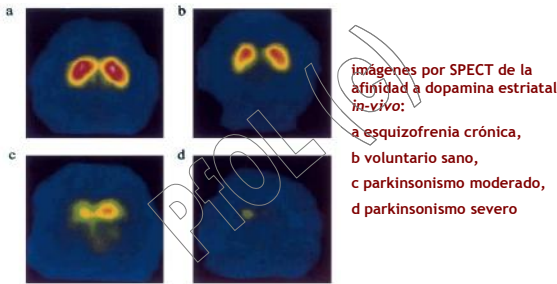
PFOL02007

Hipótesis Dopaminérgica (DA) de la Esquizofrenia

- Los agonistas dopaminérgicos producen síntomas psicóticos en sujetos normales o en esquizofrénicos
- Los antipsicóticos antagonizan de una u otra forma los receptores D2
- Existe evidencia de un incremento en la neurotransmisión DA mesolímbica ante situaciones de estrés en pacientes con esquizofrenia
- El exceso de dopamina puede contribuir al estrés oxidativo y a la formación de radicales libres que facilitan los procesos neurodegenerativos de la enfermedad

PFOL02007

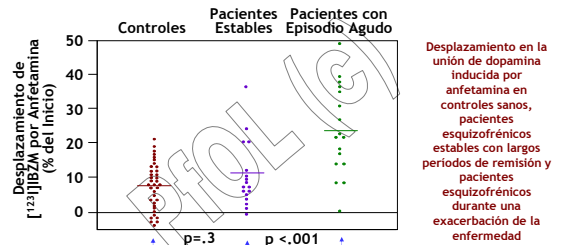
Incremento en los Sitios de Unión Presinápticos para Dopamina en Ganglios Basales de Esquizofrénicos



Sjoholm et al. *Psychopharmacology* (2004)173:27-31

PFOL02007

La Sensibilización Endógena del Sistema Dopaminérgico Mesolímbico Sugiere Hipodopaminergia

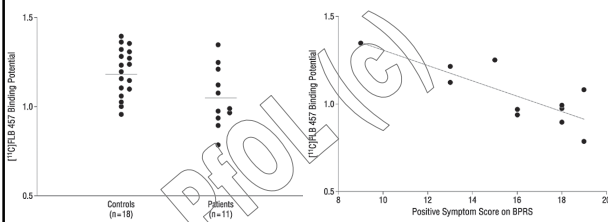


Desplazamiento en la unión de dopamina inducida por amfetamina en controles sanos, pacientes esquizofrénicos estables con largos periodos de remisión y pacientes esquizofrénicos durante una exacerbación de la enfermedad

Laruelle M. et al. *Biol Psychiatry*. 1999;46:56-72

PFOL02007

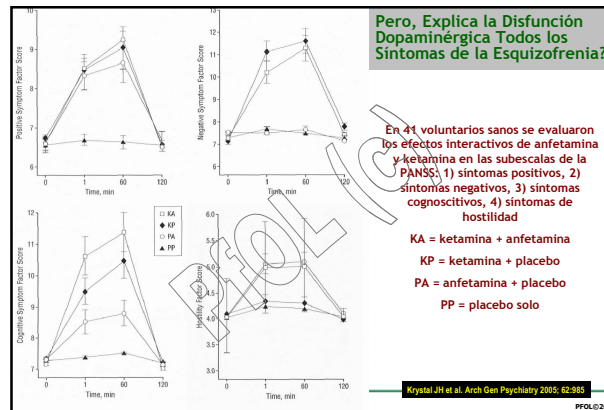
La Disminución en la Afinidad por Receptores D2 a Nivel del Cíngulo se Asocia a Hiperdopaminergia



Suhara et al., 2002

PFOL02007

Pero, Explica la Disfunción Dopaminérgica Todos los Síntomas de la Esquizofrenia?



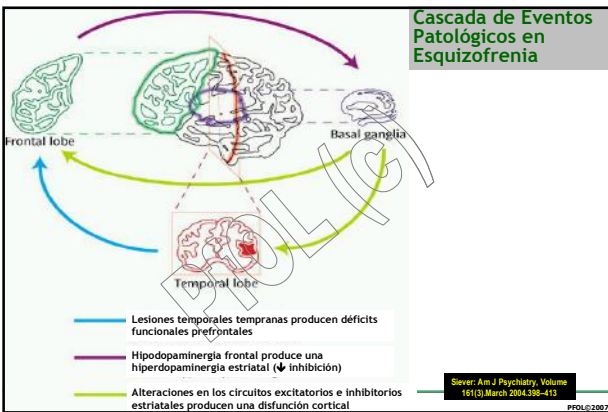
En 41 voluntarios sanos se evaluaron los efectos interactivos de amfetamina y ketamina en las subescalas de la PANSS: 1) síntomas positivos, 2) síntomas negativos, 3) síntomas cognoscitivos, 4) síntomas de hostilidad

KA = ketamina + amfetamina
AP = amfetamina
PA = amfetamina + placebo
PP = placebo solo

Krystal JH et al. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:985

PFOL02007

Cascada de Eventos Patológicos en Esquizofrenia

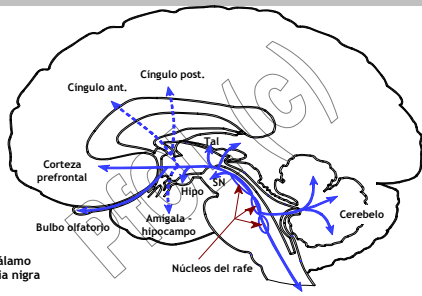


Siever: *Am J Psychiatry*, Volume 161(3) March 2004:396-413

PFOL02007

Sistema Serotoninérgico en Esquizofrenia

Vías Serotoninérgicas e Inervación



Hipo = hipotálamo
SN = sustancia nigra
Tal = tálamo

Martini and Gatz's Essentials of Clinical Neuroanatomy and Neurophysiology, Edition 6, F.A. Davis Co., Philadelphia, 1992

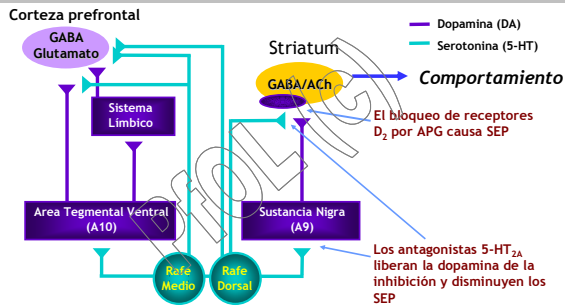
PFOL02007

Evidencia de la Participación del Sistema Serotoninérgico en la Patología de la Esquizofrenia

- Estudios post-mortem en esquizofrénicos
 - Incremento en la transmisión serotoninérgica y de la densidad del transportador de serotonina en regiones subcorticales, pero disminución en las regiones corticales
 - Disminución en la densidad de receptores 5-HT₂ en corteza prefrontal
- Estudios de metabolitos de 5-HT en LCR
 - Resultados inconsistentes
- Estudios de prueba con agonistas serotoninérgicos
 - La administración de m-clorofenilpiperazina (mCPP), un agonista parcial de 5-HT:
 - Exacerba los síntomas en pacientes esquizofrénicos no medicados
 - No tiene efecto en sujetos normales

PFOL02007

Función de los Receptores 5-HT₂ en el Control de la Función Dopaminérgica Cerebral



Di M, et al. Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne De Psychiatrie 2002;71(4):727-734

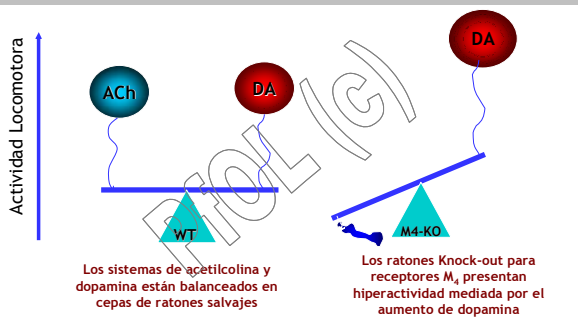
PFOL02007

Sistema Colinérgico en Esquizofrenia

PFOL02007

PFOL02007

Los Sistemas Colinérgico y Dopaminérgico Están en Balance y se Regulan Recíprocamente

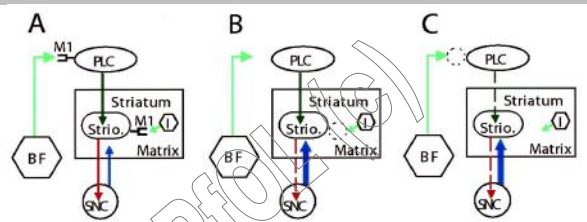


Los sistemas de acetilcolina y dopamina están balanceados en cepas de ratones salvajes

Los ratones Knock-out para receptores M₄ presentan hiperactividad mediada por el aumento de dopamina

PFOL02007

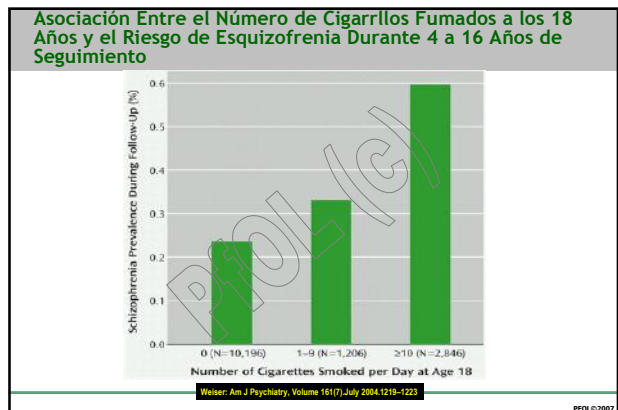
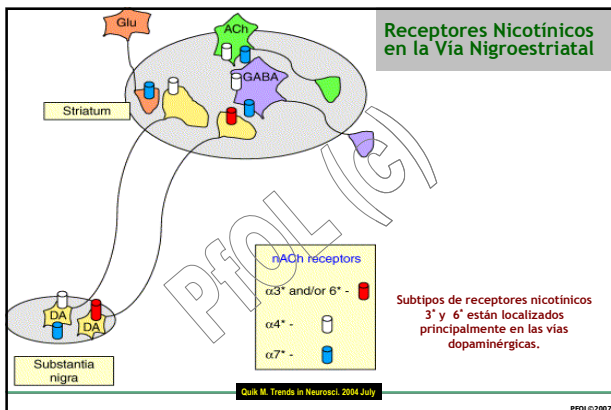
Hiperactividad y Transmisión Dopaminérgica Elevada en Ratones Deficientes de Receptores M1



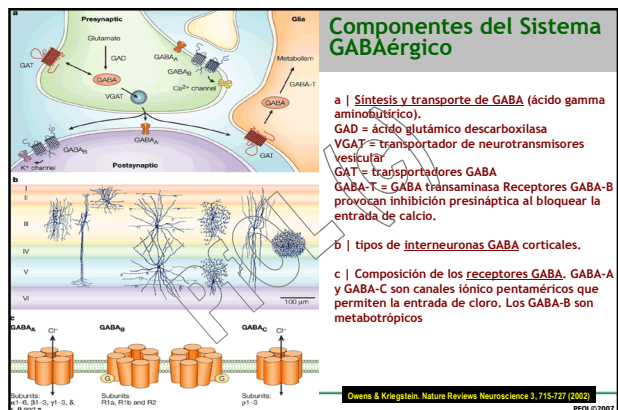
(A) Bajo condiciones normales, las neuronas estriatosomales inhibitorias (strio.) reciben estímulos glutamatergicos de células corticales prelimbicas (PLC) (verde oscuro) y se proyectan a la sustancia nigra compacta (SNC) e inhiben las neuronas dopaminérgicas (azul). Neuronas corticales y estriatosomales son moduladas por el sistema colinérgico (verde claro) a través de receptores M1. (B y C) Cuando M1 está ausente o reducido, se produce una desinhibición dopaminérgica. BF, basal forebrain; I, cholinergic interneuron

Gerber et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 98, Issue 26, 15312-15317

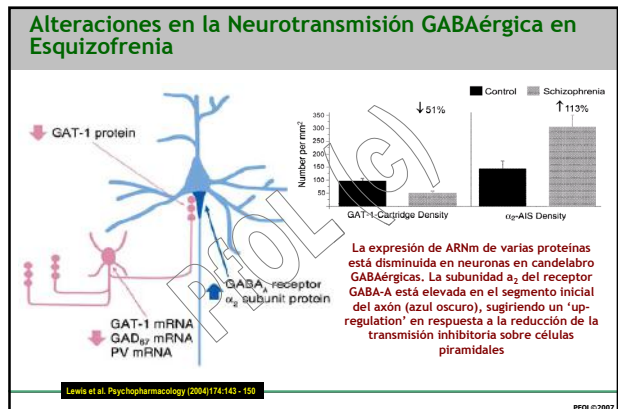
PFOL02007



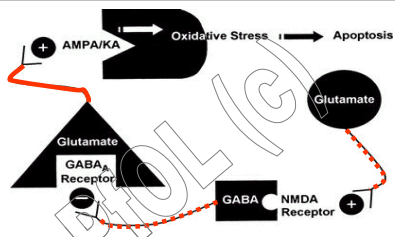
Sistema GABAérgico en Esquizofrenia



- ### Las Alteraciones en el Sistema GABAérgico Pueden Estar Implicadas en la Patología de la Esquizofrenia
- Desarrollo deficitario de interneuronas GABAérgicas que permite una actividad descontrolada de las glutamatérgicas¹
 - Anormalidades en la migración (reelina)²
 - Déficit en la Glutamato Descarboxilasa²
 - Pérdida de cartuchos de axones GABAérgicos (células candelabro)³
 - 'Up-regulation' de receptores GABA-A en neuronas piramidales⁴
1. Olney JW, et al. J Psychiatr Res 1999;33:523-533; 2. Guidotti A, et al. Arch Gen Psychiatry 2000;57:1061-1069; 3. Lewis DA, et al. Psychopharmacology 2004;174:143-150; 4. Volk DW et al. Cereb Cortex 2002; 12:1063-1070



Interacción Glutamato-GABA



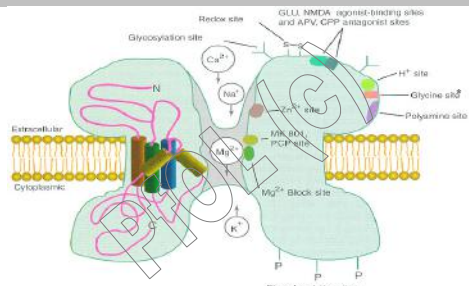
Teóricamente, una estimulación excesiva de receptores AMPA/Ka por déficit GABAérgico puede explicar el deterioro psicossocial progresivo en un subgrupo de pacientes esquizofrénicos con un pobre pronóstico

Deutsch et al., Clin Neuropharmacol 2001; 24:1 43-9; Moghaddam et al., J Neurochem 2000; 75:1775-8

PFOL02007

Sistema Glutamatérgico en Esquizofrenia

Representación Esquemática del Receptor NMDA



* glicina, β-alanina, L-alanina, taurina, D-serina, prolina, D-cycloserina. Etanol actúa como un antagonista

Kraus, J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2000; 12:328-43

PFOL02007

La Hipofunción del Receptor NMDA es un Factor Clave en la Patofisiología de la Esquizofrenia

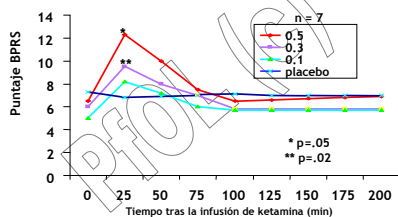
- Relacionado con los cambios estructurales durante el desarrollo temprano
- Entra en un periodo de latencia durante la infancia y la adolescencia
- Contribuye a la presentación de los primeros síntomas psicóticos durante la adultez temprana
- No todos los casos de esquizofrenia se acompañan de estados hiperdopaminérgicos pudiendo ser refractarios a los antipsicóticos convencionales
- El glutamato está presente en más del 50% de las sinapsis
- Los cambios neurodegenerativos, los síntomas negativos y los trastornos cognoscitivos pueden explicarse por alteraciones glutamatérgicas

Diney & Farber, Arch Gen Psychiatry 1995; 52:398-1007

PFOL02007

Glutamato en Síntomas Positivos¹

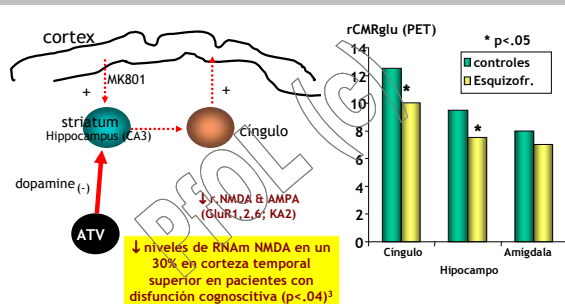
En pacientes quirúrgicos, 7.5% de los tratados con ketamina experimentan Alucinaciones.² La ketamina o fenciclidina (NMDA antagonistas) aumentan los síntomas positivos en pacientes con esquizofrenia^{3,4,5}



¹ Krystal et al., 1994; ² Johnstone et al., 1990; ³ Lahl et al., Neuropsychopharmacology 1995; 13:3-19; ⁴ Duncan et al., Mol Psychiatry 1999; 4:418-28; ⁵ Aghajanian & Marek, Brain Res Rev 2000; 31:302-12

PFOL02007

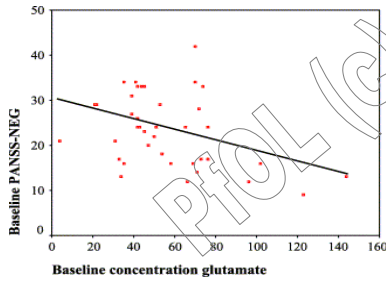
Glutamato en Síntomas Cognoscitivos^{1,2}



¹ Tamminga et al., 1992; Healy & Meezo-Woodruff, 1990; ² Porter et al., 1997; ³ Humphries et al., Neuroreport 1990; 7:2051-5

PFOL02007

La Relevancia del Glutamato en Síntomas Negativos

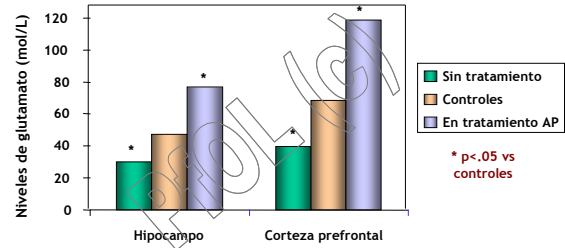


Correlación entre las concentraciones plasmáticas de glutamato (mol/l) y la sub-escala de PANSS-NEG (Pearson $r=-0.39$; $df=37$; $p<0.05$)

Van der Heijden et al. Eur Neuropsychopharmacol 2004;14:259-265

PFOL02007

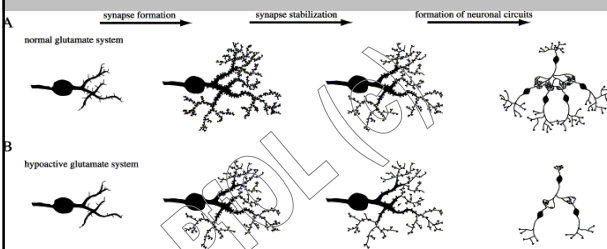
Niveles de Glutamato en Esquizofrenia



Kim et al., 1980; Gattaz et al., 1982; Kornhuber et al., 1984; Tsai et al., Arch Gen Psychiatry 1995;52:829-38

PFOL02007

La Hipoactividad del Sistema Glutamatérgico Conduce a Un Deterioro en el Neuropilo



En un sistema glutamatérgico funcional (A), un exceso de sinápsis es observable en la corteza. Durante la estabilización de las sinápsis muchas de ellas se eliminan dejando un número óptimo. En un sistema glutamatérgico alterado (B), menos sinápsis glutamatérgicas son formadas, pero la abundancia previa a la poda sináptica sólo permite la aparición de la sintomatología durante la adultez joven

Conradi & Heckers. Pharmacol & Ther 2003;97:153-179

PFOL02007

Receptores NMDA & no-NMDA en Pacientes con Esquizofrenia

- Un incremento en los receptores de glutamato se observa en la corteza prefrontal¹
- Receptores no-NMDA (GluR1, 2, 6, 7, KA1, 2) están disminuidos en el hipocampo²
- Un incremento significativo en los niveles de RNAm de la subunidad NMDAR2D del 53% se ha observado en la corteza prefrontal, probablemente como consecuencia de la hipofrontalidad³
- Se ha observado un incremento del 44% en la afinidad del glutamato por sus receptores en corteza prefrontal, amígdala, corteza entorrinal, hipocampo y putamen⁴
- También incrementos en los niveles del antagonista NMDA N-acetilaspil-glutamato en corteza prefrontal, temporal e hipocampo⁵

1. Deakin et al., J Neurochem 1989;52:171-6; 2. Kerwin et al., Neuroscienc 1990;29:25-32; 3. Abarian et al., J Neurosci 1996;16:19-30; 4. Simpson et al., Psychiatry Res 1992;42:273-82; 5. Deutsch et al., Clin Neuropharmacol 2001;24:43-9

PFOL02007

El uso de Glicina en la Optimización de la Función del Receptor NMDA

- La administración periférica de glicina (0.8 mg/kg/día) potencia la neurotransmisión mediada por receptores NMDA (15-30% de mejoría en síntomas negativos)^{1,2}
- Sin embargo, la adición de glicina a Clozapina no se acompaña de mejorías adicionales sugiriendo que los ASG pueden tener un efecto glutamatérgico^{3,4}
- D-serina (50 mg/día) también ha demostrado mejorías adicionales en síntomas positivos, negativos y cognoscitivos, en memoria y ansiedad^{5,6,7}

1. Heresco-Levy et al., Psychopharmacol Bull 1996;32:731-40; 2. Heresco-Levy et al., Arch Gen Psychiatry 1999;56:28-36; 3. Potkin et al., Am J Psychiatry 1999;156:145-7; 4. Evans et al., Am J Psychiatry 2000;157:326-9; 5. Tsai et al., Biol Psychiatry 1998;44:1081-9; 6. Nishikawa et al., Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi 2000;20:33-9; 7. Goff et al., Biol Psych 1993;42:572-4

PFOL02007

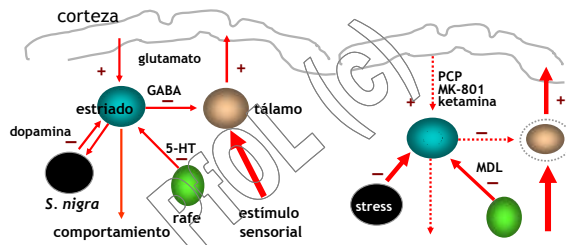
Niveles Séricos de D-Serina y Razón D-Serina/Serina Total en Esquizofrénicos y Controles Sanos



Nishimoto et al. Arch Gen Psychiatry, 2003;60:572-578

PFOL02007

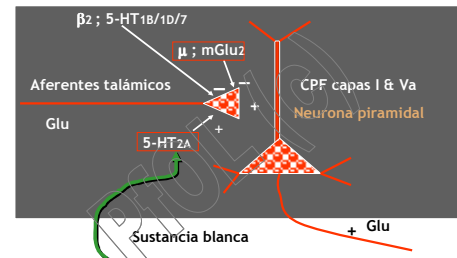
Interacción Glutamato-Dopamina-Serotonina



Carlsson, 1989; Murrain et al., 1995; Schmidt et al., 1995; Miller & Abercrombie, 1995; Farber et al., 1998; Sulzer et al., 1998; Tomitaka et al., 2000; Di M. et al. Canadian Journal Of Psychiatry-Revue Canadienne De Psychiatrie 2002;71(4):727-734

PFOL02007

Interacción Glutamato-Serotonina en Corteza Prefrontal



Los alucinógenos (por medio de receptores 5-HT_{2A}) aumentan la transmisión glutamatergica en corteza prefrontal

Marek, J Pharmacol Exp Ther 2000;292:76-87

PFOL02007

En Conclusión, la Esquizofrenia...

- Es un trastorno complejo que involucra la disfunción de varios sistemas de neurotransmisión y la conectividad entre ellos
- Puede manifestarse de formas diversas dependiendo del tipo de alteraciones en neurotransmisión predominantes.
- Solía considerarse un trastorno secundario a hiperdopaminergia mesolímbica. Hoy en día la disfunción de la interacción entre glutamato y dopamina, junto con la modulación de otros sistemas de neurotransmisión (serotonérgico, colinérgico, GABAérgico, entre otros) parece ser una explicación más plausible de sus características etiopatológicas, su cronología y la respuesta a los medicamentos

PFOL02007